

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова робота
на правах рукопису

ОЛЕКСЯК ОЛЕНА ІГОРІВНА

УДК 618.3-06:616.24-002-007.272

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА
ЛІКУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ІЗ
ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Олексяк О. І.

Науковий керівник: **Геряк Світлана Миколаївна**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2024

АНОТАЦІЯ

Олексяк О. І. Клініко-функціональні особливості перебігу та лікування акушерських ускладнень у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Дисертаційну роботу присвячено розробці програми прогнозування, профілактики та корекції акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) шляхом додаткового призначення вітамінно-мінерального комплексу та L-аргініну для корекції оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та ендогенної інтоксикації, що спричинило ХОЗЛ.

З метою досягнення поставленої мети дослідження поділено на два етапи. На першому визначали частоту акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із клінічними ознаками ХОЗЛ за допомогою проведення ретроспективного аналізу 6730 карт вагітності та пологів. Встановили, що у вагітних із ХОЗЛ відмічали статистично вищу частоту виникнення ускладнень вагітності та пологів порівняно зі здоровими. Так, дисфункцію плаценти було діагностовано у 57,3 % вагітних (проти 42,4 % в контрольній групі) затримку росту плода у 9,4 % (проти 5,7 %), загрозу передчасних пологів – у 10,3 % (проти 8,1 %), прееклампсію – в 14,5 % (проти 10,9 %), анемію – у 33 % (проти 18,6 %) та дистрес плода під час вагітності в 8,2 % (проти 5,2 %). Загалом, вагітність перебігала на тлі ускладнень у 87,3 %. При цьому в 13,6 % було діагностовано дві та більше акушерські патології.

На другому етапі дослідження обстежено 163 вагітних, яких поділили на 3 групи. Основну групу становили 54 вагітних із ХОЗЛ, яких теж поділили на дві підгрупи залежно від рівня об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) (ІА – 34 вагітні з легким ступенем бронхообструкції, ІБ – 20 пацієнток із помірним ступенем бронхообструкції) та отримували, окрім стандартного лікування за протоколом, додатково пероральний розчин L-аргініну в дозі 5 мл (1 мірна ложка) три рази на добу та комплексний вітамінно-мінеральний комплекс один раз на добу перорально, до складу якого входить: кальцій – 160 мг; вітамін С – 45 мг; магній – 45 мг; вітамін РР (нікотинамід) – 13,5 мг; залізо – 13,5 мг; вітамін Е – 10 мг; цинк – 7,5 мг; вітамін В₅ – 4,5 мг, вітамін В₆ – 1,5 мг, вітамін В₁ – 1,1 мг, марганець – 0,9 мг, вітамін В₂ – 0,8 мг, мідь – 0,45 мг, вітамін А – 0,4 мг, вітамін В₉ – 200 мкг, йод – 100 мкг, вітамін Н – 75 мкг, молібден – 22,5 мкг, селен – 20 мкг, хром – 12,5 мкг, вітамін D₃ – 5 мкг, вітамін В₁₂ – 1,5 мкг. Після повного клініко-лабораторного обстеження: при постановці на облік у 10 – 12 тижнів, у 18 – 20 тижнів та у 28 – 30 тижнів призначали запропонований тритижневий курс лікування. До другої групи порівняння увійшло 77 вагітних із ХОЗЛ з I та II ст. бронхообструкції, які отримували загальноприйнятту терапію за протоколом: ІА підгрупа – 43 пацієнтки з легким ступенем бронхообструкції, ІБ підгрупа – 34 жінки з помірним ступенем бронхообструкції. Контрольну групу склали 32 вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

При аналізі загального стану у всіх жінок із ХОЗЛ у другій половині вагітності спостерігали маніфестацію клінічної симптоматики ХОЗЛ. При цьому в 18,6 % вагітних ІА та 32,3 % жінок ІБ підгруп відмічали поєднання двох та більше симптомів. При збільшенні ступеня бронхообструкції частіше були такі клінічні прояви ХОЗЛ, як хронічний кашель, задишка, виділення мокротиння, відчуття стиснення в грудній клітці, які супроводжувалися достовірним зниженням показників функціональної життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), пікової об'ємної швидкості (ПОШ), максимальної об'ємної швидкості (МОШ₂₅₋₇₅) та індексу Тіффно ($p < 0,05$). Лабораторно виявили, що при

збільшенні ступеня тяжкості бронхообструкції у вагітних із ХОЗЛ відбуваються порушення в редокс-системі, що проявляється збільшенням проміжних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), зниженням активності основних показників антиоксидантного захисту (АОЗ) прямопропорційно до ступеня бронхообструкції та розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕД) ($p < 0,05$). При цьому, вираження ЕД зростає зі ступенем бронхообструкції ($r = 0,513 - 0,627$). Одночасно у вагітних із ХОЗЛ встановили прямопропорційне до ступеня бронхообструкції зростання рівня прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β ($rI = -0,81$, $rII = -0,67$), ІЛ-6 ($rI = -0,88$, $rII = -0,78$), ІЛ-8, TNF- α та обернено пропорційний рівень протизапального ІЛ-10 ($rI = 0,80$, $rII = 0,86$), що може бути раннім прогностичним критерієм розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

При аналізі перебігу вагітності у жінок із ХОЗЛ, порівняно з контрольною групою здорових вагітних, відмічали достовірно вищу частоту акушерських та перинатальних ускладнень, що залежала від ступеня бронхообструкції. Так, дисфункція плаценти виникала у 2,3 раза частіше в ІА та у 3,2 раза частіше в ІБ підгрупах, порівняно з контрольною групою, затримка росту плода – 11,6 % в ІА та 23,5 % у ІБ підгрупах, дистрес плода під час вагітності (відповідно у 2,3 % в ІА та у 8,8 % в ІБ підгрупах), анемія (20,9 та 32,4 %). Також у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції загрозу передчасних пологів було виявлено в 17,6 % вагітних (у контрольній групі 3,1 %), з них у 11,8 % вагітність завершилася передчасними пологами. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції загроза передчасних пологів виникла у 9,3 % жінок, троє (7,0 %) з яких мали згодом передчасні пологи.

Серед ускладнень пологової діяльності найчастіше виявляли аномалії пологової діяльності (27,3 %), передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО) (9,1 %), дистрес плода (14,3 %), пологовий травматизм матері та плода (14,3 %), кровотечу при пологах та у післяпологовому періоді (13,0 %), вищу частоту оперативного розродження (14,3 %).

В основній групі вагітних, які приймали запропоноване комплексне лікування, відмітили виражений позитивний клінічний ефект на купірування клінічних проявів ХОЗЛ та бронхообструктивного синдрому. Також під впливом запропонованого курсу лікування з включенням L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу зазначили достовірне зниження рівнів ендотеліну-1 (ЕД-1) та кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів (ЦДЕ) у вагітних із ХОЗЛ основної групи ($p < 0,05$).

Через 3 місяці після проведеного лікування спостерігали достовірну різницю показників редокс-системи між групою порівняння та основною групою пацієток. Так, у вагітних основної групи з легким ступенем бронхообструкції коцентрація малонового діальдегіду (МДА) знизилась на 23,5 % у ІА та 39,1 % в ІБ підгрупах, дієнових кон'югат (ДК) – на 6,7 % у ІА підгрупі, та 11,2 % у ІБ підгрупах на тлі достовірного відновлення антиоксидантного захисту і підвищення вмісту супероксиддисмутази (СОД) на 18,9 % у ІА та 22,1 % в ІБ підгрупах, каталази – на 12,9 та 24,1 %, концентрації відновленого глутатіону на 67,2 та 77,6 % ($p < 0,05$), разом з тим як покращення показників редокс-системи в пацієток групи порівняння було не достовірним ($p > 0,05$). Результати аналізу маркерів системної запальної активності після проведеного лікування показали достовірну різницю між основною групою та групою порівняння у бік поліпшення показників у пацієток, які приймали модифіковану терапію. Так, рівень ІЛ-1 β знизився на 26,9 % у ІА та 26,2 % у ІБ підгрупах. ІЛ-6 на 21,4 % у ІА та 25,1 % в ІБ. ІЛ-8 на 27,9 % у ІА та 29,2 % в ІБ підгрупах. TNF- α на 29,5 % в ІА та 25,6 % у ІБ підгрупах. У той же час рівень протизапального ІЛ-10 підвищився на 16,9 % у ІА та 26,5 % в ІБ підгрупах ($p < 0,05$).

Оптимізація протокольного лікування вагітних із ХОЗЛ легкого та помірного ступенів тяжкості за допомогою додаткового призначення питного розчину L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу сприяло відновленню гемодинамічних показників у системі мати–плацента–плід, що проявлялось задовільним станом мікроциркуляції в плаценті та маткових судинах:

відновлення пульсаційного індексу (ПІ), індексу резистентності (ІР), систоло-діастолічного відношення (СДВ) в артерії пуповини (АП), матковій артерії (МА) та середньомозковій артерії (СМА) ($p < 0,05$). Задовільний стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) під впливом комплексного лікування забезпечувало нормальне функціонування і розвиток плода. Так, у вагітних основної групи за даними кардіотокографії (КТГ) базальна частота серцевих скорочень (БЧСС) та частота, тривалість та амплітуда осциляцій суттєво не відрізнялися від даних здорових вагітних без коморбідної патології. Отримані позитивні клінічні результати апробації запропонованого лікувального комплексу підтверджували нормальна маса новонароджених та їх задовільна адаптація після народження.

Клінічна апробація запропонованого медикаментозного комплексу в якості превентивної терапії акушерських ускладнень у вагітних з ХОЗЛ засвідчила, що під впливом такого лікування достовірно менше розвиваються акушерські та перинатальні ускладнення ($p < 0,05$). Так, в основній групі вагітних під впливом лікування частота прееклампсії знизилась у 2,3 раза, загроза раннього та пізнього викидня – відповідно в 2,6 та 2,3 раза, передчасних пологів – у 2,3 раза, плацентарної дисфункції – в 2,5 раза, що супроводжувалось достовірним зниженням частоти ЗРП у 3 рази, анемії в 1,8 раза, порівняно з групою вагітних, які отримували базисну терапію за протоколом ($p < 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше по-новому висвітлено патофізіологічні механізми розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з ХОЗЛ. Уточнено наукові дані щодо епідеміологічного поширення та перебігу ХОЗЛ у вагітних із легким та помірним ступенями бронхообструкції та виявлено достовірно вищу частоту виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у даних жінок.

Вперше встановлено, що клінічно перебіг ХОЗЛ у вагітних супроводжувався хронічним кашлем, задишкою та виділенням мокротиння, а найбільш вагомими факторами ризику загострення ХОЗЛ під час вагітності були тютюнокуріння, вейпінг та продукти згоряння біопалива.

Доповнено наукові дані щодо особливостей адаптації матково-плацентарної гемодинаміки у вагітних із ХОЗЛ на тлі розвитку порушень функціонального стану дихальної, редокс-системи, неспецифічного запального процесу, ендотеліальної дисфункції та їх роль у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень при ХОЗЛ у вагітних.

Вперше було розроблено програму превентивного лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ, яка включала додаткове призначення до базової терапії L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу, що сприяло достовірному зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень ($p < 0,05$).

На підставі отриманих результатів комплексного обстеження вагітних із ХОЗЛ розширено дані про особливості перебігу вагітності та пологів і розвиток акушерських ускладнень на тлі ХОЗЛ, що дало можливість суттєво поліпшити ранню діагностику та профілактику акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ.

Використання запропонованого комплексу превентивного лікування допоможе оптимізувати базисну терапію пацієнок із ХОЗЛ, що дозволить знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність; хронічне обструктивне захворювання легень; ендотеліальна дисфункція; неспецифічна імунна відповідь; редокс-система; фактори ризику; акушерські і перинатальні ускладнення; плацентарна дисфункція; прееклампсія; невиношування вагітності; затримка росту плода; превентивна терапія; L-аргінін; вітамінно-мінеральний комплекс.

ABSTRACT

O. I. Oleksiak. Clinical and functional features of the course and treatment of obstetric complications among pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

PhD thesis in Subject Area: Medicine 222 (Field of Study: Health care 22). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The doctoral thesis is devoted to the development of a programme for the prognosis, prevention and correction of obstetric and perinatal complications among pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by means of the additional appointment of a vitamin and mineral complex and L-arginine to correct oxidative stress, endothelial dysfunction and endogenous intoxication that caused COPD.

To achieve this goal, the study was divided into two stages. The first stage was to determine the frequency of obstetric and perinatal complications in pregnant women with clinical signs of COPD. It was done by conducting a retrospective analysis of 6730 maternity records. It was found that pregnant women with COPD had a statistically higher incidence of pregnancy and delivery complications compared to healthy women. Thus, placental dysfunction was diagnosed in 57.3 % of pregnant women (versus 42.4 % in the control group), fetal growth retardation syndrome in 9.4 % (versus 5.7 %), threatened preterm labor in 10.3 % (versus 8.1 %), pre-eclampsia in 14.5 % (versus 10.9 %), anaemia in 33 % (versus 18.6 %), and fetal distress during pregnancy in 8.2 % (versus 5.2 %). Overall, 87.3 % of pregnancies had complications. At the same time, 13.6% were diagnosed with two or more obstetric pathologies.

At the second stage of the study, 163 pregnant women were examined and divided into 3 groups. The main group consisted of 54 pregnant women with COPD, who were also divided into two subgroups depending on the level of forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) (IA – 34 pregnant women with mild bronchial obstruction, IB – 20 patients with moderate bronchial obstruction) and, in addition to the standard *protocol-based treatment*, received an oral solution of L-arginine in a dose of 5 ml (1 scoop) three times a day and a vitamin and mineral complex once a

day orally, which includes: Calcium – 160 mg; vitamin C – 45 mg; magnesium – 45 mg; vitamin PP (nicotinamide) – 13.5 mg; iron – 13.5 mg; vitamin E – 10 mg; zinc – 7.5 mg; vitamin B5 – 4.5 mg, vitamin B6 – 1.5 mg, vitamin B1 – 1.1 mg, manganese – 0.9 mg, vitamin B2 – 0.8 mg, copper – 0.45 mg, vitamin A – 0.4 mg, vitamin B9 – 200 mcg, iodine – 100 mcg, vitamin H – 75 mcg, molybdenum – 22.5 mcg, selenium – 20 mcg, chromium – 12.5 mcg, vitamin D3 – 5 mcg, vitamin B12 – 1.5 mcg. After a complete clinical and laboratory examination the proposed three-week treatment course was prescribed for the 10th-12th weeks, 18th-20th weeks and 28th-30th weeks,. The second comparison group included 77 pregnant women with COPD and bronchial obstruction of grade I and II who received conventional therapy according to the protocol: IIA subgroup – 43 patients with mild bronchial obstruction, IIB subgroup – 34 women with moderate bronchial obstruction. The control group consisted of 32 pregnant women with a physiological course of pregnancy and childbirth.

When analysing the general condition of all women with COPD in the second half of pregnancy, the manifestation of clinical symptoms of COPD was observed. At the same time, 18.6 % of pregnant women of IIA and 32.3 % of women of IIB subgroups had a combination of two or more symptoms. With an increase in the degree of bronchial obstruction, such clinical manifestations of COPD as chronic cough, dyspnoea, sputum production, and chest tightness were more common. These clinical manifestations were accompanied by a significant decrease in functional vital capacity (FVC), peak expiratory flow rate (PEFR), maximum expiratory flow rate (MEFR₂₅₋₇₅), and Tiffeneau index ($p < 0.05$). Laboratory tests revealed that with an increase in the severity of bronchial obstruction in pregnant women with COPD, there are disturbances in the redox system, which is manifested by an increase in intermediate products of lipid peroxidation (LPO), a decrease in the activity of the main indicators of antioxidant defence (AOD) in direct proportion to the degree of bronchial obstruction and the development of endothelial dysfunction (ED) ($p < 0.05$). At the same time, ED increases with the degree of bronchial obstruction ($r = 0.513-0.627$). At the same time, a directly proportional increase in the level of

proinflammatory cytokines – IL-1 β (rI=-0.81, rII=-0.67), IL-6 (rI=-0.88, rII=-0.78), IL-8, TNF- α and an inversely proportional level of anti-inflammatory IL-10 (rI=0.80, rII=0.86) were found in pregnant women with COPD, which may be an early prognostic criterion for the development of obstetric and perinatal complications.

When analysing the course of pregnancy in women with COPD, compared with the control group of healthy pregnant women, a significantly higher incidence of obstetric and perinatal complications was noted, which depended on the degree of bronchial obstruction. Thus, placental dysfunction occurred 2.3 times more often in the IIA and 3.2 times more often in the IIB subgroups compared with the control group, fetal growth retardation syndrome – 11.6 % in the IIA and 23.5 % in the IIB subgroups, fetal distress during pregnancy (2.3 % in the IIA and 8.8 % in the IIB subgroups respectively), anaemia (20.9% and 32.4%). In addition, in the subgroup with moderate bronchial obstruction, the threatened preterm delivery was detected in 17.6 % of pregnant women (3.1 % in the control group). And pregnancies of 11 % of women in this group ended in premature births. In the subgroup with mild bronchial obstruction, 9.3 % of women were at risk of preterm delivery, three (7.0 %) of whom subsequently had preterm birth.

Among labour complications, the most common were abnormalities of labour (27.3 %), premature rupture of membranes (9.1 %), fetal distress (14.3 %), maternal and fetal trauma (14.3 %), bleeding during labour and in the postpartum period (13.0 %), and a higher incidence of surgical delivery (14.3 %).

In the main group of pregnant women who took the proposed complex treatment, a pronounced positive clinical effect on the relief of clinical manifestations of COPD and bronchial obstructive syndrome was noted. Also, under the influence of the proposed course of treatment with the inclusion of L-arginine and vitamin-mineral complex, a significant decrease in the levels of endothelin-1 (ED-1) and the number of circulating desquamated endothelial cells (CDE) were noted in pregnant women with COPD of the main group ($p<0.05$).

3 months after the treatment, a significant difference in the redox system parameters was observed between the comparison group and the main group of

patients. Thus, in pregnant women of the main group with a mild degree of bronchial obstruction, the concentration of malondialdehyde (MDA) decreased by 23.5 % in the IA and 39.1 % in the IB subgroups, diene conjugates (DC) decreased by 6.7 % in the IA subgroup, and 11.2 % in the IB subgroups against the background of a significant restoration of antioxidant protection and an increase in the content of superoxide dismutase (SOD) by 18.9 % in IA and 22.1 % in IB subgroups, catalase decreased by 12.9 % and 24.1%, concentration of reduced glutathione – by 67.2 % and 77.6 % ($p < 0.05$), while the improvement of redox system parameters in patients of the comparison group was not significant ($p > 0.05$). The results of the analysis of markers of systemic inflammatory activity after treatment showed a significant difference between the main group and the comparison group in the direction of improvement in patients taking the modified therapy. Thus, the level of IL-1 β decreased by 26.9 % in the IA and 26.2 % in the IB subgroups, IL-6 – by 21.4 % in IA and 25.1% in IB, IL-8 – by 27.9 % in IA and 29.2 % in IB subgroups, TNF- α – by 29.5 % in IA and 25.6 % in IB subgroups. At the same time, the level of anti-inflammatory IL-10 increased by 16.93 % in IA and 26.5 % in IB subgroups ($p < 0.05$).

Optimisation of the protocol-based treatment of pregnant women with mild to moderate COPD by additional administration of L-arginine drinking solution and vitamin-mineral complex contributed to the restoration of haemodynamic parameters in the mother-placenta-fetus system, which was manifested by a satisfactory state of microcirculation in the placenta and uterine vessels: restoration of the pulsatility index (PI), resistive index (RI), systolic-to-diastolic ratio (SDR) in the umbilical artery (UA), uterine artery (UA) and middle cerebral artery (MCA) ($p < 0.05$). The satisfactory state of the fetoplacental complex (FPC) under the influence of complex treatment ensured normal functioning and development of the fetus. Thus, in pregnant women of the main group, according to cardiotocography (CTG), the basal heart rate (BHR) and the frequency, duration and amplitude of oscillations did not differ significantly from those of healthy pregnant women without comorbidities. The positive clinical results of the testing of the proposed treatment complex were

confirmed by the normal weight of newborns and their satisfactory adaptation after birth.

Clinical testing of the proposed drug complex as a preventive therapy for obstetric complications in pregnant women with COPD showed that obstetric and perinatal complications develop significantly less ($p < 0.05$) under the influence of such treatment. Thus, in the main group of pregnant women under treatment, the incidence of pre-eclampsia decreased by 2.3 times, the threat of early and late miscarriage – by 2.6 and 2.3 times, respectively, and preterm birth – by 2.3 times, placental dysfunction – by 2.5 times, which was accompanied by a significant decrease in the incidence of fetal growth retardation syndrome by 3 times, anaemia by 1.8 times compared with the group of pregnant women who received basic therapy according to the protocol ($p < 0.05$).

Scientific novelty of the results. The pathophysiological mechanisms of the development of obstetric and perinatal complications in pregnant women with COPD are highlighted for the first time in a new way in this PhD thesis. Scientific data on the epidemiological distribution and course of COPD in pregnant women with mild and moderate degrees of bronchial obstruction have been clarified and a significantly higher incidence of obstetric and perinatal complications in these women has been identified. Scientific data on the epidemiological distribution and course of COPD in pregnant women with mild and moderate degrees of bronchial obstruction have been clarified, and a significantly higher frequency of obstetric and perinatal complications in these women has been revealed

For the first time, it was found that the clinical course of COPD in pregnant women was accompanied by chronic cough, dyspnoea and sputum production, and the most significant risk factors for exacerbation of COPD during pregnancy were tobacco smoking, vaping and biofuel combustion products.

The scientific data on the peculiarities of uteroplacental haemodynamics adaptation in pregnant women with COPD against the background of the development of respiratory and redox system disorders, nonspecific inflammatory process, endothelial dysfunction and their role in the formation of obstetric and

perinatal complications in case of COPD in pregnant women have been supplemented.

For the first time, a programme of preventive treatment and prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with COPD was developed, which included the additional administration of L-arginine and a vitamin-mineral complex to the basic therapy. This contributed to a significant reduction in the incidence of obstetric and perinatal complications ($p < 0.05$).

Based on the results of a comprehensive examination of pregnant women with COPD, the data on the peculiarities of pregnancy and childbirth and the development of obstetric complications against the background of COPD were expanded, which made it possible to significantly improve the early diagnosis and prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with COPD.

The use of the proposed complex of preventive treatment will help to optimise the basic therapy of patients with COPD, which will reduce the frequency of obstetric and perinatal complications.

Key words: pregnancy; chronic obstructive pulmonary disease; endothelial dysfunction; nonspecific immune response; redox system; risk factors; obstetric and perinatal complications; placental dysfunction; preeclampsia; miscarriage; fetal growth retardation; preventive therapy; L-arginine; vitamin and mineral complex.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Олексяк, О. І., & Геряк, С. М. (2021). Особливості розвитку акушерських ускладнень у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень (Огляд літератури та власні дані). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. (1), 129-137. DOI: [10.11603/24116-4944.2021.1.12368](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12368). (Олексяк О. І. розробила концепцію і дизайн дослідження, проаналізувала джерела літератури, провела збір, аналіз та інтерпретацію

даних, написала статтю; Геряк С. М. провела редагування та консультування щодо мети і завдань).

2. Геряк, С. М., & Олексяк, О. І. (2022). Особливості перебігу акушерських ускладнень в залежності від функціонального стану дихальної системи у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. (2), 69–75. [DOI: 10.11603/24116-4944.2021.2.12592](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12592). (Олексяк О. І. розробила концепцію і дизайн дослідження, провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала статтю; Геряк С. М. провела консультування щодо мети і завдань та редагування статті).

3. Олексяк, О., & Геряк, С. (2022). Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 12 (2 (44)), 38-43. [DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7) (SCOPUS, Q4). (Олексяк О. І. розробила концепцію і дизайн дослідження, провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала статтю; Геряк С. М. провела консультування щодо мети і завдань та редагування статті).

4. Heriak, S. M., & Oleksiak, O. I. (2023). The influence of systemic inflammatory markers on the development of obstetrical complications in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. *Zaporozhye medical Journal*. 25 (1), 35-40. [DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.264437) (WEB OF SCIENCE). (Олексяк О. І. розробила концепцію і дизайн дослідження, провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала статтю; Геряк С. М. провела консультування щодо мети і завдань та редагування статті).

5. Олексяк, О. І., & Геряк, С. М. (2024). Прогнозування ризику розвитку акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 53–58. DOI:10.11603/24116-4944.2024.1.14698. (Олексяк О. І. розробила концепцію і дизайн дослідження, провела збір, аналіз та

інтерпретацію даних, написала статтю; Геряк С. М. провела консультування щодо мети і завдань та редагування статті)

6. Heryak, S., & Oleksiak, O. (2022). The features of chronic obstructive pulmonary disease influence on the pregnancy complications development. *World Science*, 5 (77). [DOI: 10.31435/rsglobal_ws/30092022/7869](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092022/7869). (Олексяк О. І. розробила концепцію і дизайн дослідження, провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала статтю; Геряк С. М. провела консультування щодо мети і завдань та редагування статті).

7. Heryak, S., & Oleksiak O. (2022) The Predictors Of Obstetric And Perinatal Complications In Pregnant Women With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Scientific Women's Health*. 4 (11). 27-33. DOI: [10.31080/aswh.2022.04.0438](https://doi.org/10.31080/aswh.2022.04.0438). (Олексяк О. І. розробила концепцію і дизайн дослідження, провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала статтю; Геряк С. М. провела консультування щодо мети і завдань та редагування статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Геряк, С. М., Олексяк, О. І., Петренко, Н. В., Якимчук, В. Д., Олексяк, В. Д., & Кобза, К. П. Фактори ризику перинатальних захворювань у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику. Тернопіль, 2020. 27. (Геряк С. М. консультування щодо мети і завдань, Олексяк О. І. провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала тези, Петренко Н. В. провела редагування тез, Якимчук В. Д. допомога у зборі даних, Олексяк В. Д. допомога в аналізі літературних джерел, Кобза К. П. допомога у зборі даних)

9. Олексяк, О. І., Геряк С. М., Заріцька, Н. Р., Волошин В., Г., Небесьо, Т. А., & Зіненко, О. В. Патогенетичні фактори ризику акушерських ускладнень у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику. Тернопіль, 2020. 56-57. (Олексяк О. І. провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала тези, Геряк С. М. консультування щодо мети і завдань,

Заріцька Н. Р. допомога у зборі даних, Волошин В. Г. допомога в аналізі літературних джерел, Небесьо Т. А. редагування тез, Зіненко О. В. допомога у зборі даних)

10. Олексяк, О. Ретроспективний аналіз медичної документації вагітних жінок з хронічним обструктивним захворюванням легень: Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. 2021 квіт. 12-14. Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига». 2021. 105.

11. Геряк, С. М., Олексяк, О. І., Овчарук, В. В., & Олексяк, В. Д. Вплив хронічних обструктивних захворювань легень на перебіг вагітності в залежності від стадії важкості захворювання: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». 2021 черв. 11 Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига», 2021. 108-109 (*Геряк С. М. консультування щодо мети і завдань, Олексяк О. І. провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала тези, Овчарук В. В. допомога у зборі даних, Олексяк В. Д. допомога в аналізі літературних джерел*).

12. Геряк, С., & Олексяк О. Рівні маркерів оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії». 2022 листопада 24-25. Івано-Франківськ. 10-11 (*Олексяк О. І. провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала тези, Геряк С. М. провела консультування щодо мети і завдань*).

13. Геряк, С. М., & Олексяк, О. І. Вплив системного запалення у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень різного ступеня бронхообструкції на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». 2023 червня 16-17. Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига». 2023. 84-85. (*Олексяк О. І. провела збір, аналіз та інтерпретацію даних, написала тези, Геряк С. М. провела консультування щодо мети і завдань*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 Особливості патогенезу та клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у вагітних та його вплив на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень (огляд літератури)	29
1.1 Епідеміологія, етіологія та особливості адаптації дихальної системи під час вагітності та її вплив на перебіг вагітності й стан плода	29
1.2 Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень	38
1.3 Патофізіологічні механізми розвитку акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень	42
1.4 Сучасні аспекти профілактики та лікування ускладнень вагітності у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень	50
РОЗДІЛ 2 Матеріали та методи дослідження	59
2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика клінічних груп	59
2.2 Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень та сучасні підходи у виборі превентивної терапії акушерських ускладнень	70
2.3 Лабораторні та інструментальні методи дослідження	73
2.4 Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження	80
РОЗДІЛ 3 Перебіг вагітності, пологів та результати клініко-лабораторного та інструментального обстеження вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень	81
3.1 Особливості змін функціонального стану дихальної системи у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень	81
3.2 Особливості змін рівня цитокінового статусу, стану системи пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та	

ендотеліальної функції у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень	85
3.3 Особливості перебігу вагітності, пологів, стан плода та новонародженого у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень	91
РОЗДІЛ 4 Динаміка змін показників зовнішнього дихання, активності редокс-системи, функціонального стану ендотеліальної функції та показників системного запалення у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень	106
4.1 Динаміка змін клінічного статусу, показників функції зовнішнього дихання, у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень та тлі рекомендованої терапії	106
4.2 Динаміка змін ендотеліальної функції пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень під впливом запропонованого комплексу лікування	109
4.3 Вплив запропонованого комплексу лікування на рівень системного запалення у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень	116
РОЗДІЛ 5 Вплив запропонованого комплексу лікування на перебіг вагітності та пологів у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень	120
5.1 Особливості перебігу вагітності та зміни стану плода у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень під впливом запропонованого комплексного лікування	120
5.2 Особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень, які отримували запропонований комплекс лікування	127
РОЗДІЛ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	132
ВИСНОВКИ	146

	19
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	150
ДОДАТКИ	181

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АП – артерія пуповини

БПР – біпаріетальний розмір голівки

БПП – біофізичний профіль плода

БЧСС – базальна частота серцевих скорочень

ДК – дієнові кон'югати

ДП – довжина плечика

ДС – довжина стегна

ЕТ-1 – ендотелін-1

ЖЄЛ – життєва ємність легень

ЗРП – затримка росту плода

ІР – індекс резистентності

ІТ – індекс Тіффно

МДА – малоновий діальдегід

МА – маткова артерія

МОШ_{25, 50, 75} – максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25, 50, 75 %

НСТ – нестресовий тест

ОГ – об'єм грудної клітки

ОЖ – об'єм живота

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду

ПОШ – пікова об'ємна швидкість видиху

ПІ – пульсаційний індекс

С/Д – систоло-діастолічне співвідношення

СМА – середньомозкова артерія

СОД – супероксиддисмутаза

СОШ₂₅₋₇₅ – середня об'ємна швидкість

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦДЕ – циркулюючі десквамовані ендотеліоцити

IL – інтерлейкін

CAT – COPD Assessment Test

mMRC – modified Medical Research Council dyspnea questionnaire

NO – оксид азоту

STV – short-term variability, короткотривала варіабельність

TNF- α – фактор некрозу пухлин- α

ВСТУП

Актуальність. За даними ВООЗ (2023), серед найважливіших проблем у сучасній медицині, які знаходяться у фокусі спільної уваги, безперечно одне з провідних місць займає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке за розповсюдженням і смертністю знаходиться на 3-му місці після ішемічної хвороби серця та інсульту [1-5]. За різними оцінками, в Україні щонайменше 4 % населення має ХОЗЛ, а близько 2 % смертей зумовлено цією хворобою. З кожним роком поширеність ХОЗЛ зростає у жіночій популяції, при цьому окремі дослідження вказують, що від 25 до 45 % усіх хворих ніколи не зловживали тютюнокурінням, а в генезі захворювання провідну роль відіграють інші фактори ризику [6-8].

Властивість дихальної системи забезпечувати повноцінний газообмін особливо необхідна під час вагітності, так як використання кисню в цей період зростає на 15–20 %. Дані потреби задовольняються завдяки підвищенню навантаження на дихальну систему шляхом структурної та функціональної перебудови, що при наявності хронічної патології дихальної системи може стати причиною як декомпенсації захворювання, так і впливати на клінічний перебіг вагітності [9, 10]. Через широке зростання частоти захворюваності ХОЗЛ унаслідок погіршення екологічних умов, збільшення тютюнокуріння серед жінок, у тому числі вейпінгу [11-13], ХОЗЛ у вагітних розглядають як одну з основних причин розвитку низки акушерських та перинатальних ускладнень [14]. Разом з тим, виношування вагітності та пологи на тлі ХОЗЛ значно погіршують стан здоров'я жінки та призводять до прогресування соматичного захворювання [15]. Також за даними останніх мета-досліджень встановлено, що розвиток ХОЗЛ у жінок під час вагітності асоціюється з такими ускладненнями, як спонтанні викидні, кровотечі під час вагітності та у післяпологовий період, відшарування плаценти, гестаційний діабет, передлежання плаценти, високий відсоток кесаревого розтину, ПРПО,

тромбоемболія легеневої артерії та вищі шанси перебування в реанімаційному відділенні [16-18].

Серед українських науковців, які досліджують захворювання легень у вагітних, найчастіше зустрічаються праці Т. О. Перцевої (2020) про вплив пневмонії на вагітність [19]. С. В. Коваленко (2018) та В. В. Лазуренко (2020) аналізували перебіг астми на тлі вагітності та її вплив на розвиток акушерських ускладнень [20, 21]. В. І. Медведь та співавт. (2020) описували взаємозв'язок між захворюваннями верхніх дихальних шляхів та вагітністю [22].

При цьому відсутні чіткі уявлення про патогенез акушерських та перинатальних ускладнень і механізми адаптації різних систем життєзабезпечення в материнсько-плодовому комплексі у вагітних із ХОЗЛ, що може призводити до неузгодження в тактиці ведення таких вагітних, перешкоджає проведенню своєчасних та адекватних лікувально-профілактичних заходів [23].

Відомо, що провідну роль у патогенезі ХОЗЛ відіграє запалення, яке впливає на функціональний стан матері та плода. Запалення в дихальних шляхах у хворих виглядає як змінена запальна відповідь на тривалу дію подразнювальних факторів [22]. Механізми такого посиленого запалення можуть бути також генетично зумовленими, зокрема, тоді, коли хвороба маніфестує в молодому віці [24]. Також унаслідок загострень ХОЗЛ й активації запального синдрому посилюється оксидативний стрес зі своїм негативним впливом на всі обмінні процеси в організмі матері та плода, в тому числі на функціональний стан ендотеліальної системи [25].

У свою чергу, дисфункція ендотелію судин відіграє суттєве значення у виникненні гемодинамічних порушень матково–плацентарного кровообігу, особливо мікроциркуляції в системі мати–плацента–плід [26]. Тому вивчення стану ендогенної інтоксикації, ендотеліальної дисфункції, запальних цитокінів при ХОЗЛ та їх впливу на загальний клінічний стан вагітної та плід, є важливим для прогнозування розвитку та тяжкості порушень матково-плацентарного кровообігу та інших акушерських ускладнень у жінок із ХОЗЛ,

що потребує розробки адекватної програми для їх своєчасної профілактики та лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології № 2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та профілактики ускладнень у жінок із порушенням репродуктивної функції та при супутній соматичній екстрагенітальній патології» (номер державної реєстрації 0116U003909) та «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер державної реєстрації 0118U000361), де дисертантка є співвиконавицею досліджень.

Мета дослідження – зниження частоти та тяжкості акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень шляхом розробки превентивної програми профілактики та корекції хронічного запального процесу, ендотеліальної дисфункції та ендогенної інтоксикації.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості перебігу вагітності та пологів залежно від функціонального стану дихальної системи та активності хронічного запального процесу.
2. Дослідити особливості змін стану редокс-системи, метаболічної інтоксикації у вагітних із ХОЗЛ.
3. Вивчити особливості порушень функції ендотелію у розвитку акушерських та перинатальних ускладнень при ХОЗЛ у вагітних.
4. Оцінити особливості змін матково-плацентарної гемодинаміки у вагітних із ХОЗЛ.

5. Розробити програму профілактики та патогенетичного лікування акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на ХОЗЛ.

Об'єкт дослідження – перебіг вагітності у жінок із ХОЗЛ.

Предмет дослідження – зміни параметрів дихальної системи та матково-плацентарної гемодинаміки в організмі вагітної жінки при різних варіантах перебігу ХОЗЛ; характер взаємозв'язку між функціональним станом дихальної системи та порушеннями гемодинаміки у вагітних із ХОЗЛ; особливості корекції функціональних порушень та профілактика ускладнень у вагітних із ХОЗЛ.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу, використання тесту з оцінки ХОЗЛ (ТОХ) та клінічного опитувальника (КОХ), дослідження функції зовнішнього дихання за допомогою спірометрії); методи діагностики стану плода (кардіотокографічний моніторинг (КТГ), біофізичний профіль плода (БПП), доплерометричне дослідження маткових артерій (МА), середньої мозкової артерії (СМА) та артерії пуповини (АП)); лабораторні, біохімічні методи (для визначення маркерів стану ендотелію судин – ендотелін-1 (ЕТ-1), кількість циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів (ЦДЕ)); імуноферментні методи (визначення прозапальних та протизапальних маркерів, таких, як інтерлейкін-1 (IL-1 β), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8), інтерлейкін-10 (IL-10), фактор некрозу пухлин- α (TNF- α); показників ПОЛ – малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК); антиоксидантної системи: відновлений глутатіон, каталаза та супероксиддисмутаза (СОД)). Математично-статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше представлено новий погляд на патофізіологічні механізми розвитку акушерських та перинатальних у вагітних із ХОЗЛ. Уточнено наукові дані щодо епідеміологічного поширення та перебігу ХОЗЛ у вагітних з легким та помірним ступеннями бронхообструкції та виявлено достовірно вищу частоту виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у даних жінок.

Вперше встановлено, що клінічно перебіг ХОЗЛ у вагітних супроводжувався хронічним кашлем, задишкою та виділенням мокротиння, а найбільш вагомими факторами ризику загострення ХОЗЛ під час вагітності були тютюнокуріння, вейпинг та продукти згоряння біопалива.

Доповнено наукові дані щодо особливостей адаптації матково-плацентарної гемодинаміки у вагітних із ХОЗЛ на тлі розвитку порушень функціонального стану дихальної, редокс-системи, неспецифічного запального процесу, ендотеліальної дисфункції та їх роль у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень при ХОЗЛ у вагітних.

Уперше розроблено програму превентивного лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ, яка включала додаткове призначення до базової терапії L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу, що сприяло достовірному зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. На підставі отриманих результатів комплексного обстеження вагітних із ХОЗЛ розширено дані про особливості перебігу вагітності та пологів і розвиток акушерських ускладнень на тлі ХОЗЛ, що дало можливість суттєво покращити ранню діагностику та профілактику акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ.

Використання запропонованого комплексу превентивного лікування дозволило оптимізувати базисну терапію у пацієток із ХОЗЛ, що дозволить знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Отримані результати дисертаційного дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології № 1, кафедри акушерства та гінекології № 2, кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри акушерства, гінекології та

перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедра акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, в лікувальний процес відділень екстрагенітальної патології КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР, Перинатальний центр тернопільської міської лікарні № 2, КНП «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері та дитини», КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр» ІФОР, КНЦ «Київський міський пологовий будинок № 1», КНП «Пологовий будинок № 4» Запорізької міської ради, КНП «Пологовий будинок № 1» м. Одеси, КНР ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».

Особистий внесок здобувача. Здобувач разом із науковим керівником розробили тему наукової роботи, мету, завдання, обрали основні методи дослідження. Автор самостійно виконала інформаційний та патентний пошук, провела збір анамнезу, клінічне, інструментальне обстеження вагітних із ХОЗЛ легкого та помірного ступенів бронхообструкції, призначила запропонований лікувальний комплекс пацієнткам основної групи та провела динамічне спостереження за вагітними, узагальнила результати дослідження, виконала статистичну обробку отриманих результатів, оформила розділи дисертації, список літератури, висновки та рекомендації.

Апробація результатів роботи. Основні висновки дисертаційної роботи оприлюднено на Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2020); XXV Конгресі студентів та молодих учених (Тернопіль, 2021), підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021, 2023), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії» (Івано-Франківськ,

2022), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (Тернопіль, 2022), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Осінні фахові читання імені проф. А. Ю. Франчука» (Тернопіль, 2023), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2023, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 13 наукових праць, з них 5 статей у фахових наукових виданнях України (1 – у виданні, що індексується в базі даних Web of Science, та 1 – у виданні, що індексується у Scopus), 2 статті в періодичних іноземних журналах, 6 публікацій у матеріалах міжнародних та вітчизняних конгресів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках друкованого тексту та включає вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що включає 250 бібліографічних описів та додатки. Роботу ілюстровано 29 таблицями та 18 рисунками. Список використаних джерел та додатки викладені на 53 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ВАГІТНИХ І ЙОГО ВПЛИВ НА РОЗВИТОК АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія, етіологія й особливості адаптації дихальної системи під час вагітності та її вплив на перебіг вагітності й стан плода

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на даний час залишається найбільш непередбачуваною хворобою легеневої системи, оскільки характеризується повільним розвитком, персистуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів, різноманітністю клінічних проявів та тригерів, що негативно впливають і погіршують перебіг захворювання. Згідно з даними ВООЗ (2022) понад 250 млн людей в усьому світі страждають від ХОЗЛ [27].

Частка ХОЗЛ, як однієї із провідних причин інвалідизації та смертності, постійно збільшується. Так, у 1990 р. ХОЗЛ було на 6-му місці серед причин смертності, а сьогодні (2023) вже перебуває на 3-му після ішемічної хвороби серця та інсульту [2, 4, 28]. Поширеність захворювання у різних країнах знаходиться в межах від 7,6 до 13,6 % [5, 29, 30]. Серед усіх пацієнтів із ХОЗЛ лише у половини виставляють клінічний діагноз, а згідно з даних Global Burden of Disease (2017), близько 65 % хворих становлять люди, які ніколи не зловживали тютюнокурінням [1, 31-33].

Більшість дослідників вважає, що попередити дану патологію та її ускладнення можна лише за умови комплексної програми профілактики факторів ризику, що погіршують якість життя хворих шляхом відмови від тютюнокуріння, а також раннього призначення постійної базисної фармакотерапії, вчасного лікування загострень [1, 34].

ХОЗЛ належить до класичного прикладу взаємодії між генами та навколишнім середовищем. Найкраще вивченим генетичним фактором ризику

розвитку ХОЗЛ є дефіцит альфа₁-антитрипсину [35]. Згідно з даними дослідження The Global Burden of Disease study (2017), активне та пасивне тютюнокуріння, професійна діяльність людини, забруднення твердих часток навколишнього середовища, атмосферного повітря, тверде паливо та свинець належать до поширених причин ХОЗЛ [33].

До симптоматичних проявів ХОЗЛ належить прогресуюча бронхообструкція, що характеризується неповною зворотністю, кашлем із виділенням мокротиння та задишкою [7]. Обструкція дихальних шляхів відбувається у результаті розвитку вираженої запальної реакції, що виникає через негативний вплив цигаркового диму та інших подразників, до яких належать викиди після використання біопалива та шкідливі умови виробництва. Окрім того, за останніми даними Li-Xiang Wang et al. (2022) відмічено позитивну кореляцію між підвищенням сироваткового кадмію та зниженням легеневої функції у пацієнтів із ХОЗЛ, а результати досліджень *in vivo* показали, що кадмій активує аутофагію та посилює апоптоз епітеліальних клітин в легенях людини [36]. Вважають, що кадмій є відносно сучасним токсичним агентом, найчастіше забруднює ґрунт і рослини, у результаті чого його надмірна кількість може потрапляти в харчові продукти та бути причиною надмірної імунної відповіді, що спричиняє хронічні аутоімунно-запальні захворювання, серед яких провідне місце займає ХОЗЛ [37]. Qian Zhang та співавт. (2020) виявили, що пацієнти з ХОЗЛ також перебувають у групі ризику розвитку пневмонії [38].

У суспільстві поширена думка, що ХОЗЛ – це захворювання курців чоловічої статі старшої вікової категорії, проте дана концепція вже давно застаріла. Згідно з даних літератури, жінки більш чутливі до розвитку та прогресування ХОЗЛ при наявності ідентичних факторів ризику як у чоловіків [13]. Останні доказові дані свідчать, що у деяких країнах саме серед жіночого населення переважають смертельні випадки від ХОЗЛ і крім того, серед жінок не відмічалось такого зниження смертності, як спостерігали серед чоловіків, що у недалекому майбутньому може відобразитися на підвищеній частоті тяжкого

ступеня ХОЗЛ серед жінок [11, 12, 39-41]. За деякими метааналізами оцінюють поширеність ХОЗЛ серед чоловіків у 9–14 %, а серед жінок – 6–8 %. Проте з часом різниця щодо поширеності ХОЗЛ між чоловіками і жінками стає меншою, оскільки саме за рахунок жіночого населення зростає кількість хворих на ХОЗЛ в усьому світі [13, 24, 42, 43]. Причини для такого явища різноманітні: тютюнокуріння, яке за останні десятиліття значно поширилося серед жінок через використання систем вейпу, продукти згоряння біоорганічного палива, пасивне тютюнокуріння, гіршу переносимість тютюну, на відміну від чоловіків, тяжчий перебіг на тлі порушень гормонального фону в жінок [44]. Важлива роль належить і соціально-економічному статусу: чим він нижчий, тим вищі шанси захворіти [1]. За останніми оцінками, кількість курців серед жіночої статі у загальній популяції зросла з 12 % у першому десятилітті ХХІ ст. та перевищить 20 % до 2025 р. [13, 42].

Хоча тютюнокуріння залишається основною причиною ХОЗЛ в обох статей, воно лише частково причетне до збільшення частоти ХОЗЛ серед жінок [44]. Окрім того, на даний час вже неодноразово описано у дослідженнях про негативний вплив вейпінгу на розвиток патології легень у молодих людей [45]. Зокрема, Chatterji та співавт. (2019) виявили, що вже у перші три хвилини після куріння електронних сигарет спостерігають ознаки запалення в ендотелії легеневих судин [46]. Доведено також зв'язок між електронними сигаретами та ХОЗЛ [47, 48]. Результати в дослідженні також показали, що у жінок ХОЗЛ розвивається при меншому курінні сигарет, а захворювання перебігає у них тяжче в молодшому віці порівняно з чоловіками [49]. Існує декілька теорій, в яких пояснено даний феномен: менший розмір легень у жінок (більша частка впливу диму/частинок на дану площу легеневої тканини), генетика/епігенетика (змінена функція клітин і, як результат, порушення прозапальних шляхів у відповідь на вплив різних інфекцій) [39, 40, 42]. Дані показують, що саме жінки схильні до розвитку ХОЗЛ без куріння. Серед осіб із ХОЗЛ, які ніколи не курили, більше двох третин становлять жінки [42, 50]. Причиною цього може бути вплив забрудненого повітря вдома та на роботі [33], що більш негативно

впливає на жінок. В усьому світі близько 50 % міського і 90 % сільського домогосподарств у якості основного палива використовують біомасу як джерело внутрішньої енергії. У результаті близько 3 млрд людей піддаються впливу диму від біопалива. [28, 42, 50-52]. Під час згоряння біопалива утворюються дрібні частинки, які під час глибокого дихання, особливо у погано вентильованих приміщеннях, попадають у легені. Серед інших джерел забруднення варто зазначити мийні засоби, цвіль/плісняву, азбест, радонову фарбу тощо [41]. Серед окремих професій, що поширені серед представниць кращої половини людства необхідно відзначити текстильну галузь, у тому числі мале підприємництво, кабельну промисловість, роботу в теплицях та сферу краси: майстри манікюру, педикюру, перукарі [41, 42].

Незважаючи на те, що за останні роки в більш урбанізованих та розвинених містах прогресування епідемії тютюнокуріння зменшилося, молоде покоління додало нову загрозу для дихальних шляхів, а саме, збільшило використання електронних сигарет. За даними статистики, кожен другий підліток курил електронні сигарети щонайменше один раз [53]. Хоча достеменно невідомий вплив на легеневе здоров'я аналогів класичних сигарет, більшість дослідників абсолютно точно впевнена в тому, що вони містять стільки ж, якщо не більше, небезпечних хімічних речовин, ніж звичайні сигарети [41, 54].

Враховуючи дані останніх досліджень, можна зрозуміти, наскільки важливим є покращення розпізнавання та лікування ХОЗЛ в осіб жіночої статі, серед яких найчутливішу категорію становлять вагітні. В жінок не завжди представлені ідентичні симптоми або супутні захворювання, як у чоловіків. Навпаки, жінки в основному не курять, серед скарг у них менше виражений кашель та виділення мокротиння, але більше домінує задишка, і, як наслідок, пов'язана з цим тривога та депресія [42, 55]. Серед жінок також частіше поширена пізня діагностика хвороби, що в результаті є причиною більш тяжкого перебігу та частіших загострень ХОЗЛ, на відміну від чоловіків [50, 55]. Наприклад, Stolz та спіавт. (2019) у своєму дослідженні, в якому взяли

участь 22 429 пацієнтів із ХОЗЛ, серед яких 48 % становили жінки, виявили на 17 % вищий ризик виникнення загострення хвороби порівняно з чоловіками. Дані відмінності були найбільше помітні у молодшій віковій групі жінок [56].

Золотим стандартом діагностики ХОЗЛ вважають зменшення співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду/форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1/ФЖЄЛ) $<0,7$ після приймання бронходилататора [4, 8, 57]. Якщо ОФВ1 ≥ 80 % від належного, діагноз ХОЗЛ може бути встановлений при наявності симптомів ураження дихальної системи, наприклад, задишки або кашлю. Обструктивний процес у легенях може розвинутися швидше, ніж з'являться перші скарги, а для вагітних це має важливе значення. Також у вагітних жінок необхідно звернути увагу на такий симптом, як задишка, що часто є частиною фізіологічного перебігу вагітності за рахунок зниженої толерантності до гіпоксії [58]. Під час I триместру вагітності задишка турбує близько 15 % жінок, майже 50 % у терміні до 19 тижнів й до 75 % – в III триместрі. У 60 % вагітних задишка виникає тільки при фізичному навантаженні, а у 20 % – у спокої [59]. Саме тому таку оцінку симптому задишки у вагітних потрібно оцінювати в комплексному обстеженні, що базується на анамнезі (особливу увагу приділити шкідливим звичкам), даних спірометрії, використанні модифікованої шкали задишки Medical Research Council (mMRC) та оціночного тесту з ХОЗЛ – COPD Assessment Test (CAT) [60].

Для встановлення діагнозу ХОЗЛ у вагітних використовують критерії, що визначені наказом МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: хронічне обструктивне захворювання легень» № 555 від 27.06.2013 та критерії GOLD (2019) [7, 61].

Властивістю дихальної системи є забезпечення повноцінного газообміну, що вкрай необхідний під час вагітності, так як використання кисню в цей період зростає на 15–20 %. Разом з тим виражені локальні та системні зміни, які є частиною фізіологічних змін в організмі жінки під час вагітності, можуть бути

причиною збільшення ризику та тяжкості перебігу екстрагенітальних захворювань, зокрема дихальної системи [9, 10, 62-64]. Часто адаптація дихальної системи під час вагітності може бути причиною маскуванню патологічного процесу або, навпаки, стати причиною гіпердіагностики. Тому, наприклад, деякі дослідники, зокрема Mehta та співавт. [14], вважають, що фізіологічні та анатомічні особливості організму матері під час вагітності мають вплив на дихальну систему, за рахунок чого змінюють клінічну картину респіраторної патології.

Структурні та функціональні зміни дихальної системи починаються вже з перших тижнів вагітності через вплив прогестерону на дихальний центр. Подібні зміни в організмі жінок можна спостерігати під час лютеїнової фази менструального циклу за рахунок домінуючого впливу прогестерону в цей час, або в результаті приймання екзогенного прогестерону. Під час вагітності концентрація прогестерону зростає з 25 до 150 нг/мл. Також він має прямий вплив на підвищення чутливості дихального центру до вуглекислого газу. В результаті до 8-го тижня вагітності на 40 % збільшується хвилинна вентиляція легень, досягаючи рівня, який на 50 % перевищує потребу невагітної (з 7,5 до 10,5 л/хв), а тому дихальний об'єм зростає з 500 до 700 мл. Ці зміни необхідні для покращення надходження кисню, оскільки базове споживання його поступово збільшується на 20–40 мл/хв щомісяця у другій половині вагітності, а також, щоби задовільнити збільшення споживання кисню плодом [65-67].

Унаслідок збільшення хвилинної вентиляції у легенях вагітної в I триместрі вагітності розвивається хронічний компенсований алкалоз: відбувається підвищення парціального тиску кисню в артеріальній крові (P_{aO_2}) до 101–105 мм. рт. ст. та зниження парціального тиску вуглекислого газу (P_{aCO_2}). Значення P_{aCO_2} у нормі під час вагітності знаходиться в межах 28–31 мм. рт. ст. Цей показник дозволяє існувати градієнту P_{aCO_2} , оскільки вуглекислий газ може вільно дифундувати від плода до матері через плаценту, а потім виводиться через легені матері. Варто відзначити, що частота дихання матері при цьому залишається незмінною під час вагітності [68]. Також

унаслідок підвищеної екскреції бікарбонату нирками, рН артеріальної крові при фізіологічному перебігу вагітності практично не змінюється або знаходиться на верхній межі нормального діапазону (зазвичай у межах 7,40–7,45). З метою полегшення передачі кисню для плода в організмі матері також компенсаторно підвищується рівень 2,3-дифосфогліцерату в еритроцитах [69]. У кінці III триместру, ближче до терміну пологів відбувається зниження P_{aO_2} (до <101 мм. рт. ст.), оскільки підвищення серцевого викиду не встигає за збільшенням потреби вагітної матки та плода в кисні. Як наслідок, до терміну пологів спостерігаються підвищення продукції CO_2 та споживання кисню на 60%. Під час пологів відбувається збільшення частоти дихання та посилюється спорідненість материнського гемоглобіну до кисню, що призводить до різкого зниження P_{aCO_2} . У поєднанні з підвищенням швидкості метаболізму матері та високим споживанням кисню під час пологів відбувається часткове порушення надходження кисню до плода, що при супутній хронічній респіраторній патології може стати підґрунтям для виникнення гіпоксичних ускладнень в пологах [70].

Одночасно відбуваються незначні зміни з боку дифузної здатності легень під час вагітності. Частково підвищується дифузія для вуглекислого газу в I триместрі з подальшим її зниженням до 24–27 тижнів вагітності. Для кисню відбувається зменшення дифузних властивостей легень на 15 %, що стимулює зростання споживання кисню, а у верхніх дихальних шляхах відмічається, переважно в III триместрі, гіперсекреція і набряк слизової оболонки [70].

В організмі жінки під час вагітності через підвищення продукції жовтим тілом та плацентою гормону релаксину спостерігають зниження тонусу сполучної тканини та гладкої мускулатури і, як наслідок, відбувається перебудова кістково-м'язового каркаса грудної клітки, збільшення передньозаднього і транслатерального розмірів її, а також розширення реберного кута на 50 % [71]. У результаті розширюються міжреберні проміжки, зберігається черевний тип дихання (особливо в положенні на спині), що забезпечує достатню екскурсію діафрагми. Окружність грудної клітки

збільшується приблизно на 6 см, але недостатньо, щоби продемонструвати помітне зменшення залишкового об'єму повітря в легенях, яке контролює піднята діафрагма. Зміни, які описані досягають піку приблизно до 37-го тижня вагітності та повертаються до норми протягом 24 тижнів після пологів, окрім розміру підреберного кута, який звужується лише на 20 % [72]. Незважаючи на підйом діафрагми, збільшення внутрішньочеревного тиску та дихального об'єму критичної зміни легеневих об'ємів не відбувається. Оскільки життєва ємність легень та частота дихання при цьому не змінюються, як наслідок, відбувається зниження на 20 % функціональної залишкової ємності, резервного об'єму видиху, і відповідно залишкового об'єму [73, 74].

Втрата об'єму легень у результаті підняття діафрагми на 4 см лише частково компенсується збільшенням діаметра грудної стінки, і тому функціональна залишкова ємність (ФЗЄ) зменшується приблизно на 18 %, або із 300 до 500 мл. Це зниження ФЗЄ включає однакове зменшення як резервного об'єму видиху із загального 1300 до 1000 мл, так і залишкового об'єму із загальних 1500 до 1200 мл. Зниження ФЗЄ у кінці вагітності погіршується в положенні лежачи, коли діафрагма піднята найбільше через вищий внутрішньочеревний тиск. Збільшення об'єму легеневої крові під час вагітності також може сприяти зниженню ФЗЄ через заміщення об'єму судинним наповненням. Це зменшення ФЗЄ клінічно пов'язане з підвищеним поглинанням і виведенням інгаляційних анестетиків та швидкою десатурацією під час гіпнозу в результаті втрати функції резервуару кисню для об'єму легень у кінці видиху. При ХОЗЛ дана особливість має вагоме значення, оскільки при хронічній обструкції легень, що виникає при підвищеній продукції слизу, відбувається збільшення залишкового об'єму і, відповідно, ФЗЄ за рахунок «повітряної пастки», яка унеможливорює адекватний видих, що спричиняє подальшу гіперкапнію та гіпоксію [75-78].

Як видно з описаного вище, функція дихальних шляхів у вагітних суттєво змінюється, створюються додаткові умови для розвитку або прогресування ХОЗЛ, а вимірювання повітряного потоку, зокрема $ОФВ_1$, який є одним з

основних маркерів ХОЗЛ, стає діагностично цінним для оцінки задишки під час вагітності [79].

Також існують дані про зміни показників функції зовнішнього дихання у вагітних із ХОЗЛ, що зумовлює ще більше зниження сатурації та погіршення перебігу вагітності, особливо при наявності супутньої патології легень [14, 80]. Дана теорія базується на тому, що слизова оболонка дихальних шляхів набрякає в результаті гормонально-опосередкованого капілярного застою [81]. В даному аспекті, окрім стану матері, залишається нез'ясованим питання внутрішньоутробної адаптації плода, який на етапі свого розвитку потребує більшої оксигенації.

У зв'язку з цим вагітні з ХОЗЛ є особливою категорією пацієнтів, які потребують посиленого спостереження та перебувають в зоні ризику не лише загострень супутньої патології бронхолегеневої системи під час вагітності, а й розвитку перинатальних та акушерських ускладнень.

Зі збільшенням терміну вагітності потреби в насиченості киснем фетального гемоглобін, що зростають, викликають підвищення частоти серцевих скорочень матері на 10–20 % та серцевого викиду на 30–60 % при максимальній вазодилатації, а це сприяє збільшенню кровопостачання матки у 10 разів. Дисбаланс рівнів PaO_2 і $PaCO_2$ у вагітних жінок можуть бути причиною тяжкої респіраторної дисфункції та порушення споживання кисню плодом [82].

У III триместрі вагітності в жінок через високе стояння діафрагми відбувається розширення легенево-діафрагмальних синусів. У результаті близько 50 % жінок мають задишку, тому навіть легкі форми легеневої патології можуть провокувати хронічну гіпоксію у матері. Так, перебіг бронхіальної астми під час вагітності часто недооцінюють за рахунок змін збоку функцій зовнішнього дихання (зниження $ОФВ_1$, залишкового об'єму легень, співвідношення $ОФВ_1/ЖЄЛ$, форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) видиху до аналогічного параметра при вдиху, збільшення бронхіального опору) та часто інтерпретуються у вагітних як фізіологічні [83].

Також згідно з даними S. S. Sengodan та співавт. (2018), зниження ОФВ₁, ФЖЄЛ та співвідношення ОФВ₁/ЖЄЛ є однією з причин недостатньої маси тіла дитини при народженні [82]. За рахунок збільшення об'єму плазми зростає частота серцевих скорочень у вагітної та ударного об'єму серця. В результаті цього при патології дихальної системи раптово може розвинутися легенева гіпертензія, збільшення навантаження на праві відділи серця та спостерігатися симптоматика легенево-серцевої недостатності [83].

Незважаючи на фізіологічну адаптацію дихальної системи матері, організм дитини гірше реагує на кисневе голодування. Оскільки обмін кисню між матір'ю та плодом відбувається пасивно, рО₂ плода ніколи не може бути вищим за материнське. Як результат, погіршується оксигенація органів плода, що спричиняє гіпоксію та може призвести до затримки його внутрішньоутробного росту [84].

1.2 Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень

Захворювання органів дихання є досить частою причиною ускладнень у період вагітності (від 5 до 19 %), а оскільки загострення ХОЗЛ складає 10 % випадків серед усієї екстрагенітальної патології та вимагає негайної госпіталізації таких вагітних, то в рекомендаціях GINA (2021) його відносять до факторів високого ризику розвитку ускладнень вагітності [85]. У дослідженні Zarqa Alі та співавт. (2016) порівнювали 939 вагітностей, які перебігали на тлі ХОЗЛ та 2782 вагітних групи контролю виявили, що статистично вищими акушерськими та перинатальними ускладненнями були преєклампсія (ВШ=1,60 [95 % ДІ 1,07–2,38], p=0,02) та мала маса до терміну гестації (ВШ=1,30 [95% ДІ 1,10–1,54], p < 0.01). Також, порівняно з ступенем легкої тяжкості, більш тяжкий ступінь бронхообструкції був пов'язаний зі ще вищим ризиком народження дитини з малою масою (60 проти 53 %, ВШ=1,30 [95 % ДІ 1,10–1,54], p<0,01). Вагітні жінки у період загострення були схильні до вищого

ризик розвитку тяжкого ступеня прееклампсії порівняно з вагітними без будь-яких ускладнень (ВШ=3,33 [95 % ДІ 0,96–11,65], $p=0,06$) [86]. В останніх дослідженнях, зокрема Baghlaф та співавт. (2019), зазначено, що у вагітних жінок із ХОЗЛ достовірно ($p<0,001$) вищий ризик невиношування (ВШ=1,32 [95,0 % ДІ 1,30–1,34]), відшарування плаценти (ВШ=1,20 [95,0 % ДІ 1,15–1,24]), а можливість оперативного вагінального розродження була нижчою: ВШ=0,75 [95,0 % ДІ 0,74–0,77] [87]. За результатами дослідження J. Yland та співавт. (2020), де було проаналізовано майже 200 тис. історій вагітних із ХОЗЛ та їх дітей за період 2000–2015 рр., серед перинатальних ускладнень спостерігали підвищені ризики недоношеності, малу масу до терміну гестації та вищу частоту госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії новонароджених порівняно з вагітними без ХОЗЛ. Окрім того, порівняно з жінками з добре контрольованим ХОЗЛ, вагітні з поганим контролем на пізніх термінах мали вищий ризик передчасних пологів (ВШ=1,39 [95 % ДІ 1,32–1,46]) та вищу госпіталізацію серед новонароджених у відділення інтенсивної терапії (ВШ=1,26 [95 % ДІ 1,17–1,35]), тяжчий ступінь бронхообструкції був пов'язаний з малою масою до терміну гестації (ВШ=1,18 [95 % ДІ, 1,07–1,30]) [88].

Також відомі сучасні дослідження, в яких проінформовано про підвищений ризик розвитку гестаційного діабету у вагітних із ХОЗЛ [89, 90, 91]. У дослідженні, проведеному в США, проаналізували понад 2 млн госпіталізацій вагітних жінок із ХОЗЛ і показали скоригований коефіцієнт шансів (aOR) 1,20 для гестаційного цукрового діабету [95 % ДІ 1,18–1,21] [89]. У попередньому метааналізі (19 когортних досліджень за період 1975–2012 рр.) відносний ризик гестаційного цукрового діабету серед жінок з ХОЗЛ, порівняно з жінками без ХОЗЛ, становив 1,39 [95 % ДІ 1,17–1,66] [90]. Під час цього дослідження пацієток з ХОЗЛ поділили на групи, в яких проводили лікування ХОЗЛ, і не завжди. При цьому встановлено суттєве зниження ризику гестаційного цукрового діабету в групі лікованих із ХОЗЛ [90].

Під час проведення когортного дослідження за участю 103 424 жінок з одноплідною вагітністю, в яких клінічно підтвердили ХОЗЛ, під час загострення його діагностували статистично вищі шанси акушерських та перинатальних ускладнень, зокрема прееклампсії (ВШ=1,30 [95 % ДІ 1,12–1,51], гестаційної артеріальної гіпертензії (ВШ=1,17 [95% ДІ 1,02–1,33]), новонароджені частіше були з низькою для гестаційного віку масою (ВШ=1,14 [95 % ДІ 1,00–1,31]), а також спостерігали вищий ризик передчасних пологів (ВШ=1,14 [95 % ДІ 1,01–1,29]) та вроджених вад розвитку плода (ВШ=1,21 [95 % ДІ 1,05–1,39]) [92].

Підвищений ризик вроджених вад розвитку плода описали в дослідженні Vlais та співавт. (2015). Зокрема, дані стосувалися жінок з ХОЗЛ, які перенесли загострення в I триместрі вагітності, порівняно з вагітними, у яких загострення не спостерігали (ВШ=1,64 [95 % ДІ 1,02–2,64]) [93].

Вищеописані акушерські та перинатальні ускладнення пов'язують з порушеннями у фетоплацентраному комплексі, оскільки плацента є унікальним органом біологічного моніторингу, який міцно пов'язує материнський та організм плода [94]. Зазвичай плацентарна недостатність супроводжує усі ускладнення періоду вагітності, що розвиваються у вагітних із ХОЗЛ. Так, В. В. Лазуренко та співавт. (2020) у своєму дослідженні відмітили порушення кровотоку у фетоплацентарній системі в 64,8 % обстежених жінок із ХОЗЛ. Зокрема, автори відмітили, що у вагітних із ХОЗЛ середньої тяжкості та тяжким відбувалися зміни збоку кровообігу в артеріях пуповини та в маткових артеріях починаючи вже з 29 тижня, разом з тим як показники КТГ залишалися задовільними [20]. Дані порушення підкреслюють важливість ранньої діагностики акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ, оскільки це дає змогу вчасно попередити незворотні порушення в системі мати – плацента – плід.

Серед ускладнень вагітності у жінок із ХОЗЛ важливе місце займає анемія, яка розвивається у більше ніж однієї третини усіх вагітних [95, 96]. У дослідженні Triche та співавт. описали, що серед жінок із ХОЗЛ 14,6 % мали

анемію під час вагітності, тоді як у жінок без бронхообструкції вона була у 9,8 % випадків, однак ця різниця статистично незначуща ($p=0,08$) [97]. Серед немовлят, яких народили матері з ХОЗЛ, зустрічалася частіше ймовірність свистячого дихання в річному віці, що також пов'язували з анемією під час вагітності [95 % ДІ 1,75 – 13,08] [97].

Р. Tang, J. Wang та співавт. (2018) зазначають, що для вагітних із захворюваннями дихальних шляхів характерний високий ризик розвитку прееклампсії та еклампсії. Згідно з їх даними, у таких вагітних розвиток прееклампсії спостерігали майже втричі частіше: 2,7 порівняно з 0,8 % у контрольній групі ($p<0,001$) [ВШ=3,05 [95,0 % ДІ 2,01–4,63], $p<0,001$] [94]. На жаль, переконливих даних про перебіг вагітності, вплив на стан плода та новонародженого у вагітних із ХОЗЛ надзвичайно мало [98].

Вплив дихальної недостатності на перебіг вагітності досліджували Hung та співавт. (2018). Згідно з результатами дослідження, дихальну недостатність діагностували у вагітних з пневмонією, яка у 33,3 % була бактеріальною та у 22,2 % – вірусною [99]. Дані жінки з дихальною недостатністю продемонстрували вищу частоту респіраторного дистрес-синдрому в новонароджених [99].

До цього часу науковці не дійшли остаточного висновку щодо діапазону виникнення загострень ХОЗЛ протягом вагітності, проте вважають, що найнебезпечніший період – це II і III триместри вагітності з піком загострень на 22–34 тижнях [100]. Також за даними Das, Juі та співавт. (2022) до ризиків виникнення ускладнень ХОЗЛ під час вагітності належать: несвоєчасно призначене лікування, недостатня доза кортикостероїдної терапії, ожиріння, метаболічні порушення тощо [101].

Разом із тим Namazy (2013) дійшов висновку, що загострення ХОЗЛ під час вагітності з прийманням таблетованих глюкокортикостероїдів може мати негативний вплив на перинатальні та акушерські ускладнення, включаючи низьку масу при народженні (ВШ=3,02 [95 % ДІ 1,87–4,89] і ВШ=1,41 [95 % ДІ 1,04–1,93] відповідно) і передчасні пологи (ВШ=1,54 [95 % ДІ 0,89–2,69] і ВШ

1,51 [95 % ДІ 1,15–1,98] відповідно) [102]. ХОЗЛ середнього та важкого ступенів під час вагітності було пов'язане з підвищеним ризиком народження немовлят із малою для гестаційного віку масою (ВШ=1,24 [95 % ДІ 1,15–1,35]) [84]. Ризик передчасних пологів пояснюють тим, що в умовах гіпоксії, яка є основною ознакою ХОЗЛ, у матці запускається специфічний механізм, що стає причиною гіперреактивності гладкої мускулатури. Згідно з даними Sujeong Kim та співавт. (2015) [103], у вагітних із ХОЗЛ поступово зростала частота госпіталізацій з кожним триместром (І триместр – 0,2 %; ІІ триместр – 0,5 %; і ІІІ триместр – 0,7 %; $p=0,18$). Автори також відмітили, що загострення ХОЗЛ у вагітних частіше було пов'язане з вищим ризиком кесаревого розтину порівняно з жінками без загострення (27,1 проти 18,9 %, $p<0,001$).

Отже, наявність у вагітної жінки ХОЗЛ, його загострення та посилення бронхообструкції асоціюється з ризиком частішого розвитку таких ускладнень вагітності й пологів, як дисфункція плаценти, анемія, прееклампсія, загроза передчасних пологів та передчасні пологи, затримка росту плода, кровотечі тощо.

1.3 Патофізіологічні механізми розвитку акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Несприятливий вплив на плід у вагітних із ХОЗЛ відбувається й за рахунок збільшення оксидативного стресу. Кліфтон та співавт. (2005) експериментально вперше довели підвищення активності оксидативних процесів у вагітних з обструктивними захворюваннями легень [104]. Плаценти вагітних із ХОЗЛ мали вищий рівень маркерів оксидативного стресу порівняно з плацентами здорових вагітних [104]. Пізніше підвищену експресію мРНК плацентарних цитокінів також виявили в плацентах вагітних, які мали ХОЗЛ легкого та середнього ступенів важкості порівняно з плацентами у жінок без респіраторної патології [105].

Одночасно відмітили, що активація оксидативних процесів є необхідною умовою для нормального функціонування клітин та нормальної відповіді редокс-системи під час вагітності [15, 106-108]. У ширшому значенні вагітність – це фізіологічний стан тривалого, помірно підвищеного оксидативного стресу, що виникає унаслідок підвищеної потреби в кисні, та необхідний для росту та розвитку плода. Вважають, що дані зміни є результатом фізіологічного запального процесу під час вагітності, і це є необхідною умовою для посиленого ангиогенезу в плаценті [107].

Надлишок вільних радикалів стає причиною запуску ряду хімічних реакцій, до яких належать ПОЛ, інтенсивність якого в біологічних системах відображає малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) [109, 110]. За даними багатьох дослідників, поява в плазмі крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів порушує регуляцію судинного тонуусу в період вагітності, що стає причиною розвитку різноманітних акушерських та перинатальних ускладнень, зокрема прееклампсії, дисфункції плаценти, затримка росту плода [111, 112].

Патофізіологія оксидативного стресу в пацієток із ХОЗЛ ґрунтується на тому, що екологічні та токсичні чинники, такі, як сигаретний дим, токсичні випари та забруднене повітря, є основними екзогенними джерелами, що стимулюють розвиток активних форм кисню (АФК). Навіть у колишніх курців часто зберігаються ознаки оксидативного стресу, що може свідчити про його ендогенне походження. Також у легенях жінок із ХОЗЛ збільшується кількість альвеолярних макрофагів, які проявляють вищу активність, ніж у здорових та вивільняють більшу кількість активних форм кисню, таких, як супероксид аніон та пероксид водню (H_2O_2). У результаті в легеневій тканині посилюються процеси ПОЛ [25, 113].

У патогенезі ХОЗЛ, що ґрунтується на хронічному запаленні повітроносних шляхів, одна з основних ролей відводиться паренхімі й судинам легень, дисбалансу системи протеаз/антипротеаз у легенях та оксидативному стресу [82]. Системна запальна реакція вважається не лише характерною

ознакою ХОЗЛ, але й тригером, у результаті якого в організмі виникають як вроджені, так і адаптивні імунні реакції [114]. Наслідком цього є те, що у кров вивільняється велика кількість медіаторів із запальних клітин й ушкоджених структурних компонентів дихальних шляхів та легень [115]. У великій кількості робіт було відзначено високу концентрацію в циркулюючій крові фібриногену, С-реактивного білка, $TNF\alpha$, лейкоцитів та ін. [116-119]. Також існують дані про високий рівень IL-6, IL -8, IL -17 та IL -18 [120-123]. Токсичні екологічні чинники та тютюнокуріння самі по собі є провокуючими факторами для виникнення системної запальної реакції, тому в пацієнтів із ХОЗЛ ступінь такого запалення вищий, ніж у курців без ознак бронхообструкції [124]. Часто у хворих на ХОЗЛ вже на початкових стадіях захворювання, коли скарги та клінічні прояви мінімальні або відсутні, вже діагностують підвищення в периферійній крові рівня маркерів запалення унаслідок виходу прозапальних цитокінів і вільних радикалів у системну циркуляцію, що слугує підтвердженням взаємозв'язку між місцевим і системним запаленням [125-128].

Прогресуючий хронічний системний запальний процес низької інтенсивності належить до основної патогенетичної ланки ХОЗЛ [126, 129]. При довгостроковому впливі на організм механізм хронічного запалення більш деструктивний, тоді як при наявності гострого запалення відбувається більш бурхливий перебіг хвороби, що закінчується одужанням і репарацією ушкоджених тканин. Разом з тим системне запалення при ХОЗЛ починає розвиватися поступово під дією персистуючих та ушкоджувальних факторів невеликої інтенсивності, що провокує постійне тривале підвищення активності цитокінпродукуючих клітин і, як наслідок, зростає вміст прозапальних чинників з ушкодженням власних тканин організму та ендотелію і розвитком деструктивних та сполучно-тканинних процесів [130].

При цьому зауважимо, що молекулярні основи виникнення та посилення низькоінтенсивного запального процесу при ХОЗЛ у вагітних ще не достатньо вивчені [131], поєднання високих рівнів СРБ, лейкоцитів і фібриногену має певний вплив на перебіг вагітності при ХОЗЛ, тому можуть бути маркерами

для прогнозування акушерських та перинатальних ускладнень у таких коморбідних пацієнток [132].

Так, M. Vafadhel та співавт. (2018) виділили декілька фенотипів загострення ХОЗЛ, що базується на виявленні специфічних біомаркерів [115, 133]: загострення, асоційоване з бактеріями (35 %), характеризується високим рівнем IL-1 β у мокротинні та СРБ в крові. Наступний тип – це загострення, асоційоване з вірусами (35 %), для якого специфічним біомаркером є хемокін CXCL10 сироватки крові; специфічним маркером для еозинофільного загострення (24 %) є рівень еозинофілії у периферійній крові; четвертий фенотип дослідники віднесли до слабо запального типу (11 %). Своєчасна діагностика певного типу загострення ХОЗЛ передбачає адекватну терапію, що для вагітних жінок може мати вирішальне значення для перебігу гестації [134].

Одну з вирішальних ролей у появі перинатальних ускладнень та прогресуванні ХОЗЛ під час вагітності відіграють зміни імунної резистентності організму. В підслизовій оболонці дихальних шляхів і у периферійній крові збільшується кількість CD8 $^{+}$ лімфоцитів завдяки зменшенню ЖЄЛ та зниженню циркуляції повітря в нижніх відділах легень під час вагітності [135]. Лімфоцити мають здатність викликати деструкцію альвеол у пацієнтів з ХОЗЛ та активувати IL-17 та IL-22, які також будуть підвищені в хворих на ХОЗЛ [82]. Також збільшуються CD8 $^{+}$ клітини, що відповідають за вироблення таких прозапальних цитокінів, як IL-2, γ -інтерферон, хемокіни CXCL10 та CCL5, TNF- α , які викликають цитоліз та апоптоз альвеолярних епітеліальних клітин, що спричиняє емфізему [132]. Результати декількох досліджень показали зв'язок між ХОЗЛ та системним запаленням низького ступеня [78]. Метааналіз, який провели Wo Zhou та співавт. (2020), показав, що пацієнти зі стабільним перебігом ХОЗЛ, порівняно з контрольною групою пацієнтів, які не курять, мають високий рівень фібриногену [136]. У майбутньому визначення фібриногену може стати багатообіцяючим біомаркером та прогностичною ознакою ХОЗЛ [137]. Також окремі дослідники визначили, що рівень

макрофагів, що підвищується у крові та мокротинні пацієнтів із ХОЗЛ, тісно пов'язаний з тяжкістю захворювання [119, 138-140].

Вивчення окремих прозапальних та протизапальних цитокінів показало, що у пацієнтів із ХОЗЛ достовірно переважають прозапальні ІЛ-8, TNF- α , та знижені протизапальні ІЛ-4, ІЛ-10 порівняно із пацієнтами контрольної групи [100]. Ai-Xia Huang та співавт. (2016) встановили тісний кореляційний зв'язок між ІЛ-4, ІЛ-8, TNF- α , ІЛ-10 та рівнем ОФВ₁ і показником співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Виявили позитивну кореляцію протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10 з рівнем ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ ($r=0,297$, $r=0,390$, $p<0,05$ для ІЛ-4 та $r=0,535$, $0,477$, $p<0,05$ для ІЛ-10) і, відповідно, негативну з прозапальними цитокінами (для ІЛ-8 $r=-0,580$, $r=-0,455$, $p<0,05$, для TNF- α $r=-0,494$, $r=-0,452$, $p<0,05$) [141].

Під час вагітності, особливо у III триместрі, при загостренні ХОЗЛ спостерігають збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів та ендотоксинів, які регулюють проникність гематоплацентарного бар'єра і тонус судин. У результаті розвивається хронічне порушення фетоплацентарного кровообігу у вагітної та церебрального кровообігу новонародженого [142], що в комплексі зі зниженням легеневих об'ємів та підвищеною потребою в кисні може стати важливою ланкою у патогенезі виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ [80, 137].

Зауважимо, що до цього часу все ще не має одностайної думки щодо точних механізмів, які можуть бути причиною розвитку ускладнень під час вагітності у жінок, хворих на ХОЗЛ [143]. Більшість авторів вважає, що при загостренні ХОЗЛ посилюється вироблення γ -інтерферону (IFN γ) та інших медіаторів запалення, які стають причиною цитотоксичних реакцій та призводять до передчасного старіння плаценти саме за рахунок вищенаведених порушень компенсаторних механізмів на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях, а також розвитку дисбалансу протеазно-антипротеазної системи легень, низькоінтенсивному, хронічному імунному запаленнях, при яких формується хронічна плацентарна дисфункція [11, 43, 144].

Ендотеліальну дисфункцію на даний час вважають одним з основних патогенетичних механізмів, що лежить в основі розвитку таких акушерських ускладнень, як передчасні пологи, плацентарна дисфункція, затримка росту плода, преєклампсія тощо [145, 146]. Серед екстрагенітальної патології, яка сприяє виникненню порушень судинної стінки, важливе місце належить саме ХОЗЛ. Встановлено, що при ХОЗЛ ендотеліальна дисфункція погіршує наростаючу дихальну недостатність, гіпоксемію та гіпоксію тканин [147].

Дисфункція ендотелію – це порушення балансу між медіаторами, що в нормі забезпечують адекватні співвідношення між перебігом усіх ендотелійзалежних процесів завдяки продукції судинорозширювальних, ангіопротективних, антипроліферативних речовин з одного боку, і судинозвужувальних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого. Ендотеліальна дисфункція, яка виникає унаслідок екстрагенітальної патології, зокрема, ХОЗЛ, часто є супутнім ускладненням при вагітності й пологах, що частково пов'язано з плацентарним фактором і порушенням судинної адаптації при вагітності [148-151].

До однієї із базових функцій ендотелію належить здатність виділяти вазоактивні агенти. Основний з них – це оксид азоту (NO), що є важливим компонентом для сприятливого перебігу вагітності. Відомо, що рівень NO під час вагітності зростає, оскільки в організмі жінки відбувається перебудова захисних систем у відповідь на посилення фізіологічного стресу. Разом з тим у крові вагітних підвищується кількість нейтрофілів та порушується система нейтрофільного апоптозу, а системна запальна реакція супроводжується виробленням АФК за рахунок респіраторного вибуху в нейтрофілах, що може знижувати синтез NO і погіршувати мікроциркуляцію в плаценті, як головному регулюючому органі вагітності, й також відповідальному за вироблення АФК та NO [94].

Про порушення ендотеліальної функції також можна судити шляхом оцінки збільшеного або зниженого утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин. Опосередкованими маркерами ушкодження ендотелію

можуть бути, зокрема, підвищений рівень прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α , IL-8), що зростають при наявності ХОЗЛ [152-154]. Зокрема, у дослідженні С. F. Clarenbach та співавт. (2017) виявлено, що прогресуюча ЕД у хворих на ХОЗЛ була пов'язана зі зростанням рівнів прозапальних цитокінів у мокротинні [155]. Окрім того, важлива роль в патогенезі ендотеліальної дисфункції належить ендотеліну-1 (ЕТ-1) – великому біциклічному поліпептиду, що значною мірою синтезується бронхіальним епітелієм, ендотелієм та альвеолярними макрофагами. При гіпоксемії, загостренні ХОЗЛ відбувається збільшення в крові ендотеліну-1 [25].

За даними Кастар та співавт. (2019), серед ускладнень ХОЗЛ у вагітних ризик виникнення акушерських ускладнень збільшується у 1,5 раза [83]. Окрім високих рівнів ендотеліну-1 при ХОЗЛ, часто спостерігають підвищений рівень циркулюючих ендотеліальних клітин, що може бути пов'язано з вираженням та тяжкістю гіпоксемії, оскільки клітини ендотелію в легневих судинах модулюють судинний тонус, який залежить від парціального рівня кисню. Дані патологічні процеси під час вагітності додатково можуть мати негативний вплив на плід [125].

Функціональний стан ендотелію забезпечують такі медіатори, як NO, простагліцин і гіперполяризуючий фактор ендотеліального походження [156-158]. До першочергових функцій ендотелію належать регуляція судинного тонусу, проникності судин, адгезії тромбоцитів і лейкоцитів, тромборезистентність, посилення ангиогенезу, імунної відповіді, синтезі медіаторів запалення та їх інгібіторів, що є важливою функцією під час вагітності [159]. Як уже описано вище, важливою функцією ендотелію є продукція NO, що підтримує базальний тонус судин і бере участь у здійсненні вазодилатації у відповідь на дію різноманітних стимулів [160-162]. Саме NO забезпечує вазодилатацію, гальмування експресії молекул адгезії і агрегації тромбоцитів та характеризується антипроліферативною, антиапоптичною і антитромботичною діями. NO синтезується з гуанідинового атома азоту L-аргініну NO-синтетазою. Нестабільність і короткий період життя NO не дає

можливості застосувати його як маркера функції ендотелію [156, 163, 164]. Найбільш придатним для практичної діяльності є визначення співвідношення метаболітів NO, а саме нітритів/нітратів [165].

Превентивне визначення показників ендотеліальної функції на ранніх стадіях ХОЗЛ у вагітних може мати прогностичне значення для вчасного виявлення та лікування акушерських та перинатальних ускладнень, спричинених загостренням ХОЗЛ.

Таким чином, аналіз результатів наукових досліджень щодо причин і механізмів розвитку ускладнень вагітності у жінок, хворих на ХОЗЛ, дозволяє сформулювати наступну концепцію. Патофізіологічно акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних із хронічною респіраторною патологією зумовлені перш за все тяжкою системною гіпоксією, що призводить до порушень функції плаценти і це, у свою чергу, стає первинною ланкою при виникненні подальших ускладнень. Додатковим фактором розвитку гіпоксії під час вагітності є фізіологічне підняття діафрагми майже на 4 см із закономірним зниженням функціональної ємності легень при одночасній підвищеній потребі у кисні на 40 % [143].

У дослідженнях також відмічають, що недостатня оксигенація плаценти призводить до експресії нею антиангіогенних та запальних факторів, що в подальшому негативно впливає на ендотелій судин як вагітної, так і плода, провокуючи таким чином розвиток ендотеліальної дисфункції в артеріолах різних органів та систем та проявляється підвищеною частотою виникнення акушерських та перинатальних ускладнень [166-168].

Встановлено також, що у хворих на ХОЗЛ було виявлено зв'язок між вираженням ендотеліальної дисфункції, ПОЛ та активністю системи антиоксидантного захисту [22]. Наявність ХОЗЛ супроводжується активацією вільнорадикальних процесів в організмі. Вільні радикали мають властивість модифікувати білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, що в результаті стає причиною ендотеліальної дисфункції.

У свою чергу, Huang та співавт. (2022) відмічають, що деструкція в легеневій тканині, яка у подальшому призводить до ремоделювання судинної сітки розвивається при легеневих патологіях, у патогенезі яких наявна легенева гіпоксія, зокрема, і при ХОЗЛ. Окрім цього, постійна вазоконстрикція та потовщення стінок капілярів стають причиною підвищення судинного опору, і розвитку легеневої гіпертензії [169]. Остання є наслідком ремоделювання судин, а тому одним із тяжких ускладнень перебігу ХОЗЛ, визначають її на пізніх стадіях захворювання і під час вагітності вона має суттєвий додатковий негативний вплив на розвиток акушерських та перинатальних ускладнень [144, 169].

На завершення зазначимо, що наукових даних, які стосуються вивчення взаємозв'язку між ХОЗЛ та перебігом і розвитком ускладнень при вагітності, надзвичайно мало. У більшості досліджень вивчено лише певні аспекти розвитку ХОЗЛ та окремі біомаркери запального процесу, оксидативного стресу чи ендотеліальної дисфункції, які характерні для бронхообструкції та вагітності [22]. Мало комплексних праць щодо вираження змін вищеописаних патогенетичних механізмів розвитку акушерських та перинатальних ускладнень і кореляційних зв'язків між ними у вагітних, хворих на ХОЗЛ, що й стало одним із завдань нашого дослідження.

1.4 Сучасні аспекти профілактики та лікування ускладнень вагітності у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень

При наявності ХОЗЛ у вагітних першочерговим завданням є уникнути провокуючих чинників, що можуть сприяти прогресуванню захворювання або викликати його загострення. Для хворих на ХОЗЛ це перш за все кинути курити та за можливістю уникати місць із забрудненим токсичним повітрям. З метою попередження інфекційних ускладнень, GOLD рекомендує щорічну вакцинацію від грипу та додаткову вакцинацію від пневмококової інфекції, щоби знизити ризик загострення ХОЗЛ та розвитку пневмонії. Із загальних

заходів варто відмітити рекомендацію щодо підвищення фізичної активності, зокрема, для вагітних це можуть бути щоденні піші прогулянки 30–40 хв на свіжому повітрі. Також важливо підтримувати навички адекватного користування інгалятором навіть при відсутності частих загострень [1].

Для лікування ХОЗЛ першою лінією препаратів є бронходилататори. При наявності вираженого запального компонента необхідно використовувати комбіновані препарати з інгаляційними глюкокортикостероїдами, що допоможе попередити виникнення ускладнень [170]. Згідно з рекомендаціями GOLD, до першочергових бронходилататорів при загостреннях ХОЗЛ належать β -агоністи короткої дії (БАКД) з або без холінолітиків короткої дії. Наголошують, що саме дозованим інгалятором, а не тривалій небулізацією, необхідно надавати перевагу під час вагітності. Вагітним рекомендовано якомога швидше розпочинати лікування бронхолітиками і продовжувати його постійно [57].

З метою корекції медикаментозної терапії хворих на ХОЗЛ згідно з рекомендаціями GOLD (2023), поділено на групи за кількістю та тяжкістю загострень. До групи А належать пацієнти зі слабовираженими симптомами та низьким ризиком загострень (1 загострення/рік без госпіталізації); до групи В належать хворі з більш вираженими симптомами та низьким ризиком загострень (1 загострення/рік без госпіталізації); група Е – це пацієнти з частими загостреннями та можливою госпіталізацією (≥ 2 загострень на рік та ≥ 1 госпіталізації). Терапія ХОЗЛ направлена перш за все на полегшення симптомів та зниження частоти загострень. Основа медикаментозної терапії ХОЗЛ – це інгаляційні бронходилататори (β_2 -агоністи та антагоністи мускаринових рецепторів). Дані препарати зазвичай призначають у комбінації самостійно (зазвичай пацієнтам із низьким ризиком загострень та слабовираженою симптоматикою, які належать до групи А або В) або в комплексі з інгаляційними глюкокортикостероїдами [1].

Для хворих із групи А, окрім короткодійних β_2 -агоністів чи антагоністів мускаринових рецепторів, рекомендують додавати бронходилататори довгої дії, які проявили свою ефективність при незначній симптоматиці, знижуючи ризик

загострень [171]. Для вагітних препарат вибору – це β_2 -агоністи, «Сальметерол», який потрібно застосовувати у мінімальній дозі, що дозволяє підтримувати клінічний ефект. Для симптоматичної терапії вагітних найоптимальнішим препаратом вважають «Сальбутамол». Доведено, що ці препарати найбільш безпечні для вагітних і не спричиняють перинатальних ускладнень [172].

Для пацієнтів групи В рекомендують комбінацію бронходилататорів тривалої дії, а саме, β_2 -агоністів («Сальметерол») та антагоністів мускаринових рецепторів («Тіотропію бромід»). Під час вагітності потрібно бути обережним при застосуванні тіотропію броміду в I триместрі, оскільки він може підвищувати ризик порушень ембріогенезу за рахунок довгого періоду напіввиведення [173].

Комбінація БАКД та холінолітиків короткотривалої дії є більш ефективною щодо приросту $ОФВ_1$ порівняно з монотерапією будь-яким із цих засобів. Фіксована комбінація сальбутамолу та іпратропію у вигляді небулайзерної терапії знижує частоту та витрати на лікування порівняно із застосуванням цих препаратів окремо [1, 174-177].

Для терапевтичного ХОЗЛ у вагітних також використовують інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС), пероральні та внутрішньовенні теофіліни, які вагомо впливають на перебіг ХОЗЛ, допомагаючи знизити частоту розвитку загострень та ускладнень [38]. На даний час немає єдиної думки серед дослідників щодо впливу ГКС на розвиток пневмонії у пацієток із ХОЗЛ, а у вагітних це може становити суттєву загрозу для перебігу гестації. Так, у дослідженні TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) наведено дані, що при застосуванні флутиказону (1000 нг/добу) ризик розвитку пневмонії був у 1,6 раза вищим порівняно із 40 хворими групи плацебо. У дослідженні Qian Zhang та співавт. (2020) [38] виявлено, що частота розвитку пневмонії була вищою у пацієнтів із ХОЗЛ, які приймали ГКС, ніж в осіб із ХОЗЛ без ГКС, при цьому ризик пневмонії зростав разом із тривалістю та дозою терапії ГКС ($ВШ=1,47$ [95 % ДІ 1,26–1,71] $p<0,001$) [38].

Разом з тим дослідники підкреслюють, що вагітність не може бути причиною відмови від таблетованих глюкокортикостероїдів, хоча в якості альтернативної терапії можна застосовувати антилейкотрієнові препарати, але лише для категорії жінок, які досягли зниження симптоматики до вагітності [170]. З цієї групи можна використовувати в мінімально ефективних дозах «Зафірлукаст», оскільки унаслідок приймання антилейкотрієнових препаратів при вагітності можуть виникнути преєклампсія, переривання вагітності, гестаційний цукровий діабет, зниження маси новонароджених [178].

Під час загострення ХОЗЛ керівництво NICE (2019) рекомендує підвищувати дозу короткотривалих бронходилататорів і додатково можна застосовувати ще небулайзери та інгалятори з ручною подачею [174, 179]. Небулайзери забезпечують рівномірне розпилення ліків у дихальних шляхах при низькій вірогідності розвитку системних ефектів, що важливо при вагітності [180]. За наявності загострень ХОЗЛ антибактеріальну терапію необхідно призначати вагітним, у яких спостерігаються такі симптоми, як посилення задишки, збільшення об'єму мокротиння та його гнійний характер (усі три ознаки разом). Рекомендована тривалість лікування антибіотиками становить 5–7 діб [174]. Для амбулаторних пацієнтів рекомендовані такі групи антибіотиків, як макроліди («Азитроміцин» або «Кларитроміцин») або цефалоспорицини II або III покоління («Цефуроксим»). Під час вагітності надають перевагу антибіотикам цефалоспоринового ряду так як вони, згідно з доказовими даними, найменше впливають на плід та їх можна застосовувати у будь-якому триместрі [181].

У даний час при наявності ХОЗЛ у вагітних терапія спрямована переважно на лікування безпосередньо бронхолегеневих проявів та загострень. Однак така терапія приводить лише до зменшення основних симптомів захворювання, пригнічення локального запалення у бронхах і має дуже слабкий або незначний вплив на загальні патогенетичні механізми розвитку самої хвороби, які часто стають причиною акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних [60].

Надзвичайно актуальними є розробити патофізіологічно обґрунтовану терапію вагітних із ХОЗЛ з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень. Сучасні принципи медикаментозної корекції ХОЗЛ у вагітних переважно включають заходи, спрямовані лише на усунення основних проявів хвороби, і мало впливають на системні патологічні процеси, які починаються в бронхолегеневій системі, а згодом супроводжуються позалегеневими проявами, що і стає причиною ускладнень вагітності. Дані процеси виникають за рахунок взємопов'язаних патогенетичних механізмів, основна роль яких належить системному запальному процесу низької інтенсивності, ендотеліальній дисфункції та оксидативному стресу, що призводять до розвитку плацентарної дисфункції, порушень росту і розвитку плода [125, 182, 183].

Саме тому ключовий момент успішної профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ полягає не лише в корекції клінічної симптоматики ХОЗЛ, а й в усуненні патофізіологічних порушень, що включають системне хронічне запалення, і пов'язані з ним оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція, які лежать в основі патогенезу акушерських ускладнень [184-186].

На сьогодні відомо декілька груп препаратів, що мають позитивний вплив на функціональний стан ендотелію. Їх можна розділити залежно від напрямку впливу. До таких груп належать: 1) препарати, які мають прямий вплив на рецептори ендотелію або поповнюють дефіцит факторів релаксації; 2) стимулюють активність ендотеліальної синтетази NO, який є універсальним вазодилататором; 3) препарати, що послаблюють дію медіаторів, які зумовлюють ендотеліальну дисфункцію; 4) регулюють згортальну систему крові; 5) препарати, що підвищують захист мембран клітин ендотелію [186].

До найвідоміших груп засобів, що володіють захисним впливом на ендотелій, можна віднести замісні органічні протективні ендотеліальні речовини (аналоги простацикліну) [187, 188, 189], стимулятори синтезу ендогенних ендотеліальних вазодилататорів (стимулятори розчинної

гуанілатциклази) [190], селективні агоністи рецепторів простагліну та нітровоазодилататори [191], інгібітори фосфодіестерази 4 і 5 типів [192], інгібітори або антагоністи ендотеліальних вазоконстрикторів (антагоністи ендотелінових рецепторів [193], інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту [194, 195], блокатори рецепторів ангіотензину II [196], β -адреноблокатори [197, 198], інгібітори тромбоксансинтетази і тромбоксану); мембранопротектори (статини, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, есенціальні фосфоліпіди) [199, 200], донатори NO (L-аргінін) [201], метаболічні препарати, антиоксиданти та препарати з опосередкованою дією (ентеросорбенти для видалення ендотоксину, гепатопротектори, пробіотики, імуномодулятори тощо) [201, 203].

Із перелічених груп препаратів у вагітних найпоширенішим та безпечним є використання донатора NO L-аргініну [204, 205]. До його переваг, зокрема, належить те, що при введенні L-аргінін не викликає розвитку надлишкового гіпотензивного ефекту, ортостатичної дисрегуляції або рефлекторної тахікардії. На відміну від екзогенних донаторів NO (нітрати), прийом L-аргініну не викликає звикання, що під час вагітності є достатньо вагомим фактором [206].

Згідно з даними досліджень, під час вагітності рекомендують дієту, багату на L-аргінін, як джерело NO, який спричиняє вазодилатацію і слугує надійним захистом від преєклампсії [204, 205]. Захисні ефекти можуть бути більшими, якщо розпочати прийом L-аргініну до 24 тижнів вагітності [207, 208]. Наявність клінічного ефекту L-аргініну можна пояснити збільшенням ендотеліального синтезу NO до нормального рівня, що забезпечує відновлення судинної функції [209].

Щодо патогенетичного впливу на систему ПОЛ/АОЗ при наявності ХОЗЛ у вагітних, то багато дослідників звертає увагу на основні антиоксиданти, які можна застосовувати під час вагітності, а саме, вітаміни С та Е. Саме в комбінації вітаміни С та Е проявляють свій антиоксидантний ефект [210] у перериванні циклу ПОЛ, разом з тим як вітамін С підвищує здатність вітаміну Е запобігати ПОЛ шляхом відновлення окисненого вітаміну Е. Жінки з низьким

ризиком прееклампсії не демонструють подальшого зниження ризику після додавання лише вітаміну С. Також вважають, що вітамін С має потенційний профілактичний ефект при загрозі передчасних пологів та передчасному розриві плідних оболонок, оскільки він бере участь у синтезі колагену і може підтримувати цілісність хоріоамніотичних оболонок [211].

Подібними до вітамінів за своїми антиоксидантними властивостями є також деякі мікроелементи [212]. Хорошим прикладом є селен (Se), незамінний мікроелемент, що функціонує шляхом включення в білок, утворюючи селенопротеїни, які мають як антиоксидантні, так і протизапальні ефекти. Селен має протизапальну активність завдяки своїй регуляції впливу на експресію прозапальних генів, включають ген селенопротеїну S. Підвищення в крові рівня селену асоціюється зі зниженням рівня оксидативного стресу, запального процесу та акушерських ускладнень. Селен зменшує запалення шляхом інгібування NF-κB та toll-подібних рецепторів [208, 213].

Також за останні роки є нові дані, що стосуються лікування респіраторних захворювань, у тому числі ХОЗЛ, за допомогою каротиноїдів, які можна застосовувати й вагітним. Каротиноїди – це група з понад 750 пігментів, які органічно синтезуються рослинами, водоростями та фотосинтезуючими мікроорганізмами. До найвідоміших харчових каротиноїдів належать α-каротин, β-каротин, лютеїн, β-криптоксантин, лікопін та зеаксантин [214-216]. α-каротин, β-каротин і β-криптоксантин, що належать до каротиноїдів провітаміну А, можуть трансформуватися в організмі у ретинол. Лютеїн, зеаксантин і лікопін, навпаки, класифікуються як непровітамінні каротиноїди вітаміну А, оскільки вони не можуть перетворюватися в ретинол [217]. Дослідження зв'язків між прийманням каротиноїдів та рівнем ОФВ₁ та ФЖЄЛ серед 1616 чоловіків та жінок віком 35–79 років [218, 219] показали значні кореляції між лютеїном/зеаксантином і вітамінами С та Е, а також рівнем ОФВ₁ і ФЖЄЛ [220]. При цьому встановлено, що вітамін Е мав найсильніший зв'язок з ОФВ₁ а лютеїн/зеаксантин мав найсильніший зв'язок із ФЖЄЛ [221]. Отримані дані підтвердили ідею про те, що каротиноїди, вітаміни

С та Е можуть суттєво покращувати показники зовнішнього дихання, зокрема, при наявності ХОЗЛ. Результати багатьох досліджень показали, що приймання вітамінів-антиоксидантів, включаючи вітаміни С та Е й β -каротин, асоціювалось з покращенням функції легень [221]. Клінічні дані підтверджено в експериментальних дослідженнях, що стосуються позитивного впливу каротиноїдів на функцію дихальних шляхів при ХОЗЛ. Так, показано, що β -криптоксантин пригнічував нікотиніндуковане пухлиноутворення та емфізему в легнях мишей лінії А/Ж [222]. Добавка β -криптоксантину відновлювала інгібовану ніотином продукцію SIRT1, RAR- β та p53 у легнях, порівняно з показниками референтної групи, збільшувала вірогідність виживання, зменшувала кількість мРНК легеневого IL-6. Кроцин (50 мг/кг) також допомагав мишам з ХОЗЛ, індукованим сигаретами, шляхом інгібування запальних шляхів за допомогою зменшення кількості лімфоцитів, нейтрофілів, макрофагів та інших подібних запальних клітин. Він також зменшував проникнення перибронхіальних запальних клітин і концентрацію прозапальних цитокінів, таких, як TNF- α , IL-6 та IL-1 β у легеневій тканині та мокротинні.

Протизапальну та антиоксидантну активності біологічно активної добавки антиоксидантів (лікопіну) досліджували у двох експериментах *in vivo* з використанням на моделях мишей, щоби з'ясувати, чи є вона корисною при емфіземі, спричиненій хронічним впливом тютюнового диму. Лікопін вводили в дозах 25 та 50 мг/кг маси тіла мишам лінії C57BL/6. Після завершення 60-добового лікування шкідливі реакції тривалого впливу сигаретного диму в пацієнтів, які вичурили 12 сигарет на день, були зменшені. Дві дози лікопіну зменшували ПОЛ, руйнування ДНК та стабілізували окисно-відновну рівновагу. Дана терапія також підвищувала активність СОД, глутатіону та каталази, знижувала рівні TNF- α , IFN γ та IL-10 [223, 224].

Отже, з метою блокування оксидативного стресу та запальної реакції у вагітних із ХОЗЛ першочерговим завданням повинно бути включення полівітамінних мінеральних комплексів зі збалансованим вмістом вітамінів і мікроелементів.

Резюме

Враховуючи проведений аналіз наукової літератури з приводу впливу ХОЗЛ на розвиток акушерських та перинатальних ускладнень, можна зробити такі підсумки:

Основною причиною, що лежить у патогенезі розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ, є хронічні гіпоксія та запальний процес низької інтенсивності. Причиною гіпоксії слугує гіперкапнія, яка є типовою ознакою ХОЗЛ через обструкцію дихальних шляхів слизовою пробкою, що унеможливорює адекватний газообмін, а під час вагітності споживання кисню зростає на 20 %. Тому найменший дисбаланс рівнів PaO_2 і $PaCO_2$ у вагітних жінок може бути причиною тяжкої респіраторної дисфункції та порушення споживання кисню плодом.

У відповідь на вказані патогенетичні фактори у хворих на ХОЗЛ відбувається підвищення в периферійній крові рівня маркерів запалення, виходу прозапальних цитокінів і вільних радикалів у системну циркуляцію. Вказані порушення стають пусковим механізмом для активації редокс-системи та розвитку ендотеліальної дисфункції, які, у свою чергу, створюють підґрунтя для розвитку таких акушерських та перинатальних ускладнень, як загроза передчасних пологів, затримка росту плода, дисфункція плаценти, преєклампсія, анемія тощо.

Сучасні методи профілактики та лікування ускладнень вагітності та плода у жінок, хворих на ХОЗЛ, повинні бути направлені на те, щоби за допомогою патофізіологічно обґрунтованої терапії попередити розвиток порушень у системі мати–плацента–плід. Саме розробці ефективної програми ведення вагітних жінок із ХОЗЛ, а також застосуванню патогенетично обґрунтованих медикаментозних засобів для адекватної корекції таких тригерів розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, як системне низькоінтенсивне імунне запалення, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та плацентарна дисфункція, присвячено дане дослідження.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних наукових публікаціях [225].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика клінічних груп

Дисертаційну роботу виконано у Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на базі КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР.

За дизайном дисертаційне дослідження належить до динамічного проспективного когортного рандомізованого дослідження, з частковим ретроспективним оглядом, клас II. Належність до класу II дозволяє, щоб результати застосовували у клінічній практиці. Для вирішення поставлених завдань ми вивчили перебіг вагітності на тлі ХОЗЛ, виявили фактори ризику, частоту та час розвитку ускладнень при вагітності, особливості діагностики, здійснили оцінку ефективності методу лікування та профілактики перинатальних та материнських ускладнень, який розробили.

Під час проведення роботи було передбачено дотримання правил безпеки пацієнтів, збереження прав та канонів людської гідності, а також морально-етичних норм відповідно до основних положень GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) [226], Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) [227], що підтвердила комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол засідання № 77 від 24 квітня 2024 р).

Тема дисертаційного дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2 факультету іноземних студентів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики,

лікування та профілактики ускладнень у жінок із порушенням репродуктивної функції та при супутній соматичній екстрагенітальній патології» (№ держреєстрації 0116U003909) та «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ держреєстрації 0118U000361), де дисертантка є співвиконавицею досліджень.

Усі вагітні, учасниці наукової дисертаційної роботи, після детального роз'яснення про умови проведення дослідження дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для досягнення мети та поставлених завдань дисертаційну роботу виконували у декілька етапів. Під час виконання I етапу було проведено одноцентрове когортне ретроспективне дослідження, що базувалось на аналізі 6730 історій вагітності та пологів, з яких 330 (4,9 %) історій вагітності та пологів у жінок із ХОЗЛ, які проходили лікування на базі КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР у період 2012–2018 рр. Проспективний аналіз проводили на основі вивчення анамнестичних даних, аналізу об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів досліджень (рис. 2.1).

На II етапі роботи виконано когортне проспективне дослідження 163 вагітних жінок, які перебували на лікуванні у відділенні екстрагенітальної патології та патології вагітності КНП Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР у 2019–2022 рр.

Залежно від поставленого діагнозу та запропонованого модифікованого лікування, пацієток поділили на 3 групи. До I (основної) групи включили 54 вагітні жінки з діагностованим ХОЗЛ, які отримували патогенетично обґрунтовану терапію, яку ми розробили, та дали інформовану згоду на лікування. Ці вагітні відповідно були рандомізовані у дві підгрупи залежно від ступеня бронхообструкції: IA – 34 вагітні з легким ступенем бронхообструкції, IB – 20 пацієток із помірним ступенем бронхообструкції. До II групи (порівняння) увійшло 77 вагітних із ХОЗЛ з I або II ст.

бронхообструкції, які отримували загальноприйняту терапію, та яких поділили на дві підгрупи залежно від ступеня бронхообструкції: ПА підгрупа – 43 пацієнтки з легким ступенем бронхообструкції, ПБ підгрупа – 34 жінки з помірним ступенем бронхообструкції. До III контрольної групи вагітних увійшло 32 жінки з фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

Критеріями включення у дослідження були одноплідна вагітність, вагітні жінки віком від 18 до 40 років, верифікований діагноз ХОЗЛ з I та II ст. бронхообструкції згідно з критеріями GOLD (2019) та протоколу МОЗ № 555 від 27.06.2013 р. [7, 61], підписана інформована згода.

Критеріями виключення слугували декомпенсований перебіг ХОЗЛ із III та IV ст. бронхообструкції, наявність іншої супутньої екстрагенітальної патології, що може ускладнювати перебіг вагітності, зокрема, артеріальна гіпертензія, захворювання нирок, цукровий діабет 1 та 2 типів, тромботичні ускладнення, хронічні запальні процеси позалегеневої локалізації, аутоімунні системні захворювання сполучних тканин, захворювання органів травлення, хвороби системи дихання (гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, грип, пневмонія); інфікування SARS-CoV-2 (COVID-19), надмірна маса середнього та важкого ступенів, аномалії розвитку матки, гострі запальні захворювання під час даної вагітності, алергія і/або гіперчутливість до препаратів та їх компонентів, які застосовували в дослідженні, розлади психіки й поведінки, а також вади розвитку плода.

Основній групі пацієнток, окрім терапії лікування ХОЗЛ за протоколом, з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень призначили метаболічну терапію, до якої входили, пероральний розчин L-аргініну в дозуванні 5 мл (1 мірна ложка) три рази на добу та комплексний вітамінно-мінеральний комплекс один раз на добу перорально, до складу якого входить: кальцій – 160 мг; вітамін С – 45 мг; магній – 45 мг; вітамін РР (нікотинамід) – 13,5 мг; залізо – 13,5 мг; вітамін Е – 10 мг; цинк – 7,5 мг; вітамін В₅ – 4,5 мг, вітамін В₆ – 1,5 мг, вітамін В₁ – 1,1 мг, марганець – 0,9 мг, вітамін В₂ – 0,8 мг, мідь – 0,45 мг, вітамін А – 0,4 мг, вітамін В₉ – 200 мкг, йод – 100 мкг, вітамін

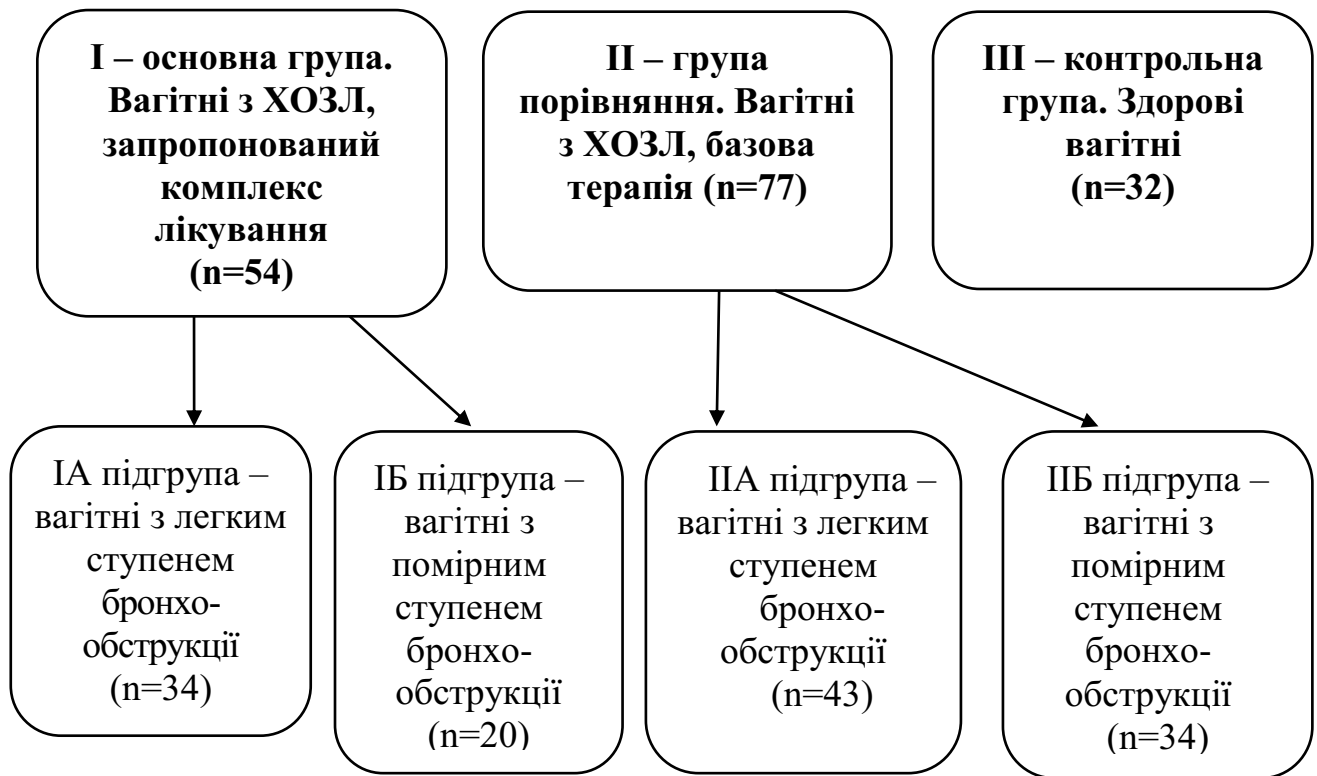
Н – 75 мкг, молібден – 22,5 мкг, селен – 20 мкг, хром – 12,5 мкг, вітамін D₃ – 5 мкг, вітамін B₁₂ – 1,5 мкг. Був запропонований наступний курс лікування: при постановці на облік в 10–12 тижнів протягом 3-х тижнів, у 18–20 тижнів та у 28–30 тижнів.

I ЕТАП

**Ретроспективний аналіз історій вагітності та пологів
(n=6730), з них вагітні з ХОЗЛ – 330**

II ЕТАП

**ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ ОБСТЕЖУВАНИХ ХВОРИХ
(n=163)**



Оцінка результатів запропонованої превентивної терапії для профілактики акушерських ускладнень

Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження і поділ вагітних обстежуваних груп

Усі групи вагітних жінок, які брали участь у дослідженні, були співставимі за віком, акушерським анамнезом та перебігом основного захворювання (рис. 2.2).

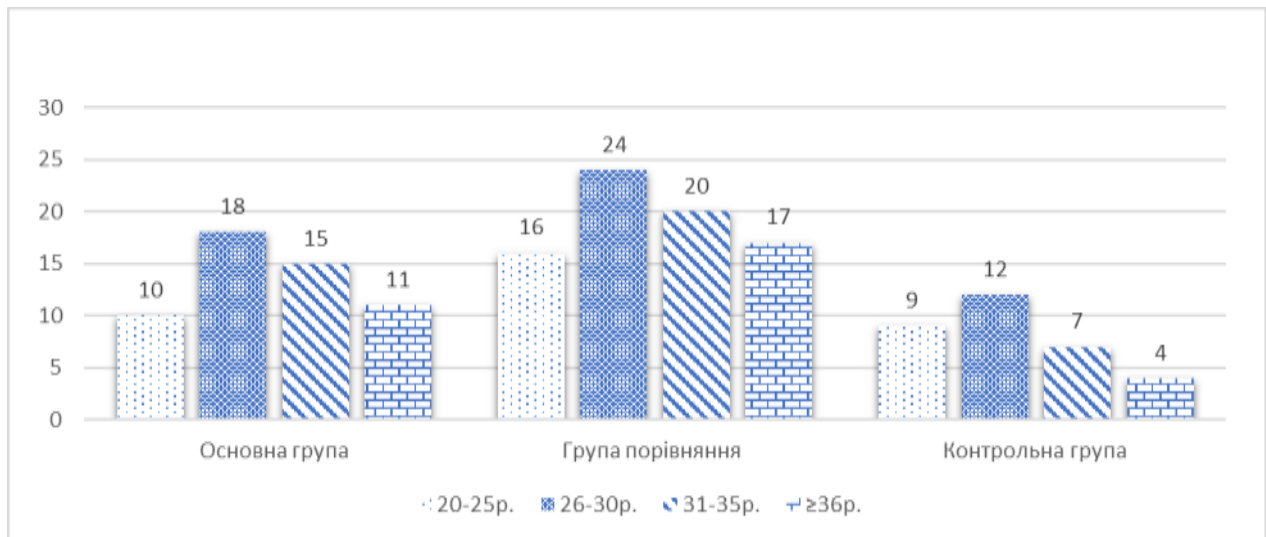


Рисунок 2.2 – Поділ вагітних обстежуваних груп за віком (n).

Як видно з наведених даних, у всіх групах обстежених вагітних переважала категорія 26–30 років, при цьому в жінок із ХОЗЛ вік ≥ 36 років був у 11 (20,4 %) вагітних з основної групи та у 17 (22,1 %) жінок групи порівняння. У контрольній групі незначно переважали жінки віком 20–25 та 26–30 років за рахунок меншої кількості вагітних старше 36 років. Отримані дані свідчать про те, що у більшості жінок із ХОЗЛ клінічні ознаки бронхообструкції з'являються вже у віці після 25 років, що створює умови для ускладненого перебігу вагітності.

Загальновідомо, що суттєвий вплив на розвиток ХОЗЛ мають шкідливі звички, зокрема, тютюнокуріння, а також фактори зовнішнього середовища, до яких належать шкідливі умови проживання, професійні шкідливості, а також життя у сільській місцевості, оскільки там частіше використовують біопаливо, яке слугує тригером для розвитку ХОЗЛ. Аналіз цих факторів у обстежених пацієнток наведено у таблиці 2.1. При цьому встановлено, що одним з найважливіших факторів ризику розвитку ХОЗЛ були тютюнокуріння та вейпінг, які спостерігали у половини обстежених вагітних з основної групи та

групи порівняння. Зокрема, частка вагітних із ХОЗЛ, які курили звичайні сигарети, становила 33,3 % в основній групі та 37,7 % у групі порівняння. Відсоток вагітних, що зловживали електронними сигаретами, був також статистично вищим, порівняно з контрольною групою та становив 13,0 % в основній групі та 16,9 % у групі порівняння жінок із ХОЗЛ різного ступеня тяжкості.

Таблиця 2.1 – Соціально-демографічні фактори ризику розвитку хронічного обструктивного захворювання легень в обстежуваних групах вагітних, n (%)

Фактор	Основна група, n=54 (%)	Група порівняння, n=77 (%)	Контрольна група, n=32 (%)
Тютюнокуріння	18 (33,3)*	29 (37,7)**	1 (3,1)
Вейпінг	7 (13,0 %)*	13 (16,9)**	–
Алергії (полінози)	11 (20,4)*	18 (23,4)**	1 (3,1)
Сімейний анамнез	7 (13,0)*	9 (11,7)**	–
Професійні шкідливості	10 (18,5)*	12 (15,6)**	1 (3,1)
Шкідливі умови проживання	13 (24,1)*	17 (22,1)**	2 (6,2)
Жителі сільської місцевості	22 (40,7)*/***	27 (35,1)**	4 (12,5)
Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними групи порівняння та контрольною групою (p<0,05). Примітка 2. ** – між контрольною групою та вагітними основної групи (p<0,05). Примітка 3. *** – між вагітними основної групи та групи порівняння (p<0,05).			

Вагомими факторами ризику розвитку ХОЗЛ були також шкідливі умови проживання, а саме, контакт із біопаливом, який спостерігали у більш ніж у 20 % обстежених вагітних з ХОЗЛ порівняно з жінками з контрольною групою. Цей факт підтверджує те, що понад третина обстежуваних вагітних проживає саме у сільській місцевості, на відміну від жінок із контрольною групою (12,5 %). Сімейний анамнез захворювань органів дихання теж спостерігали статистично вищим у жінок із ХОЗЛ, разом з тим як у контрольній групі такі пацієнтки були відсутні. Алергічні реакції, зокрема, полінози, траплялися у 4 рази частіше у вагітних із ХОЗЛ.

Під час проведення антропометричного обстеження відзначали часткове зниження маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) у групах вагітних із ХОЗЛ порівняно з контрольною групою. Зокрема, середній показник маси тіла обстежуваних жінок становив в основній групі ($61,22 \pm 6,15$) кг у групі порівняння – ($59,38 \pm 5,27$) кг проти ($68,22 \pm 3,86$) кг в контрольній групі. Відповідно простежували зниження ІМТ, що становило $22,29 \pm 3,12$ в основній групі, $21,88 \pm 2,06$ – у групі порівняння та $25,1 \pm 1,88$ – в контрольній групі. Статистичної різниці між зростом вагітних усіх груп не було відмічено (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Середні антропометричні показники обстежуваних вагітних ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=54)	Група порівняння (n=77)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃
Маса тіла, кг	$61,22 \pm 6,15$	$59,38 \pm 5,27$	$68,22 \pm 3,86$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,0688$
Зріст, см	$166,16 \pm 6,02$	$164,84 \pm 4,04$	$164,93 \pm 4,29$	$p = 0,3142$	$p = 0,9174$	$p = 0,1355$
ІМТ кг/м ²	$22,29 \pm 3,12$	$21,88 \pm 2,06$	$25,1 \pm 1,88$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,3666$
Примітка 1. p ₁ – достовірність результатів між вагітними основної групи та контрольної. Примітка 2. p ₂ – між контрольною групою та вагітними групи порівняння. Примітка 3. p ₃ – між вагітними основної групи та групи порівняння.						

Оцінку репродуктивного статусу та гінекологічного анамнезу проводили за результатами аналізу менструальної функції, паритету та гінекологічних захворювань в анамнезі. Під час проведення аналізу менструальної функції враховували наступні показники: вік менархе, тривалість менструацій та менструального циклу, а також наявність передменструального синдрому. Згідно з даними таблиці 2.3 між групами пацієнок не було відмічено статистичної різниці. Середній вік менархе коливався від 11 до 14 років та становив ($13,31 \pm 0,41$) року – в основній групі, ($12,87 \pm 0,23$) року – в групі порівняння та ($13,11 \pm 0,34$) року – в контрольній

групі. Регулярний менструальний цикл відмічали більше 90 % пацієток усіх обстежуваних груп (93,1, 96,2 та 97,1 % відповідно в основній, порівняння та контрольній групах). Тривалість менструального циклу становила (27,76±2,19) дня в основній групі, (28,23±0,34) дня – у групі порівняння та (28,19±1,38) дня у контрольній групі). Тривалість менструальної кровотечі також статистично не відрізнялася (4,05±0,99), (3,97±0,77) та (4,06±0,80) дня відповідно в основній, порівняння та контрольній групах). Наявність вираженого передменструального синдрому спостерігали у 9 (16,7 %) вагітних групи порівняння, 10 (13,0 %) жінок основної групи та лише в однієї жінки з контрольної групи (3,1 %) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Характеристика менструального циклу (M±m)

Показник	Основна група (n=54)	Група порівняння (n=77)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃
Вік менархе	13,31±1,31	12,87±1,28	13,44±1,04	p=0,6334	p=0,0278	p=0,0573
Тривалість менструального циклу	27,76±2,19	28,23±0,34	28,19±1,38	p=0,3211	p=0,8117	p=0,0659
Тривалість менструальної кровотечі	4,05±0,99	3,97±0,77	4,06±0,80	p=0,9614	p=0,5839	p=0,6041
Передменструальний синдром	9 (16,7 %)	10 (13,0 %)	1 (3,1 %)	p=0,0588	p=0,1199	p=0,5575
Примітка 1. p ₁ – достовірність результатів між вагітними основної групи та контрольної. Примітка 2. p ₂ – між контрольною групою та вагітними групи порівняння. Примітка 3. p ₃ – між вагітними основної групи та групи порівняння.						

При визначенні паритету в обстежуваних вагітних можна зробити висновок, що кількість жінок з першою та повторними вагітностями статистично зіставима в основній та групі порівняння та частково відрізняється в контрольній групі (рис. 2.3). У контрольній групі вагітних було найменше пацієток із трьома і більше пологами в анамнезі. У приблизно третини жінок основної та групи порівняння дана вагітність була перша (32,8 %), а 37 (28,2 %)

пацієнок відмічали, що це їхня третя і більше вагітностей. Загалом, перша або друга вагітності були у 100 (61,3 %) жінок з усіх обстежених.

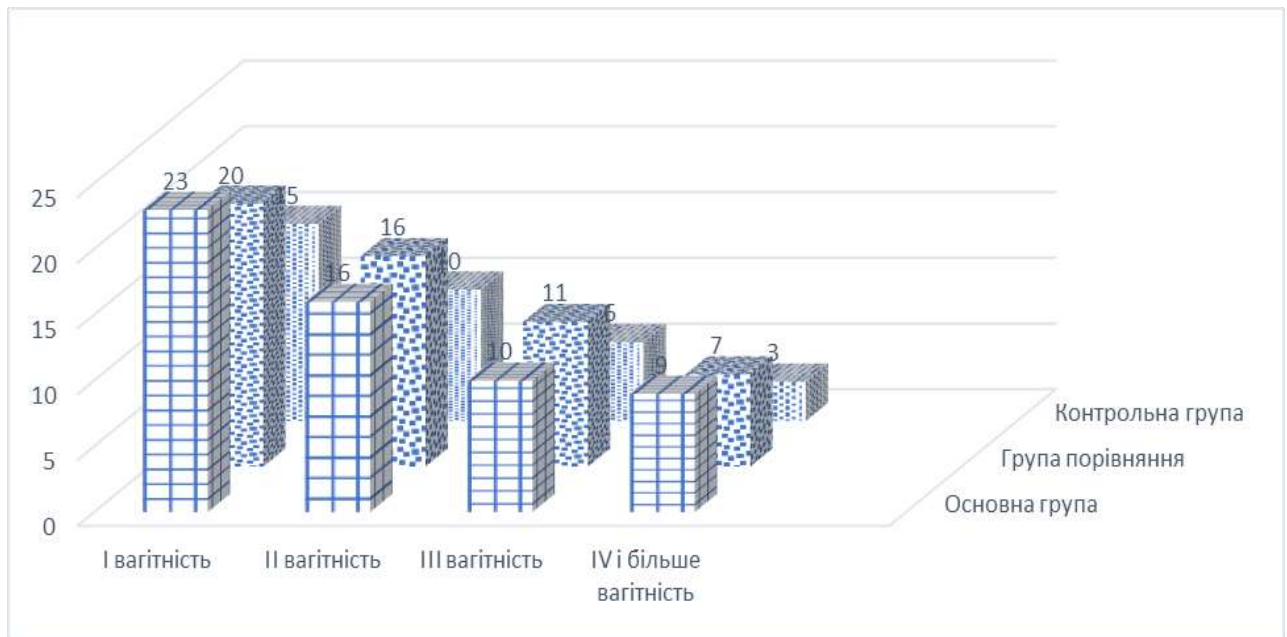


Рисунок 2.3 – Співвідношення паритету в обстежуваних групах вагітних (n).

У структурі гінекологічних захворювань в жінок лейоміома матки була у 4 жінок (7,4 %) основної групи, 8 вагітних (10,4 %) групи порівняння та 3-х пацієнок (9,4 %) контрольної групи. Також статистично не відрізнялися між групами наявність таких гінекологічних захворювань в анамнезі, як бактеріальний вагіноз, кандидозний кольпіт, ендометріоз яєчників, аденоміоз, хронічний ендометрит та сальпінгоофорит. Серед вагітних із ХОЗЛ частіше відмічали наявність вторинного безпліддя (16,7 % в основній групі, 14,3 % – у групі порівняння проти 3,1 % – в контрольній), аномальної маткової кровотечі (11,1 % в основній групі, 7,8 % – у групі порівняння проти 3,1 % – в контрольній). Також в основній та групі порівняння були наявні випадки дисплазії шийки матки (дві та одна жінки відповідно) разом з тим як в контрольній групі такі випадки були відсутні (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Структура гінекологічних захворювань в обстежуваних групах вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень, n (%)

Патологія	Основна група, n=54 (%)	Група порівняння, n=77 (%)	Контрольна група, n=32 (%)
Лейоміома матки	4 (7,4)	8 (10,4)	3 (9,4)
Хронічний ендометрит	8 (14,8)*	9 (11,7)	2 (6,3)
Хронічний сальпінгоофорит	3 (5,6)	6 (7,8)	1 (3,1)
Безпліддя	9 (16,7)*	11 (14,3)**	1 (3,1)
Дисплазія шийки матки	2 (3,7)	1 (1,3)	–
Ендометріоз яєчників	6 (11,1)	10 (13,0)	4 (12,5)
Аденоміоз	5 (9,3)	8 (10,4)	4 (12,5)
Аномальна маткова кровотеча	6 (11,1)	6 (7,8)	1 (3,1)
Трихомоніаз	4 (7,4)	3 (3,9)	1 (3,1)
Бактеріальний вагіноз	12 (22,2)	14 (18,2)	6 (18,8)
Кандидозний кольпіт	21 (38,9)	31 (40,3)	13 (40,6)
Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними групи порівняння та контрольної групи (p<0,05).			
Примітка 2. ** – між контрольною групою та вагітними основної групи (p<0,05).			

Ми також провели аналіз перенесених гострих інфекційних та вірусних захворювань. Згідно з даних таблиці 2.5, в анамнезі жінок із ХОЗЛ достовірно частіше, порівняно з контрольною групою, спостерігали такі захворювання, як гостру респіраторну вірусну інфекцію (64,8 % в основній групі, 71,4 % – у групі порівняння проти 37,5 % в контрольній), грип (55,6 % – в основній групі, 53,2 % – у групі порівняння та 34,3 % – в контрольній) та вірусну пневмонію, яку відмічали в анамнезі у 7 жінок з основної (13,0 %) та в 9 (11,7 %) з групи порівняння, разом з тим як такі дані в контрольній групі були відсутні. Також в основній групі та групі порівняння в анамнезі деякі вагітні відмічали таке гостре інфекційне захворювання, як кашлюк (3 та 4 жінки відповідно), разом з тим як в контрольній групі дані випадки були відсутні. Достовірних відмінностей між групами із такими інфекційними захворюваннями, як ангіна, вітряна віспа, епідемічний паротит виявлено не було.

Таблиця 2.5 – Частота перенесених гострих інфекційних та вірусних захворювань в анамнезі, n (%)

Захворювання	Основна група, n=54 (%)	Група порівняння, n=77 (%)	Контрольна група, n=32 (%)
Ангіна	8 (14,8)	12 (15,6)	4 (12,5)
ГРВІ	35 (64,8)*/***	55 (71,4)**	12 (37,5)
Епідемічний паротит	5 (9,3)	6 (7,8)	3 (9,4)
Коклюш	3 (5,56)*	4 (5,2)**	–
Вітряна віспа	21(38,9)	28 (36,4)	11 (34,4)
Грип	30 (55,6)*	41 (53,2)**	10 (31,3)
Вірусна пневмонія	7 (13,0)*	9 (11,7)**	–
Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними групи порівняння та контрольної групи (p<0,05).			
Примітка 2. ** – між контрольною групою та вагітними основної групи (p<0,05).			
Примітка 3. *** – між вагітними основної групи та групи порівняння (p<0,05).			

Під час проведення аналізу структури загальної соматичної захворюваності було виявлено, що у жінок із ХОЗЛ достовірно частіше спостерігали хронічні захворювання ЛОР-органів (24,1 % – в основній групі, 22,1 % – у групі порівняння проти 6,3 % – в контрольній групі) (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Хронічні захворювання в анамнезі обстежених вагітних, n (%)

Хронічна патологія	Основна група, n=54 (%)	Група порівняння, n=77 (%)	Контрольна група, n=32 (%)
Офтальмологічні захворювання	5 (9,3)	7 (9,1)	3 (9,4)
Неврологічні захворювання	3 (5,6)*	3 (3,9)	–
Захворювання щитоподібної залози	6 (11,1)	7 (9,1)	3 (9,4)
Хронічні захворювання ЛОР-органів	13 (24,1)*/***	17 (22,1)**	2 (6,3)
Захворювання опорно-рухового апарату	3 (5,6)	5 (6,5)	2 (6,3)
ССС	4 (7,4)	7 (9,1)	2 (6,3)
Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними групи порівняння та контрольної групи (p<0,05).			
Примітка 2. ** – між контрольною групою та вагітними основної групи (p<0,05).			
Примітка 3. *** – між вагітними основної групи та групи порівняння (p<0,05).			

Таким чином, серед факторів ризику розвитку акушерських ускладнень під час вагітності у жінок із ХОЗЛ можна виділити: тютюнокуріння, яким зловживали близько третини обстежених жінок (33,3 % – в основній групі та 37,6 % – у групі порівняння); вейпінг, що був поширений серед 12,9 % жінок із ХОЗЛ основної групи та 16,8 % серед вагітних групи порівняння. Також серед вагітних із ХОЗЛ частіше спостерігали дефіцит маси тіла, вищу частоту вірусних та бактеріальних інфекцій дихальних шляхів та ЛОР-органів.

2.2 Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень та сучасні підходи у виборі превентивної терапії акушерських ускладнень

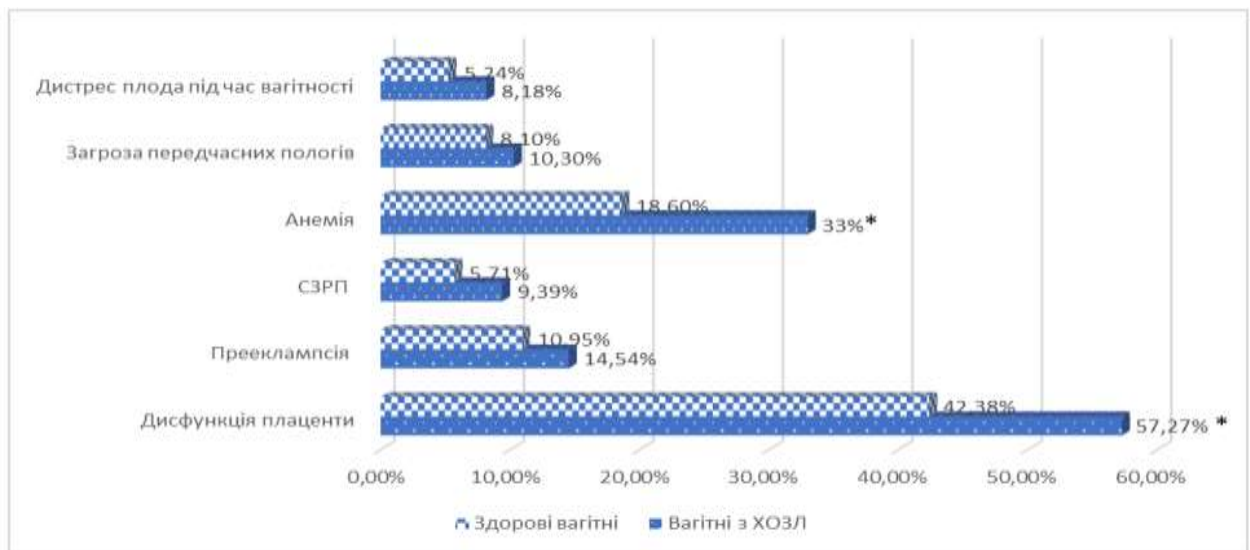
Ми проаналізували 6730 історій вагітності та пологів жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР у 2012–2018 рр. За цей період із діагностованим ХОЗЛ народжувало 330 жінок, що становило 4,9 % від загальної популяції роділь. Зокрема, у 2012 р. це було 44 пацієнтки, у 2013 – 35, в 2014 – 40, у 2015 – 55, в 2016 – 51, у 2017 – 56, в 2018 – 49 роділь. При аналізі анамнезу особливу увагу приділяли шкідливим звичкам та місцю проживання. Встановлено, що 47,3 % жінок зловживали курінням, в тому числі вейпінгом. 55,8 % вагітних проживали у сільській місцевості, де часто мали контакт із біопаливом та іншими побутовими забруднювачами повітря.

Для порівняння результатів перебігу вагітності та пологів ми також проаналізували 210 історій вагітності та пологів здорових жінок без екстрагенітальної патології, які народжували у КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР за період 2012–2018 рр.

Як видно з рисунку 2.2, перебіг вагітності у жінок із ХОЗЛ супроводжувався такими акушерськими та перинатальними ускладненнями, як дисфункція плаценти – у 189 (57,3 %) вагітних, затримка росту плода – в 31 (9,4 %), загроза передчасних пологів – у 34 жінок (10,3 %), прееклампсія – в 48

пацієнок (14,5 %), анемія – у 109 (33 %) та дистрес плода під час вагітності – в 27 жінок (8,2 %). Загалом, вагітність перебігала на тлі ускладнень у 288 жінок, що становило 87,3 %. При цьому в 45 вагітних (13,6 %) було діагностовано дві та більше акушерські патології.

При порівнянні акушерських та перинатальних ускладнень здорових та вагітних із ХОЗЛ, згідно з даними на рисунку 3.2, виявлено вищу на 35,1 % частоту діагностики дисфункції плаценти у групі вагітних із ХОЗЛ (57,3 % вагітні з ХОЗЛ та 42,4 % здорові). Також частіше на 77,4 % зустрічалася анемія (33,0 проти 18,6 %). Як наслідок, було відмічено на 64,4 % вищу частоту ЗРП (9,4 % – у групі з ХОЗЛ проти 5,7 % – в групі здорових вагітних) та на 56,1 % дистрес плода під час пологів (8,2 проти 5,2 %). Прееклампсію також було діагностовано на 32,8 % частіше серед вагітних із ХОЗЛ (14,5 проти 11,0 %). Показники загрози передчасних пологів суттєво не відрізнялися між групами (8,1 та 10,3 %).



Примітка * – достовірність результатів між здоровими вагітними та вагітними з ХОЗЛ ($p < 0,05$)

Рисунок 2.4 – Частота розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень та здорових вагітних згідно з даними ретроспективного аналізу (%), ($p < 0,05$)

При аналізі перебігу пологів і післяпологового періоду виявлено, що серед ускладнень у роділь із ХОЗЛ дистрес плода під час пологів було діагностовано у 36 (10,9 %) випадків, відшарування плаценти – в 21 (6,4 %),

обструктивні пологи – у 33 (10,0 %), слабкість пологової діяльності розвинулась в 31 (9,4 %) пацієнтки, раннє вилиття навколоплідних вод відбулося у 28 жінок (8,5 %), щільне прикріплення посліду – 26 випадків (7,9 %), кровотеча в III та ранньому післяпологовому періодах – у 23 (7,0 %) жінок (див. рис. 2.3). Відмічено доволі високу частоту оперативних втручань, а саме, кесаревого розтину, який становив 19,7 % (65 випадків) та пологового травматизму – розрив шийки матки та промежини відмічено у 42 жінок (12,7 %). Разом з тим у групі здорових роділь спостерігали нижчу частоту пологових ускладнень. Зокрема, дистрес плода під час пологів у 16 (7,6 %) випадках, обструктивні пологи – в 15 (7,1 %), слабкість пологової діяльності – у 15 (7,1 %), кровотечу в ранньому післяпологовому періоді – у 8 (3,81%) випадках, пологовий травматизм – у 20 (9,5 %) пацієнток. Частота проведення оперативних пологів шляхом операції кесаревого розтину в 33 (15,7 %) жінок, які виконували за попередніми плановими показаннями згідно з протоколом.

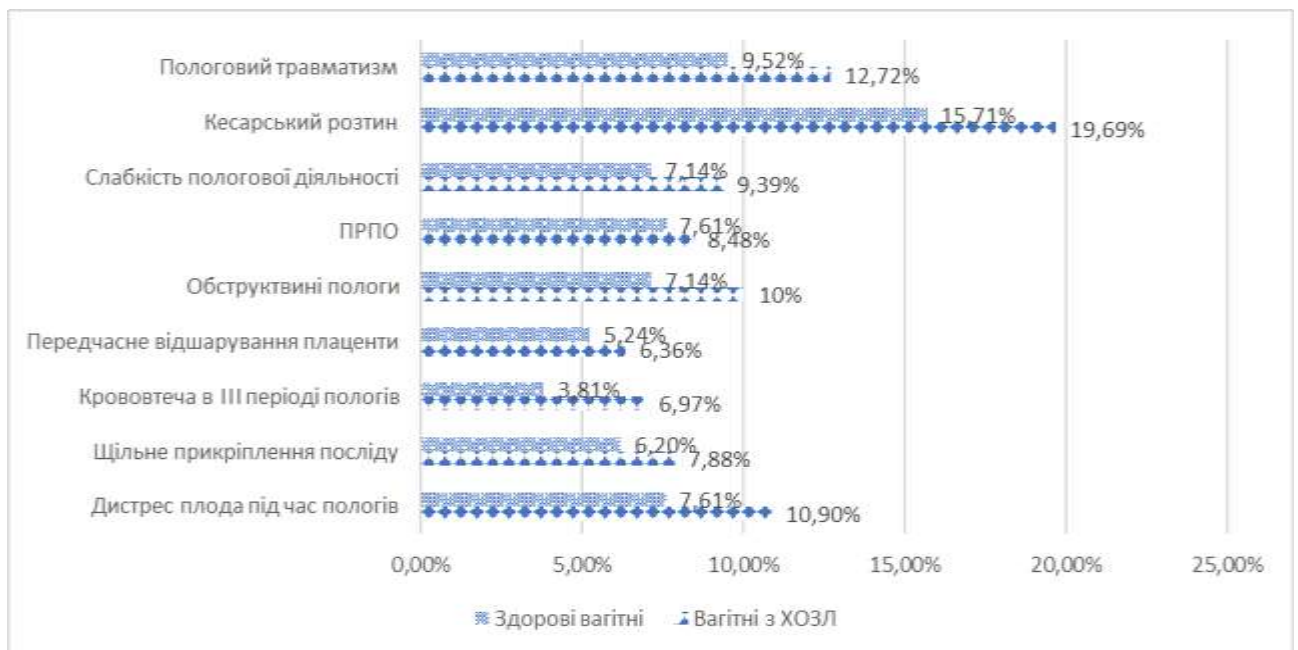


Рисунок 2.5 – Частота розвитку пологових ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень та здорових жінок згідно з даними ретроспективного аналізу (%).

Дані проведеного ретроспективного аналізу свідчать про те, що перебіг вагітності та пологів у жінок із ХОЗЛ супроводжується значним достовірним зростанням як акушерських, так і перинатальних ускладнень, що може бути зумовлено наявністю факторів ризику розвитку та загострення ХОЗЛ, у тому числі куріння, вейпінгу, контакту з біопаливом, забрудненістю повітря тощо.

2.3 Лабораторні та інструментальні методи дослідження

Клінічні, інструментальні та лабораторні обстеження всіх вагітних проводили двічі (у I та III триместрах).

Усім жінкам термін вагітності встановлювали за допомогою аналізу дати останньої менструації за формулою Негеле, дати першого відвідування жіночої консультації, першого УЗД-обстеження під час вагітності, проведеного до 13 тижнів гестації, на основі перших рухів плода та аналізу гравідограми.

Усі вагітні із ХОЗЛ мали встановлений діагноз до настання вагітності. Додатково їм були проведені стандартні методи дослідження дихальної системи, затверджені протоколами надання медичних послуг щодо обстеження хворих із ХОЗЛ. Усіх вагітних обстежили згідно з наказом МОЗ України № 417, у терміні вагітності до 22 тижнів та після проведення курсу лікування (після 30 тижнів). Відповідно до критеріїв GOLD (2022) та протоколу МОЗ № 555 від 27.06.2013 р. оцінку ступеня вираження бронхообструктивного синдрому та його генезу проводили за результатами анамнезу, факторів ризику та клінічних симптомів хвороби (куріння в анамнезі, хронічний кашель, наявна та прогресуюча задишка тощо). Основним критерієм підтвердження ХОЗЛ було виявлення бронхообструктивного компонента за допомогою спірометрії – зменшення співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 0,7$ (70 %) після приймання бронхолітика, що свідчить про наявність бронхообструкції, характерної для ХОЗЛ. Характеристику об'ємних величин оцінювали за допомогою показників

ЖЄЛ та ФЖЄЛ, а бронхіальну прохідність визначали за допомогою швидкісних показників – ОФВ₁, ІТ (індексу Тіффно), ПОШ (пікової об’ємної швидкості видиху) та МОШ_{25, 50, 75} (максимальної об’ємної швидкості видиху на рівні 25, 50, 75 %).

ХОЗЛ легкого ступеня встановлювали у випадку, коли ОФВ₁ ≥ 80 % від норми. ХОЗЛ середнього ступеня діагностували при значенні ОФВ₁ 50–80 %. Жінки і ХОЗЛ із тяжкою та дуже тяжкою бронхообструкцією не брали участь у дослідженні, оскільки їх лікування в основному проводили у спеціалізованих терапевтичних та пульмонологічних стаціонарних установах.

Таблиця 2.7 – Класифікація ступеня обструкції дихальних шляхів при хронічному обструктивному захворюванні легень

Ступінь	ОФВ ₁ після приймання бронхолітика (% від належних)
Легкий	≥80
Помірний	50 ≤ ОФВ ₁ < 80
Тяжкий	30 ≤ ОФВ ₁ < 50
Дуже тяжкий	ОФВ ₁ < 30

Також проводили визначення групи захворювання за наступним алгоритмом. У випадку наявності 0–1 загострення протягом року та балом за mMRC (modified Medical Research Council dyspnea questionnaire) (табл. 2.8) та САТ (COPD Assessment Test) (табл. 2.9) відповідно 0–1 та <10 встановлювали ХОЗЛ групи А. У випадку наявності 0–1 загострення протягом року та балом за mMRC та САТ відповідно ≥2 та ≥10 встановлювали ХОЗЛ групи В.

Отримані дані функціонального дослідження стану дихальної системи зіставляли з даними клінічного аналізу перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, станом плода та новонародженого.

Таблиця 2.8 – Модифікована шкала тяжкості задишки Медичної дослідницької ради (mMRC)

Оцінка задишки в балах	Опис
0	Задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні
1	Задишка при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору
2	Задишка примушує мене ходити повільніше, ніж люди мого віку, або з'являється необхідність зупинки при ходьбі в своєму темпі по рівній місцевості
3	Задишка примушує робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4	Задишка робить неможливим вихід за межі свого будинку або з'являється при одяганні й роздяганні

Таблиця 2.9 – Тест з оцінки хронічного обструктивного захворювання легень (COPD Assessment Test (CAT))

Бали

Я взагалі не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я кашляю постійно
У мене в грудній клітці зовсім немає мокротиння (слизу)	0	1	2	3	4	5	Моя грудна клітка повністю заповнені мокротинням (слизом)
Мені зовсім не тисне в грудній клітці	0	1	2	3	4	5	Мені дуже сильно тисне в грудній клітці
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	0	1	2	3	4	5	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	0	1	2	3	4	5	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почуваюся впевнено, незважаючи на захворювання легень	0	1	2	3	4	5	Виходячи з дому, я почуваюся невпевнено через захворювання легень
Я міцно сплю	0	1	2	3	4	5	Я погано сплю через захворювання легень
У мене багато енергії	0	1	2	3	4	5	У мене зовсім немає енергії

Загальний результат тесту з оцінки ХОЗЛ визначається як сума балів відповідей на кожне з восьми запитань.

Стан плода оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження на апараті «Toshiba Applio 400» (Японія), біофізичного профілю плода та кардіотокографії. Обстеження проводили в усіх вагітних у терміни гестації до 22 тижнів та після 30 тижнів, коли провели лікувальний комплекс, який ми запропонували.

Для оцінки функціонального стану серцевого ритму плода проводили кардіотокографію (КТГ) за допомогою фетального монітора Sonicaid Team Care «Huntleigh HEALTHCARE».

КТГ проводили в положенні жінки на лівому боці протягом не менше 30 хв. Для інтерпретації результатів КТГ використовували шкалу W. Fisher та співавт. [228] (табл. 2.10). Оцінювали наступні параметри: базальний ритм – середня частота скорочень серця плода; варіабельність – зміна частоти і амплітуди серцевого ритму (відхилення від частоти базального ритму); акцелерації – пришвидшення серцевого ритму від базального більш ніж на 15 ударів, тривалістю понад 10–15 с; децелерації – зміна частоти серцевих скорочень плода від базального більш ніж на 15 ударів, тривалістю більше 10 с; амплітуду осциляцій (відхилення від базального ритму). Сума балів вказує на наявність чи відсутність порушень серцевої діяльності плода: 8–10 балів розцінювали як норму; 6–7 балів – як сумнівний стан; 5 і менше балів - як патологічний стан (дистрес).

Таблиця 2.10 – Шкала оцінки кардіотокограми за W. Fischer та співавт.

Основна характеристика	Бал		
	0	1	2
1	2	3	4
Базальна ритм уд./хв	<100 або >180	100–119 або 161–180	120–160
Варіабельність: амплітуда уд./хв	<3	3–5	6–25

Продовження таблиці 2.10

1	2	3	4
Варіабельність: частота на 1 хв	<3	3–5	>6
Акцелерації за 30 хв	0	Періодичні, 1–4	5 і більше спорадичних
Децелерації за 30 хв	Dip2, тяжкі та атипові Dip3	Легкі та середньотяжкі Dip3	Dip0 і Dip1
Примітка 1. Задовільний стан плода – 8–10 балів. Примітка 2. Сумнівний стан плода – 6–7 балів. Примітка 3. Загрозливий стан плода – 5 і менше балів.			

Біофізичний профіль плода (БПП) оцінювали з 30 тижня гестації згідно з Наказом МОЗ № 900 від 27.12.2006 «Дистрес плода при вагітності та під час пологів». Оцінювали суму балів окремих біофізичних параметрів (дихальні рухи плода, тонус плода, рухова активність плода, реактивність серцевої діяльності плода на нестресовий тест (НСТ), об'єм навколоплідних вод). Оцінку отриманих показників біофізичного профілю плода здійснювали за Manning та співавт. (1986) (табл. 2.11).

Таблиця 2.11 – Параметри біофізичного профілю плода за Manning та співавт.

Параметр	Бал		
	2	1	0
1	2	3	4
Нестресовий тест (реактивність серцевої діяльності плода після його рухів за даними КТГ)	5 і більше акцелерацій ЧСС амплітудою не менше 15 уд./хв, тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода за 20 хв спостереження	2–4 акцелерацій ЧСС амплітудою не менше 15 уд./хв, тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода за 20 хв спостереження	1 акцелерація або відсутність її за 20 хв спостереження
Дихальні рухи плода	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю 60 с і більш за 30 хв спостереження	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60 с за 30 хв спостереження	ДРП тривалістю менше 30 с або їх відсутність за 3 хв спосте- реження

Продовження таблиці 2.11

1	2	3	4
Рухова активність плода	Не менше 3 генералізованих рухів за 30 хв спостереження	1 або 2 генералізованих рухів за 30 хв спостереження	Відсутність генералізованих рухів
Тонус плода	Один епізод і більше розгинань із поверненням у згинальне положення хребта та кінцівок за 30 хв спостереження	Не менше одного епізоду розгинання із поверненням у згинальне положення за 30 хв спостереження	Кінцівки в розгинальному положенні
Об'єм навколоплідних вод	Води визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2 см і більше	Вертикальний розмір вільної ділянки вод більше 1 см, але не менше 2 см	Тісне розташування дрібних частин плода, вертикальний діаметр вільної ділянки менше 1 см
Примітка 1. 7–10 балів: задовільний стан плода. Примітка 2. 5–6 балів: сумнівний тест (повторити через 2–3 дні). Примітка 3. <4 балів: патологічна оцінка БПП (вирішити питання про термінове розродження).			

Під час проведення УЗД-обстеження вагітності та плода враховували наступні параметри: біпаріетальний розмір голівки (БПР), об'єм грудної клітки (ОГ), окружність живота (ОЖ), довжину плеча (ДП), довжину стегна (ДС), товщину, стан і зрілість плаценти, характер та кількість навколоплідних вод, частоту та характеристику серцебиття, стан внутрішніх органів плода.

Також з метою вчасної діагностики порушень у басейні матково-плацентарних артерій та артерій плода виконували доплерографічне обстеження в маткових артеріях, артерії пуповини і середній мозковій артерії плода. Для діагностики порушень використовували наступні критерії: нормальний кровотік – високий діастолічний компонент на доплерограмі відносно до ізолінії, співвідношення амплітуди систоли до діастоли більше 3; патологічний кровотік: а) сповільнений – зниження діастолічного компоненту,

співвідношення амплітуди систоли до діастоли більше 3; б) термінальний – свідчить про високу вірогідність антенатальної загибелі плода; нульовий – у фазі діастоли припиняється, на доплерограмі відсутній діастолічний компонент; негативний (реверсний, зворотний) – у фазі діастоли набуває зворотнього напрямку, діастолічний компонент нижче ізолінії [229]. Під час проведення дослідження на екрані апарату з'являється графічне зображення швидкості струму крові протягом серцевого циклу у вигляді двофазної кривої з максимальним рівнем у систолу – максимальна систолічна швидкість і мінімальним в діастолу – кінцева діастолічна швидкість. При оцінці стану кровотоку найбільше значення має не абсолютна величина швидкості руху крові, а співвідношення між швидкостями кровотоку в різні фази серцевого циклу.

Оцінку активності ПОЛ проводили за допомогою визначення дієнових кон'югат і малонового діальдегіду в сироватці крові на спектрофотометрі «Specord 40». Функціональний стан АОС оцінювали за допомогою визначення супероксиддисмутази за відновленням тетразолію синього в присутності НАД, каталазної активності за кількістю розкладання H_2O_2 , та концентрації відновленого глутатіону за загальноприйнятими методиками.

Вивчення біохімічних маркерів функції ендотелію проводили за допомогою оцінки концентрації ендотеліну-1 та кількості десквамованих ендотеліоцитів у плазмі крові. Вміст ЕД-1 досліджували за допомогою імуноферментного аналізу із використанням тест-системи «Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA KIT» (Elabscience, США).

Для оцінки рівня системного запалення визначали рівень цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 та TNF- α імуноферментним методом ELISPOT (enzyme-linked immunospot), BD Biosciences (США).

Описані дослідження виконано у міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про технічну компетентність № и132/17 від 17 листопада 2017 року).

2.4 Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження

Усі статистичні розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) і пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Вибір методу обчислення залежав від характеристики даних та поставленого завдання. Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з врахуванням середнього значення величини (M) та стандартної похибки середнього значення величини (m). Якісні показники представлено у відсотках. Порівняння кількісних показників із нормальним розподіленням відбувалось за критерієм Стьюдента, а для незалежних вибірок при нормальному розподілі використовували U-критерій Уїлкоксона (Манна – Уїтні) за умови непараметричних результатів. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Для оцінки кореляційного зв'язку застосували метод параметричної прямолінійної кореляції Пірсона (r) з перевіркою достовірності результату за допомогою критерію Стьюдента та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Від'ємне значення коефіцієнта вказує на зворотний (негативний, від'ємний) зв'язок між досліджуваними явищами, додатне – на прямо пропорційний (прямий, позитивний) зв'язок, а нульове значення – на його відсутність. Кореляційну залежність класифікували за силою зв'язку: сильною при $|r|=0,70-0,99$, середньою – при $|r|=0,30-0,69$, слабкою – при $|r|=0,01-0,29$. Значущість коефіцієнта кореляції оцінювали за допомогою критерію Стьюдента за вірогідності похибки $p < 0,05$. Розрахунки проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2016 та статистичного медичного калькулятора MedCalc.

Під час проведення порівняння відносних величин (%) використовували критерій χ^2 , а при порівнянні середніх величин до та після лікування застосовували критерій Уїлкоксона.

Основні положення розділу дисертації висвітлено у наступних наукових публікаціях [230].

РОЗДІЛ 3
ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-
ЛАБОРАТОРНОГО ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ
ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

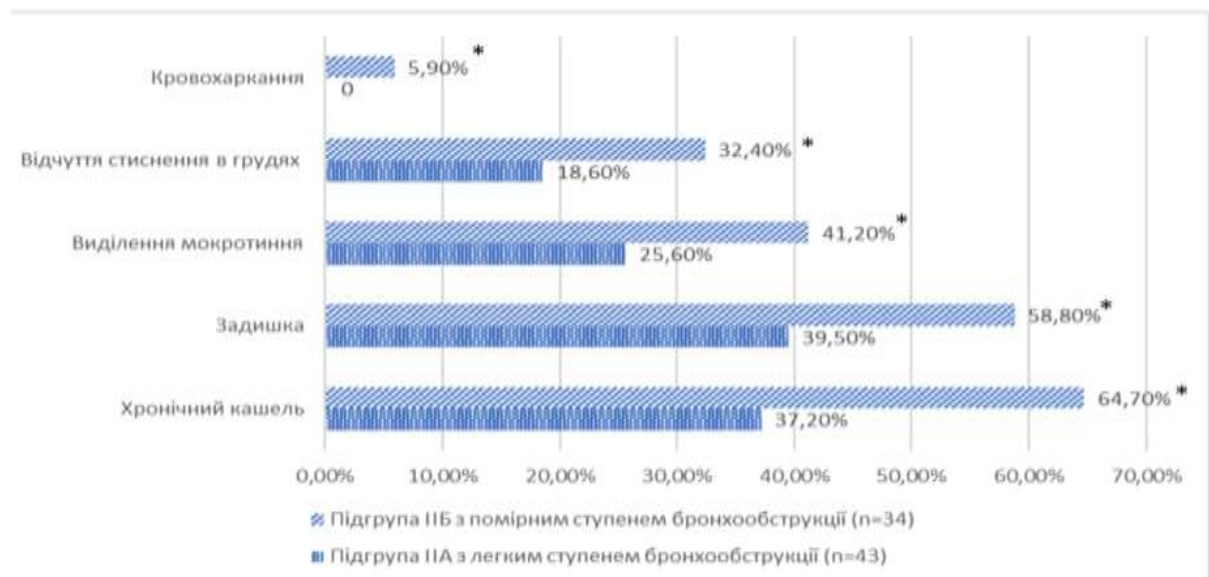
3.1 Особливості змін функціонального стану дихальної системи у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень

Оцінку функціонального стану дихальної системи у вагітних із ХОЗЛ провели у 77 жінок із I та II ст. бронхообструкції, які склали групу порівняння. З метою глибшого аналізу впливу ступеня ХОЗЛ на перебіг вагітності та пологів, розвиток акушерських та перинатальних ускладнень усіх вагітних групи поділили на дві підгрупи. До ПА підгрупи увійшли 43 вагітні з легким ступенем бронхообструкції, до ПБ підгрупи – 34 жінки з помірним ступенем бронхообструкції. Контрольну групу склали 32 вагітних без супутньої екстрагенітальної патології. З метою оцінки клінічного статусу використовували карту клінічного обстеження хворих, у яку вносили усі дані, які ми отримали.

Для аналізу вираження задишки у вагітних пацієнток із ХОЗЛ використовували Модифіковану шкалу тяжкості задишки Медичної дослідницької ради (mMRC) та тест з оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT)). Разом з тим як mMRC – шкала оцінювала лише ступінь прояву задишки, то за допомогою CAT можна було проаналізувати вплив ХОЗЛ на повсякденну активність та загальне самопочуття вагітних. Так, у пацієнток групи порівняння з легким ступенем бронхообструкції середній бал згідно зі шкалою mMRC становив 1,65, що відповідало легкому ступеню задишки та рідко супроводжувалося загостренням (≤ 1 разу на рік). У вагітних ПБ підгрупи з помірним ступенем бронхообструкції середній бал mMRC становив 2,058, що характеризувало ступінь задишки як помірний та характеризувалося вищим ризиком загострень (1–2 рази на рік).

Під час проведення опитування вагітних із ХОЗЛ за допомогою САТ-шкали, що відображає загальний вплив ХОЗЛ на якість життя, було виявлено, що у ПА підгрупі він становив 6,628 а у ПБ підгрупі – 7,824, що характеризує незначне вираження симптоматики та задовільну якість життя. Також після проведеного опитування стало відомо, що тривалість захворювання на ХОЗЛ у ПА підгрупі становила $(8,3 \pm 2,2)$ року, а в ПБ підгрупі $(9,2 \pm 2,3)$ року.

Як видно з рисунку 3.1, найбільш поширеними проявами у жінок із ХОЗЛ ПА та ПБ підгруп були хронічний кашель (37,2 і 64,7 % відповідно), задишка (39,5 та 58,8 %), виділення мокротиння (25,6 і 41,2 %) та відчуття стиснення в грудній клітці (18,6 та 32,4 %) ($p \leq 0,05$). У двох пацієнток із помірним ступенем бронхообструкції ПБ підгрупи під час загострень хвороби було кровохаркання, що могло свідчити про наявність бронхоектазів у легенях. При цьому 18,6 % вагітних ПА та 32,3 % жінок ПБ підгруп відмічали поєднання двох та більше симптомів. Лише у 9,36 % вагітних контрольної групи під час опитування могли бути скарги на задишку при фізичному навантаженні в III триместрі вагітності, що пояснювали вищим розміщенням діафрагми під час вагітності та не пов'язували із захворюванням легень чи дихальних шляхів.



Примітка * – достовірність результатів між вагітними ПА та ПБ підгруп ($p < 0,05$)

Рисунок 3.1 – Частота основних скарг у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень, (%) ($p < 0,05$)

Визначення функції зовнішнього дихання проводили за допомогою спірографії. Характеристику об'ємних величин оцінювали за допомогою показників ЖЄЛ та ФЖЄЛ, а бронхіальну прохідність визначали за допомогою швидкісних показників – $ОФВ_1$, модифікованого індексу Тіффно або індекс Генслера – співвідношення $ФЖЄЛ/ОФВ_1$ (норма $\geq 80\%$), де зниження до 70% і нижче вважали показником стійкого порушення прохідності дихальних шляхів при ХОЗЛ, а також за результатами ПОШ (пікова об'ємної швидкості видиху – максимальний потік, який досягається у процесі видиху (норма $\geq 70\%$), $МОШ_{25, 50, 75}$ (максимальна швидкості руху повітря при форсованому видиху, яку визначають за кривою ФЖЄЛ на рівні $МОШ_{25\%}$ (норма $\geq 70\%$), $МОШ_{50\%}$ (норма $\geq 60\%$), $МОШ_{75\%}$ (норма $\geq 55\%$) та $СОШ_{25-75}$ (середня об'ємна швидкість – швидкість форсованого видиху за період від 25 до 75% ФЖЄЛ (норма $\geq 60\%$)).

Згідно з таблицею 3.1, у вагітних як ПА, так і ПБ підгруп було помірне зниження ПОШ (відповідно на $4,1$ та $7,9\%$) та $МОШ_{25}$ ($13,9$ та 19% відповідно), що є характерним для обструкції центральних дихальних шляхів. Нижчий показник ФЖЄЛ, порівняно з ЖЄЛ (для ПА менше на $12,8\%$; для ПБ – на $17,6\%$), також є характерним для обструкції дихальних шляхів та вказує на зменшення екскурсії легень у жінок із більшим ступенем бронхообструкції. Ступінь тяжкості рестриктивних змін визначали за показниками ЖЄЛ. В ПА та ПБ підгрупах було незначне зменшення ЖЄЛ, що відповідало легкому ступеню рестриктивних порушень ($7,4$ та $10,6\%$ відповідно). Також ми спостерігали зниження в обох підгрупах жінок із ХОЗЛ рівня $ОФВ_1$, порівняно з контрольною групою на $8,55\%$ у ПА та на $18,9\%$ в ПБ. Одночасно було виявлено зменшення індексу Тіффно у ПА та ПБ підгрупах (на $17,7$ та $25,4\%$ відповідно), порівняно з контрольною групою, що свідчило про початок порушень вентиляційної функції легень у вагітних із ХОЗЛ ПБ підгрупи. При цьому необхідно відмітити, що зниження показників ФЖЄЛ на $9,89$ та $17,8\%$, а також ЖЄЛ на $7,3$ та $10,6\%$, які спостерігали відповідно в ПА та ПБ підгрупах вагітних, можуть свідчити про зменшення максимальної швидкості видиху при

помірно вираженій бронхіальній обструкції на тлі вагітності. Такі зміни супроводжуються хронічною гіпоксією усього організму вагітної та можуть сприяти розвитку як акушерських, так і перинатальних ускладнень. Разом із тим у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції, порівняно з вагітними з легким ступенем бронхообструкції, було виявлено достовірне зниження показників ФЖЄЛ на 8,8 %, ОФВ₁ – на 11,4 % та індексу Тіффно – на 9,4 %, що характерно для початкових ознак розвитку периферійної обструкції дихальних шляхів, проте під час вагітності також може супроводжуватися хронічною гіпоксією організму вагітної та сприяти ранньому формуванню акушерської та перинатальної патологій.

Таблиця 3.1 – Показники функції зовнішнього дихання у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від ступеня тяжкості бронхообструкції (M±m)

Показник, %	ПА підгрупа (n=43)	ІБ підгрупа (n=34)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃
ЖЄЛ	79,4±2,59	76,6±1,89	85,7±2,21	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ФЖЄЛ	69,2±1,63	63,1±1,53	76,8±1,45	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ОФВ ₁	72,7±0,37	64,4±0,89	79,5±1,22	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	70,3±1,19	63,7±0,93	85,4±0,87	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ПОШвид	69,7±1,38	66,9±0,88	72,7±1,17	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
МОШ ₂₅	68,7±1,2	64,6±0,69	79,8±1,23	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
МОШ ₅₀	63,2±0,84	60,4±0,92	69,7±0,96	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
МОШ ₇₅	59,1±1,1	56,2±1,05	63,1±0,7	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
СОШ ₂₅₋₇₅	61,6±1,0	57,9±0,83	71,4±0,87	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Примітка 1. p ₁ – достовірність результатів між вагітними ПА підгрупи та контрольною. Примітка 2. p ₂ – між контрольною групою та вагітними ІБ підгрупи. Примітка 3. p ₃ – між вагітними ПА та ІБ підгрупи.						

Отже, у вагітних із ХОЗЛ спостерігають достовірне погіршення показників ОФВ₁, ЖЄЛ, ФЖЄЛ та індексу Тіффно, що залежить від ступеня бронхообструкції, супроводжується хронічною гіпоксією усього материнського організму та може сприяти розвитку акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності та пологів.

3.2 Особливості змін рівня цитокінового статусу, стану системи пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та ендотеліальної функції у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень

Хронічна бронхообструкція при ХОЗЛ, що супроводжується хронічною гіпоксією, спричиняє дисбаланс у системі оксиданти–антиоксиданти та сприяє ураженню ендотелію судин надмірною кількістю продуктів окиснення з розвитком ендотеліальної дисфункції. Система антиоксидантного захисту, що відповідає за регуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів, не спроможна в умовах активного впливу факторів ризику захистити організм від токсичної дії великої кількості утворених вільних радикалів. У свою чергу, фактори ризику ХОЗЛ, в тому числі активне та/або пасивне куріння, вейпінг, сезонні алергії активують окремі ендогенні механізми запалення: накопичення нейтрофілів і макрофагів на рівні дрібних судин у легенях, що в результаті ще більше посилює оксидативний стрес в організмі вагітної та може негативно впливати на перебіг вагітності та розвиток ускладнень гестації, що також підтверджується роботами інших науковців [46, 106].

При аналізі стану оксидантної системи у вагітних із ХОЗЛ виявлено, що зростання показників ПОЛ прямо пропорційно залежало від тривалості ХОЗЛ. Це можна пояснити змінами у структурі легеневої тканини з неможливістю залучення швидких компенсаторних механізмів при гіпоксії. Як видно з таблиці 3.2 рівень малонового діальдегіду в ПА підгрупі більший на 22,6 %, разом з тим як у ПБ підгрупі його рівень збільшується на 52,9 % ($p < 0,05$). Дієнові кон'югати незначно, але достовірно підвищені на 7,1 % у ПА підгрупі з легким ступенем бронхообструкції, проте в ПБ підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції їх рівень був достовірно вищим на 12,1 % ($19,77 \pm 0,19$ проти $16,71 \pm 0,31$) ($p \leq 0,05$).

На противагу збільшенню показників ПОЛ зменшувалися основні показники антиоксидантного захисту, що свідчило про посилення

оксидативного стресу всього організму у вагітних із ХОЗЛ. Основний ензим АОЗ супероксиддисмутаза зменшувалася порівняно з контрольною групою відповідно на 15,9 та 21,2 % у ПА та ПБ підгрупах. Також у ПБ підгрупі відмічали зменшення рівня каталази на 11,7 % порівняно з контрольною групою ((27,32±0,19) кат проти (24,11±0,26) кат). Рівень глутатіону був достовірно нижчим в обох підгрупах вагітних із ХОЗЛ (у 2,1 раза меншими в ПА та у 2,9 раза – в ПБ підгрупах) ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2 – Показники пероксидного окиснення ліпідів/антиоксидантного захисту у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Показник ПОЛ/АОЗ	ПА підгрупа (n=43)	ПБ підгрупа (n=34)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃
МДА, мкмоль/л	3,58±0,15	5,88±0,17	2,77±0,19	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ДК, мкмоль/л	17,96±0,17	19,77±0,19	16,71±0,31	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
СОД, од./1мл еритр.	54,86±0,26	51,45±0,32	65,29±0,31	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Каталаза, кат	26,57±0,19	24,11±0,26	27,32±0,19	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Глутатіон, моль/л	0,65±0,09	0,46±0,05	1,34±0,27	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Примітка 1. p ₁ – достовірність результатів між вагітними ПА підгрупи та контрольною групи. Примітка 2. p ₂ – між контрольною групою та вагітними ПБ підгрупи. Примітка 3. p ₃ – між вагітними ПА та ПБ підгрупи.						

Підвищений рівень основних маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних із ХОЗЛ також може бути раннім передвісником акушерських та перинатальних ускладнень. Результати аналізу отриманих показників функціонального стану ендотелію в групі вагітних із ХОЗЛ показали достовірне підвищення ендотеліну-1 та кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у всіх підгрупах. Так, у вагітних із легким ступенем

бронхообструкції рівень ендотеліну-1 у 2,3 раза вищий, порівняно з контрольною групою, а у вагітних із помірним ступенем бронхообструкції відповідно у 2,9 раза більше ($p < 0,05$) (табл. 3.3). Кількість циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у сироватці крові достовірно відрізнялася у підгрупі вагітних із помірним ступенем бронхообструкції та була у 2,7 раза вищою не лише від контрольної групи ($15,58 \pm 0,16 \times 10^4$ /л проти $5,77 \pm 0,18 \times 10^4$ /л) ($p < 0,05$), а й від показників ПА підгрупи на 58,8 %. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції також відмічено достовірне збільшення, порівняно з контрольною групою, показника циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів на 41,1 % ($(9,81 \pm 0,17) \times 10^4$ /л проти $(5,77 \pm 0,18) \times 10^4$ /л).

Таблиця 3.3 – Показники функціонального стану ендотелію у сироватці крові вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень з різним ступенем тяжкості ($M \pm m$)

Показник	ПА підгрупа (n=43)	ІБ підгрупа (n=34)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃
ЕТ-1, фмоль/л	$0,118 \pm 0,008$	$0,146 \pm 0,008$	$0,051 \pm 0,006$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Кількість ЦДЕ 10^4 /л	$9,81 \pm 0,17$	$15,58 \pm 0,16$	$5,77 \pm 0,18$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Примітка 1. p ₁ – достовірність результатів між вагітними ПА підгрупи та контрольної. Примітка 2. p ₂ – між контрольною групою та вагітними ІБ підгрупи. Примітка 3. p ₃ – між вагітними ПА та ІБ підгруп.						

У патогенезі ХОЗЛ ключова роль належить запаленню в бронхах, що розвиваються під негативним впливом факторів ризику. Хоча, основним місцем запального процесу в легенях є малі дихальні шляхи, але часто запалення може бути наявне й у великих бронхах, легеневій паренхімі чи легеневих судинах. При ХОЗЛ часто спостерігають підвищення у периферійній крові рівня маркерів запалення, що свідчило про наростання явищ системної запальної відповіді та можливий його негативний вплив на перебіг вагітності.

Баланс між про- та протизапальними групами медіаторів має значення для фізіологічного перебігу та результату вагітності, а при наявності патологічного процесу порушується контроль за процесами проліферації, клітинної диференціації та програмованої клітинної загибелі [231]. В патогенезі ХОЗЛ основну роль відіграють цитокіни IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α [232]. До їхніх функцій під час запуску патологічного запального процесу належать активація лейкоцитів та ендотеліальних клітин, збільшення цитотоксичності фагоцитів та адгезивних властивостей лейкоцитів [233, 234]. Дані зміни в організмі вагітної, у свою чергу, стають причиною патологічних порушень в плацентарній тканині, яка є основним захисним бар'єром під час вагітності [94].

У ході дослідження ми проаналізували рівні прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) та протизапальних (IL-10) медіаторів запалення у вагітних із ХОЗЛ з легким та помірним ступенями бронхообструкції. Результати визначення медіаторів у сироватці крові в групах обстежених жінок представлено у таблиці 3.4. Так, концентрація IL-1 β показала достовірне його підвищення у підгрупах вагітних з легким та помірним ступенями бронхообструкції, порівняно з контрольною групою, відповідно у 1,8 раза в ПА та у 2,1 раза в ПБ підгрупах. Збільшення IL-1 β може бути основою для виникнення акушерських та перинатальних ускладнень. Також у ПБ підгрупі статистично достовірно відмічали підвищення системного рівня IL-6 та збільшення рівня IL-8 в ПА та ПБ підгрупах у 1,8 та 1,9 раза відповідно порівняно з контрольною групою, які є провідними маркерами активації запалення. В обох підгрупах також відмічали достовірне підвищення рівня TNF- α порівняно з контрольною групою. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції його рівень був у 1,5 раза вищим, а у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції рівень TNF- α – у 2,4 раза більшим від контрольної групи.

Під час фізіологічного перебігу вагітності, як відомо, в організмі наявна відносна імуносупресія, що проявляється на рівні цитокінового балансу

домінуванням протизапального ІЛ-10. Він забезпечує локальну імуносупресію шляхом обмеження активності нормальних кілерів, макрофагів, експресії рецепторів стероїдних гормонів [231]. Як продемонстрував аналіз результатів рівня ІЛ-10 у сироватці крові вагітних із ХОЗЛ, його зменшення було достовірним в основній групі вагітних порівняно з контрольною групою (у 1,3 раза менше у ПА та в 1,7 раза у ПБ підгрупах). Зменшення концентрації ІЛ-10 свідчить про порушення цитокінового балансу в бік прозапальних реакцій на місцевому і загальному рівнях, що також може бути основою для виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ.

Таблиця 3.4 – Рівень маркерів запалення у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Показник, пг/мл	Контрольна група (n=32)	ПА підгрупа (n=43)	ПБ підгрупа (n=34)	p ₁	p ₂	p ₃
ІЛ-1 β	3,21 \pm 0,29	5,78 \pm 0,77	6,92 \pm 0,64	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ІЛ-6	5,85 \pm 0,12	8,76 \pm 0,88	10,96 \pm 1,22	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ІЛ-8	4,97 \pm 0,17	7,11 \pm 0,98	9,86 \pm 0,68	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ІЛ-10	16,88 \pm 0,18	12,93 \pm 1,61	9,57 \pm 0,89	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
TNF- α	2,76 \pm 0,13	4,37 \pm 0,27	6,65 \pm 0,17	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Примітка 1. p ₁ – достовірність результатів між вагітними ПА підгрупи та контрольною групи. Примітка 2. p ₂ – між контрольною групою та вагітними ПБ підгрупи. Примітка 3. p ₃ – між вагітними ПА та ПБ підгруп.						

Отже, вивчення результатів рівня медіаторів запалення у вагітних із ХОЗЛ виявило достовірні зсуви в регуляції цитокінового профілю в усіх підгрупах обстежуваних вагітних, що свідчить про недостатню активність клітинного імунітету та початок запальної реакції на системному рівні. При цьому виявлені порушення рівня цитокінів прямо пропорційно корелювали зі ступенем бронхообструкції. Так, у вагітних із ХОЗЛ групи порівняння виявлено достовірний зворотний зв'язок сильної та середньої сил між ступенем бронхообструкції та рівнем прозапального цитокіну ІЛ-1 β . У ПА підгрупі з легким ступнем бронхообструкції (ОФВ₁ \geq 80 %) r=-0,81, в ІБ підгрупі з помірним ступнем бронхообструкції (ОФВ₁ 50–79 %) r=-0,67 (рис. 3.2).

Аналогічні результати зафіксовані серед обстежених жінок із ХОЗЛ, де наявний достовірний зворотний сильної сили кореляційний зв'язок між ступенем бронхообструкції та показником ІЛ-6. У ІА підгрупі ($\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$) $r = -0,88$ ($p < 0,05$), у ІБ підгрупі ($\text{ОФВ}_1 50\text{--}79\%$) $r = -0,78$ ($p < 0,05$) (рис. 3.3).

Кореляційний аналіз показав, що підвищення ступеня бронхообструкції у вагітних супроводжувалось прямопропорційним зростанням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10: в підгрупі жінок із легким ступенем бронхообструкції ($\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$) $r = 0,80$ ($p < 0,05$), в групі жінок із помірним ступенем бронхообструкції ($\text{ОФВ}_1 50\text{--}79\%$) $r_s = 0,86$ (рис. 3.4).

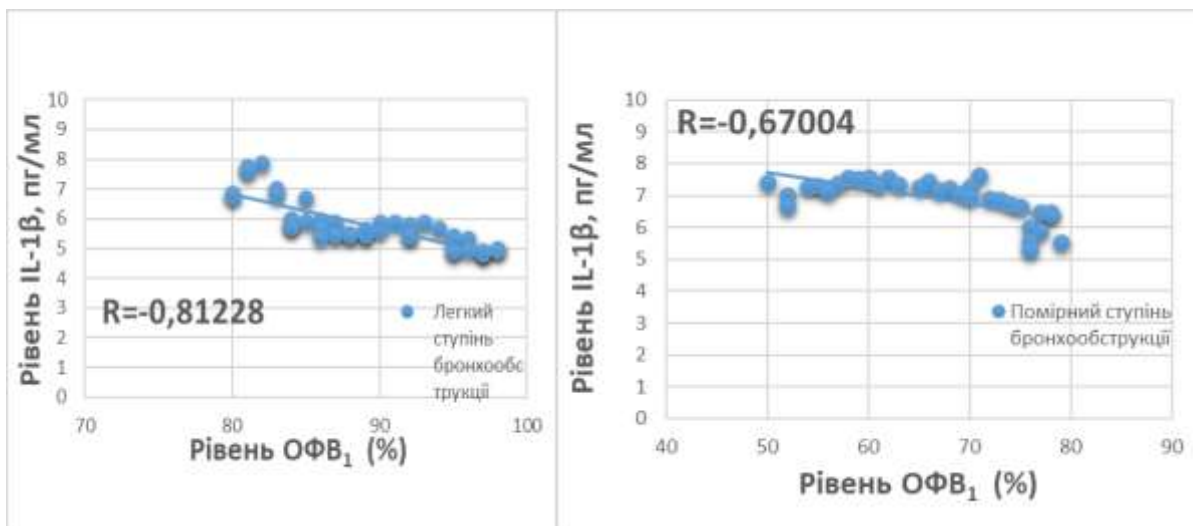


Рисунок 3.2 – Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем бронхообструкції та показником ІЛ-1β у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень.

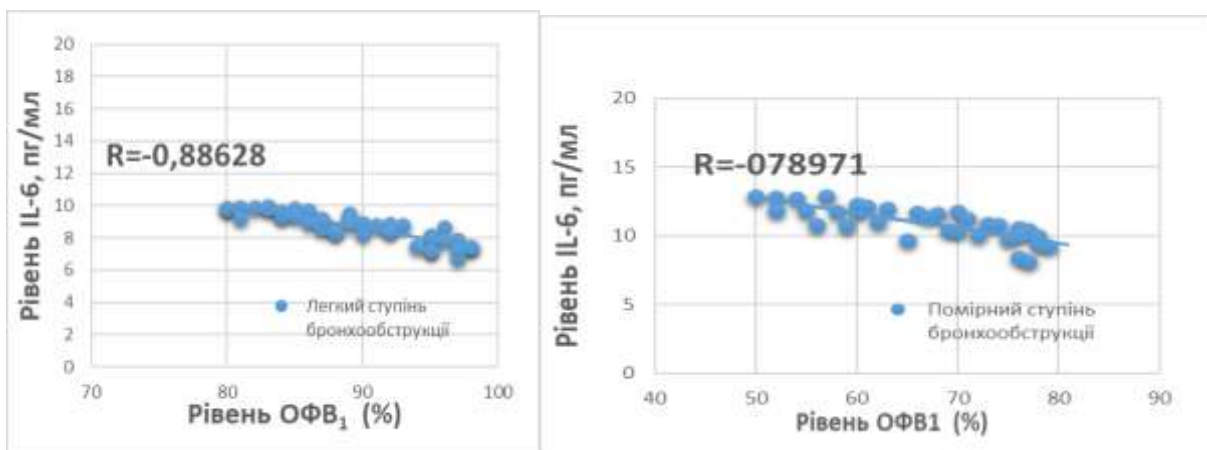


Рисунок 3.3 – Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем бронхообструкції та показником ІЛ-6 у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень

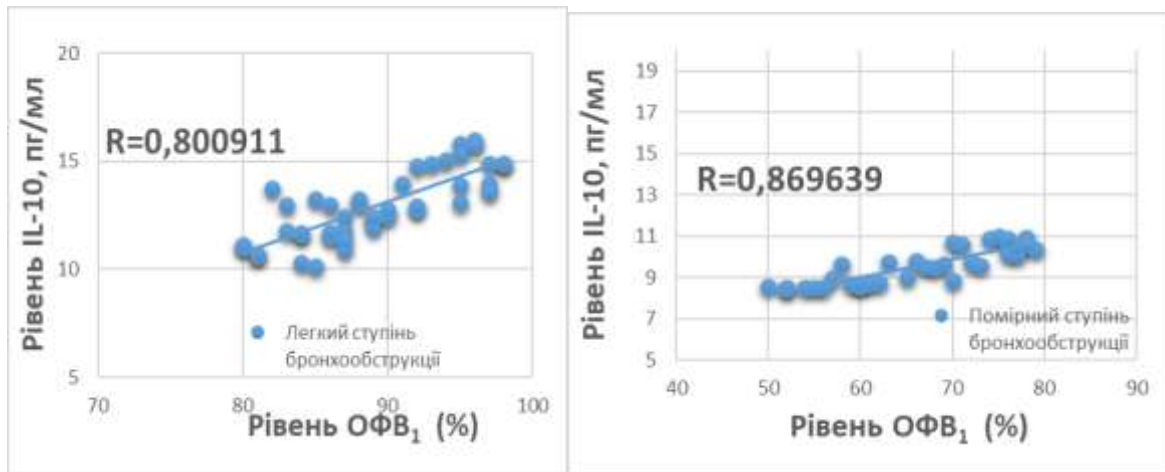


Рисунок 3.4 – Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем бронхообструкції та показником ІЛ-10 у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень

3.3 Особливості перебігу вагітності, пологів, стан плода та новонародженого у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень

Ми проаналізували клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок із ХОЗЛ з різним ступенем бронхообструкції групи порівняння та контрольної групи. Результати проведеного аналізу відображено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Частота акушерських та перинатальних ускладнень в обстежуваних групах вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень, n (%)

Ускладнення	ПА підгрупа, n=43 (%)	ПБ підгрупа, n=34 (%)	Контрольна група, n=32 (%)
1	2	3	4
Дисфункція плаценти	22 (51,2)*/**	24 (70,6)**	7 (21,9)
Затримка росту плода	5 (11,6)*/**	8 (23,5)**	–
Дистрес плода під час вагітності	1 (2,3)**	3 (8,8)**	–
Анемія	9 (20,9)*/**	11 (32,4)**	3 (9,4)

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
Прееклампсія	4 (9,3)*/***	7 (20,6)**	–
Загроза раннього викидня	7 (16,3)*/***	8 (23,5)**	1 (3,1)
Загроза пізнього викидня	6 (14,0)*/***	7 (20,6)**	–
Загроза передчасних пологів	4 (9,3)*/***	6 (17,6)**	1 (3,1)
Передчасні пологи	3 (7,0)*	4 (11,8)**	–
Ранній токсикоз	11 (25,6)*	9 (26,5)**	3 (9,4)
Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними ПА підгрупи та контрольної групи ($p < 0,05$). Примітка 2. ** – між контрольною групою та вагітними ПБ підгрупи ($p < 0,05$). Примітка 3. *** – між вагітними ПА та ПБ підгруп ($p < 0,05$).			

Як видно з отриманих даних, перебіг вагітності супроводжувався збільшенням частоти акушерських та перинатальних ускладнень у всіх жінок групи порівняння. Найбільш частою патологією серед акушерських ускладнень була дисфункція плаценти, яку виявлено у 51,2 % в ПА та у 70,6 % в ПБ підгрупах проти 21,9 % у контрольній групі, що відповідно у 1,4 та 2,2 раза частіше порівняно з контрольною групою. Очевидно, що при плацентарній дисфункції, в результаті порушення кровообігу виникають порушення гіпоксичного характеру, викликані оксидативним стресом у плацентарній тканині, які мають негативний вплив на роботу системи мати – плацента – плід, на розвиток та ріст плода за рахунок зниження надходження кисню та поживних речовин від матері до плода. Як наслідок, у групі порівняння затримка росту плода розвивалася достовірно частіше – 11,6 % в ПА та 23,5 % у ПБ підгрупах, ніж у контрольній групі вагітних. Також у вагітних із ХОЗЛ виникав дистрес плода під час вагітності (відповідно у 2,3 % в ПА та у 8,8 % в ПБ підгрупах), тоді як у здорових вагітних такого ускладнення не спостерігали. В результаті хронічного гіпоксичного ураження у вагітних із ХОЗЛ дуже часто розвивалась гіпохромна анемія під час вагітності. У ПА та ПБ підгрупах анемію діагностовано у 3,0 та у 3,6 раза частіше, порівняно з контрольною групою, та становила 20,9 та 32,3 % у ПА та ПБ підгрупах відповідно. Практично у кожній

четвертої вагітної жінки з ХОЗЛ був ранній токсикоз легкого або помірного ступеня тяжкості. Таких випадків у ПА підгрупі було 11 (25,6 %), в ПБ 9 (26,5 %), що відповідно у 3,6 та 3 рази більше, ніж у контрольній групі (9,4 %). У вагітних із помірним ступенем бронхообструкції також у 2,2 рази частіше, порівняно з вагітними у підгрупі з легким ступенем бронхообструкції, виникала преєклампсія (20,6 проти 9,3 % відповідно). Звертає на себе увагу, що у вагітних із проявами ХОЗЛ зростає і частота виникнення загрози ранніх та пізніх викиднів, а також передчасних пологів. Достовірно частіше спостерігали загрозу раннього викидня у групі порівняння, що становила 16,3 % в ПА та 23,5 % в ПБ підгрупах, разом з тим як в контрольній групі такий діагноз виставили лише одній жінці. У більш пізніх термінах вагітності також були випадки загрози пізнього викидня (14,0 % в ПА та 20,6 % у ПБ підгрупах), а у контрольній групі таких випадків не спостерігали. Також у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції загрозу передчасних пологів виявили у 6 (17,6 %) вагітних (у контрольній групі 3,1 %), і з них у 4 (11,8 %) вагітність завершилася передчасними пологами. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції загроза передчасних пологів виникла у 4 жінок (9,3 %), троє (7,0 %) з яких мали згодом передчасні пологи. В контрольній групі випадків передчасних пологів не спостерігали.

Отже, у вагітних із ХОЗЛ достовірно частіше розвиваються акушерські та перинатальні ускладнення, що прямопропорційно залежать від ступеня бронхообструкції.

Враховуючи, що шкідливі речовини, які стають причиною розвитку ХОЗЛ (тютюн, рідини для куріння, біопаливо, рослинні та хімічні алергени, шкідливі викиди виробництва) та хронічна гіпоксія, що є наслідком ХОЗЛ перш за все впливають на мікроциркуляторне та судинне русло, викликають такий великий відсоток плацентарної дисфункції, важливе значення має вивчення фетоплацентарної гемодинаміки у групах вагітних із різним ступенем бронхообструкції.

Непряма ознака порушення гестаційної трансформації спіральних артерій характеризується зниженням діастолічного компоненту кровообігу в МА (табл. 3.6). Діагностичну значущість було виявлено при порівнянні середніх величин індексів судинної резистентності, де вони були підвищені у групах вагітних із ХОЗЛ (ПА підгрупа з легким ступенем бронхообструкції С/Д $1,82 \pm 0,04$, ПІ $0,81 \pm 0,04$), ПБ підгрупа з помірним ступенем бронхообструкції С/Д $1,87 \pm 0,05$, ПІ $0,87 \pm 0,43$) ($p < 0,05$).

Аналіз плодово-плацентарної гемодинаміки у вагітних із ХОЗЛ також показав вразливість цієї ланки до дії гіпоксичного ураження. Дані зміни проявляються зниженням діастолічного компоненту кровообігу в артерії пуповини за рахунок суттєвого підвищення С/Д в ПА підгрупі – на 22,2 % ($3,59 \pm 0,05$, $p < 0,05$) та у ПБ підгрупі – на 28,3 % ($3,72 \pm 0,05$, $p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою ($3,12 \pm 0,08$). Під час дослідження кровотоку в СМА за допомогою доплерометрії виявили більш високі середні показники С/Д у плодів тих жінок, які мають помірний ступінь бронхообструкції ($5,83 \pm 0,05$), та були на 11 % вищими порівняно з першою підгрупою з легким ступенем бронхообструкції ($5,44 \pm 0,05$) ($p < 0,05$) та на 13,2 % вищі порівняно з контрольною ($5,36 \pm 0,08$) ($p < 0,05$).

У ракурсі цих даних можна зробити висновок, що аналіз отриманих даних про гемодинамічні порушення на рівні СМА, МА та АП у вагітних із різним ступенем бронхообструкції на тлі ХОЗЛ характеризуються патологічними змінами як матково-плацентарної, так і плодово-плацентарної ланок кровообігу, що у майбутньому може стати причиною не тільки функціональних, а й патологічних порушень внутрішньоутробного стану плода.

Таблиця 3.6 – Стан матково-плацентарної та фетоплацентарної ланок кровообігу у вагітних із різним ступенем бронхообструкції (M±m)

Досліджувана судина	Показники кровообігу	ПА підгрупа (n=43)	ПБ підгрупа (n=34)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃
Маткова артерія	С/Д	1,82±0,04	1,87±0,05	1,78±0,04	p=0,0001	p<0,0001	p<0,0001
	ПІ	0,81±0,04	0,87±0,04	0,77±0,03	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
	ІР	0,72±0,03	0,76±0,03	0,65±0,04	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Артерія пуповини	С/Д	3,59±0,05	2,72±0,05	3,12±0,08	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
	ПІ	1,11±0,06	1,17±0,06	1,02±0,02	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
	ІР	0,72±0,05	0,80±0,05	0,66±0,02	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Середньо-мозкова артерія	С/Д	5,44±0,05	5,83±0,05	5,36±0,08	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
	ПІ	1,97±0,06	2,11±0,06	1,94±0,06	p=0,0356	p<0,0001	p<0,0001
	ІР	0,83±0,03	0,88±0,05	0,81±0,03	p=0,0056	p<0,0001	p<0,0001

Примітка 1. p₁ – достовірність результатів між вагітними ПА підгрупи та контрольної групи.

Примітка 2. p₂ – між контрольною групою та вагітними ПБ підгрупи.

Примітка 3. p₃ – між вагітними ПА та ПБ підгруп.

Під час проведення аналізу показників КТГ-моніторингу ми також застосували критерії Доуза – Редмана, одним з яких є короткотривала варіабельність (Short-Term Variability, STV), критерій діагностики ступеня гіпоксії плода. Для нормального функціонування плода нижня межа показника STV повинна бути 4,0 мс. Так, згідно з даними на рисунку 3.5, ми спостерігаємо статистично нижчий середній показник STV у групі порівняння, який становив $(5,19 \pm 0,2)$ мс в підгрупі з легким ступенем бронхообструкції та $(4,2 \pm 0,15)$ мс у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції. В групі контролю середній показник STV становив $(8,11 \pm 0,37)$ мс, що відповідає нормальним параметрам. І хоч цей показник не виходив за межі норми та зниження середнього показника STV у групі порівняння може свідчити про помірну ацидемію плода, яка без належного спостереження та лікування може стати причиною дистресу плода під час вагітності.

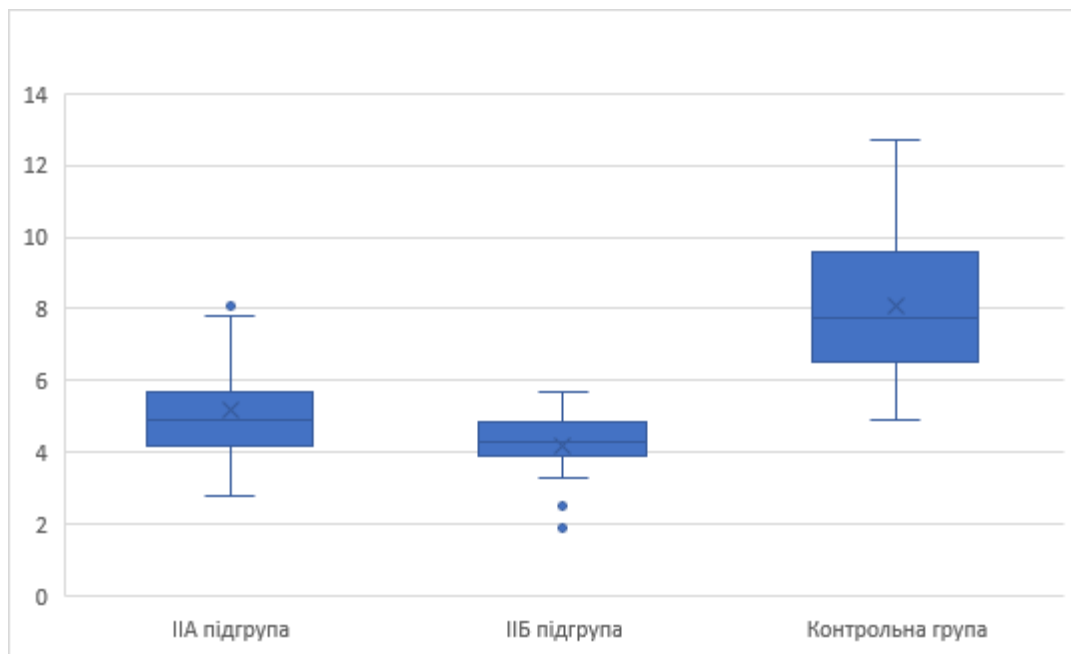


Рисунок 3.5 – Динаміка показника короткотривалої варіабельності у вагітних групи порівняння та контрольної групи ($p < 0,05$)

Результати дослідження кардіотокографічних показників у динаміці (табл. 3.7) показали зниження БЧСС у плодів від матері з легким та помірним

ступенями бронхообструкції порівняно з контрольною групою на 20 та відповідно на 25 уд./хв. Одночасно відмічали стабільно низьку оцінку реактивності серцебиття, що відображалось у показниках шкали Fisher, середня кількість балів яких становила у ПА підгрупі (7,88±0,79) бала, у ПБ – (7,11±0,84) бала проти (9,13±0,75) бала у групі здорових вагітних. Унаслідок загального порушення стану плода на КТГ фіксувалося зниження амплітуди миттєвих осциляцій у 1,5 та 2 рази в ПА та ПБ підгрупах відповідно порівняно з контрольною групою. Окрім того, також була нижчою загальна частота осциляцій, що становила (5,98±0,88)/ хв в ПА підгрупі, (3,68±0,68)/ хв – у ПБ підгрупі проти (7,2±0,76)/ хв – в контрольній групі. Середня кількість акцелерацій за 30 хв запису КТГ у вагітних із групи порівняння була нижчою (5,98±0,71)/ хв у ПА підгрупі, (3,91±0,83)/ хв в ПБ підгрупі проти (9,1±0,55)/ хв у контрольній групі). Одночасно виникали спорадичні децелерації у групі вагітних із ХОЗЛ, які отримували базисну терапію. Їх глибина коливалася від 2,5 до 4,6 с, а тривалість – від 3,9 до 4,8 с. У групі здорових вагітних децелерацій на КТГ не було зафіксовано.

Таблиця 3.7 – Динаміка показників кардіотокографії плода у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень (M±m)

Показники	ПА підгрупа (n=43)	ПБ підгрупа (n=34)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃
1	2	3	4	5	6	7
БЧСС	126,02±1,89	119,26±1,91	146,09±2,83	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Кількість акцелерацій на 30 хв	5,98±0,71	3,91±0,83	9,1±0,55	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Амплітуда акцелерацій, уд./хв	15,32±0,64	11,65±0,77	24,1±0,83	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Тривалість акцелерацій, уд./хв	16,88±0,87	13,53±0,89	18,97±0,96	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7
Кількість децелерацій на 30 хв	0,23±0,42	0,35±0,48	0	p<0,0001	p<0,0001	p=0,2462
Глибина децелерацій, уд./хв	3,13±0,6	3,88±0,64	0	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Тривалість децелерацій, уд./хв	4,23±0,68	4,56±0,56	0	p<0,0001	p<0,0001	p=0,0253
Частота осциляцій на/хв	5,98±0,88	3,68±0,68	7,2±0,76	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Амплітуда осциляцій уд./хв	12,44±0,93	8,97±0,76	18,78±0,97	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Середній показник оцінки КТГ (шкала Fisher)	7,88±0,79	7,11±0,84	9,13±0,75	p<0,0001	p<0,0001	p=0,0001
Середній показник біофізичного профілю плода	8,16±0,75	7,29±0,79	9,34±0,74	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Примітка 1. p ₁ – достовірність результатів між вагітними ПА підгрупи та контрольної груп. Примітка 2. p ₂ – між контрольною групою та вагітними ПБ підгрупи. Примітка 3. p ₃ – між вагітними ПА та ПБ підгруп.						

Також у 6 вагітних із ПБ підгрупи (17,6 %) реєстрували епізоди низькоундулюючого типу, які характеризуються підвищеним ризиком для плода. В умовах хронічної гіпоксії спостерігали зменшене число акцелерацій, їх амплітуди, а в 4 жінок ПБ підгрупи з помірним ступенем бронхообструкції (11,76 %) вони були взагалі відсутні. Необхідно також додати, що важливою ознакою КТГ у 10 жінок із ПБ підгрупи (29,4 %) в умовах загострення ХОЗЛ була поява сольтаторного ритму, який відображає адаптацію серцевої діяльності плода на виникнення гіпоксемії.

Біофізичний профіль плода оцінювали у жінок із групи порівняння та контрольної групи починаючи з 30 тижнів вагітності та враховували сумарну кількість балів за наступні показники: дихальні рухи плода, тонус плода, рухова активність плода, реактивність серцевої діяльності плода на нестресовий тест, об'єм навколоплідних вод (табл. 3.7).

При оцінці БПП жінок із ХОЗЛ було виявлено низьку сумарну оцінку біофізичних показників ($8,16 \pm 0,75$) бала у ІА підгрупі з легким ступенем бронхообструкції та ($7,29 \pm 0,79$) бала у ІБ підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції проти ($9,34 \pm 0,74$) бала в контрольній групі.

Також при фетометричному дослідженні в терміні 28–30 тижнів було встановлено, що у ІА та ІБ підгрупах вагітних із ХОЗЛ з легким та помірним ступенями бронхообструкції відповідно перцентильні показники БПР ($25,5 \pm 14,2$) мм та ($18,2 \pm 10,5$) мм), ОГ ($25,1 \pm 13,1$) мм та ($19,2 \pm 10,1$) мм), ОЖ ($26,4 \pm 11,9$) мм та ($20,1 \pm 11,0$) мм), ДС ($26,3 \pm 12,5$) мм та ($21,4 \pm 10,3$) мм) та ДП ($24,5 \pm 11,8$) мм та ($20,8 \pm 10,0$) мм) коливалися у межах 3–51, разом з тим як у контрольній групі перцентильні показники перебували в межах від 10 до 85 (БПР – ($52,0 \pm 15,1$) мм, ОГ – ($52,6 \pm 14,5$) мм, ОЖ – ($53,6 \pm 15,3$) мм, ДС – ($54,6 \pm 14,8$) мм, ДП – ($53,8 \pm 14,4$) мм) (рис. 3.6).

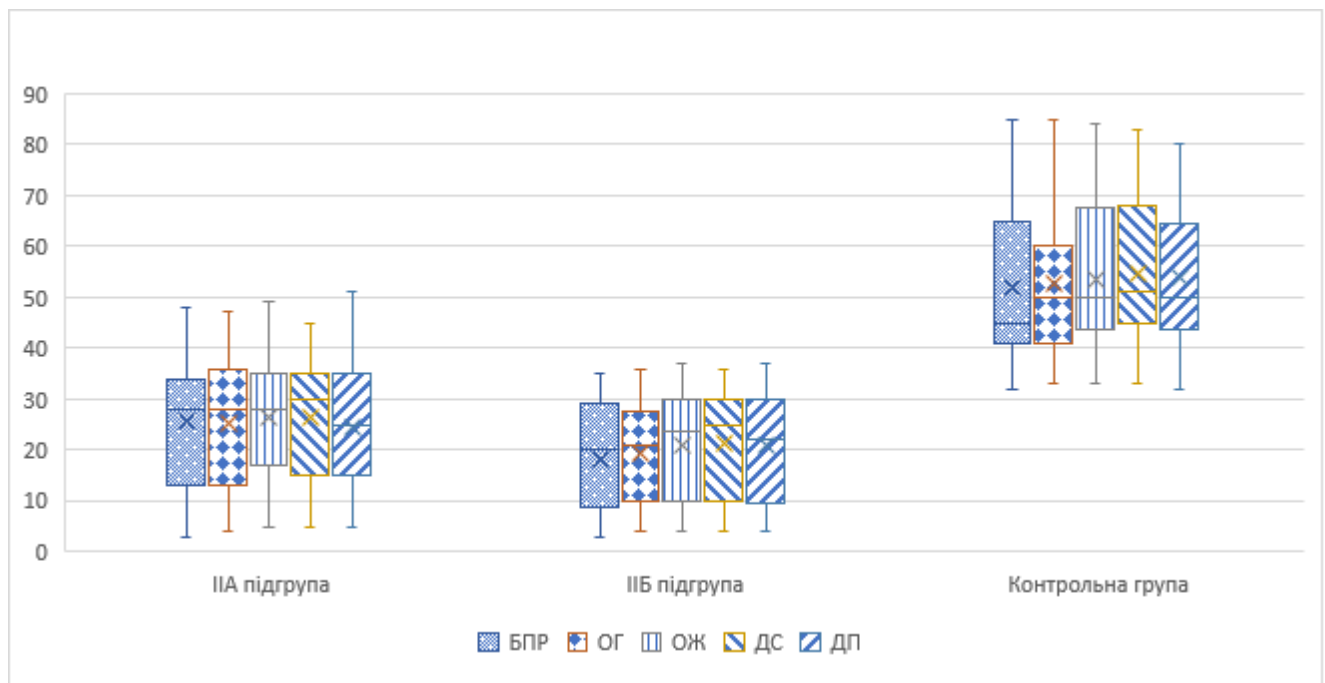


Рисунок 3.6 – Перцентильні показники фетометрії у вагітних групи порівняння та контрольної групи

Таким чином, встановили, що чим тяжчий ступінь бронхообструкції у вагітних із ХОЗЛ, тим нижчі бали БПП, патологічні зміни КТГ та вища ймовірність діагностики низьких перцентильних значень фетометрії із наступним розвитком ЗРП.

Отже, при наявності хронічної дихальної недостатності та гіпоксемії унаслідок ХОЗЛ діагностують порушення гемодинамічних показників матково – плодово – плацентарного кровообігу, що провокує ішемічні ушкодження плацентарної тканини з розвитком плацентарної дисфункції, хронічного зниження насичення киснем органів плода і, як наслідок, низьких перцентильних показників, що є основою для розвитку затримки внутрішньоутробного росту і розвитку плода.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у вагітних жінок із ХОЗЛ часто страждає плід через формування ранньої плацентарної дисфункції, хронічного дистресу, що підтверджується патологічними змінами на КТГ, фетометрії, доплерометрії у маткових артеріях, артерії пуповини та середньо-мозковій артерії плода.

Унаслідок формування фетоплацентарної дисфункції відбувається порушення продукції плацентарних гормонів, що може бути причиною патологічного перебігу вагітності та пологової діяльності. У зв'язку з цим ми проаналізували перебіг пологів та післяпологового періоду у вагітних із ХОЗЛ групи порівняння, які отримували базисну терапію.

Результати аналізу перебігу пологів (табл. 3.8) показали, що майже дві третини пацієнток народжували природнім шляхом (79,1 % у ПА, 73,5 % у ПБ підгрупах, 87,5 % у контрольній групі). Варто зазначити, що основними показаннями до ургентного кесаревого розтину були дистрес плода під час пологів (у 11,6 % в ПА та 17,6 % у ПБ проти 3,1 % в контрольній групі), аномалії пологової діяльності (первинна або вторинна слабкість пологової діяльності, відсутність ефекту від медикаментозної стимуляції) (в 23,3 % випадків у ПА підгрупі, 32,4 % у

ПБ підгрупі та 6,3 % в контрольній групі). Разом з тим у 4 жінок з ПА підгрупи (9,3 %) та 5 вагітних з підгрупи ПБ (14,7 %) також були діагностовані обструктивні пологи, у той час як в контрольній групі дане ускладнення спостерігали лише в однієї пацієнтки (3,1 %). Статистично вищою була і частота оперативних вагінальних пологів (вакуум-екстракції) у жінок з ХОЗЛ, що становила 11,6 % у ПА, 17,6 % у ПБ підгрупах проти 3,1 % в контрольній групі. Загалом ризик екстреного оперативного розродження був вищим у групі порівняння в 2,6 раза порівняно з контрольною групою здорових роділь.

Таблиця 3.8 – Ускладнення пологів у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень, n (%)

Показник	ПА підгрупа, n=43 (%)	ПБ підгрупа, n=34 (%)	Контрольна група, n=32 (%)
Кровотеча при пологах та післяпологовому періоді	5 (11,6)*	5 (14,7)**	1 (3,1)
Пологовий травматизм плода (кефалогематома, перелом ключиці)	1 (2,3)	2 (5,9)**	–
Кесарів розтин	9 (20,9)*/**	9 (26,5)**	4 (12,5)
Аномалії пологової діяльності	10 (23,3)*/**	11 (32,4)**	2 (6,3)
Обструктивні пологи	4 (9,3)*/**	5 (14,7)**	1 (3,1)
Пологовий травматизм матері (розрив піхви, шийки матки, промежини)	3 (7,0)**	5 (14,7)**	1 (3,1)
Дистрес плода	5 (11,6)*/**	6 (17,6)**	1 (3,1)
ПРПО	3 (7,0)*	4 (11,8)**	–
Щільне прикріплення плаценти	1 (2,3)	1 (2,9)	–
Оперативні вагінальні пологи (щипці, вакуум)	5 (11,6)*/**	6 (17,6)**	1 (3,1)
Швидкі/стрімкі пологи	7 (16,3)*/**	7 (20,6)**	1 (3,1)
Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними ПА підгрупи та контрольної групи (p<0,05). Примітка 2. ** – між контрольною групою та вагітними ПБ підгрупи (p<0,05). Примітка 3. *** – між вагітними ПА та ПБ підгруп (p<0,05).			

Одним із поширених ускладнень у вагітних з ХОЗЛ стало раннє або допологове вилиття навколоплідних вод, частота якого становила 11,6 % у ПА та 17,6 % в ПБ підгрупах, разом з тим як у вагітних контрольної групи даного акушерського ускладнення не було відмічено. Також варто відмітити випадки пологового травматизму плода, яке діагностували в одного новонародженого (кефалогематома) з ПА підгрупи та у двох немовлят із ПБ підгрупи (один перелом ключиці та одна кефалогематома). У контрольній групі таких випадків не було зафіксовано. Пологовий травматизм матері, зокрема розрив піхви, шийки матки або промежини діагностували в ранньому післяпологовому періоді у трьох жінок із ПА, 5 породіль з ПБ підгруп та однієї жінки в контрольній групі.

Швидкі пологи мали місце у 14 жінок із групи порівняння (16,3 % у ПА та 20,6 % в ПБ підгрупах) проти однієї жінки з контрольної групи. Як наслідок, статистично вища була частота післяпологової кровотечі, яка виникла у 11,5 % жінок з ПА, 14,7 % роділь із ПБ підгруп проти 3,1 % у контрольній групі. Варто додати, що ми також виявили в групі порівняння у двох жінок затримку відділення і виділення посліду, разом з тим як у контрольній групі такого ускладнення не було. Загалом, ускладнення під час пологів та в ранньому післяпологовому періоді у вагітних із ХОЗЛ зустрічалися достовірно частіше порівняно з соматично здоровими роділлями.

Таким чином, ми виявили негативний вплив ХОЗЛ на перебіг не лише вагітності, а й пологів. При цьому частота та тяжкість акушерських ускладнень прямо пропорційно залежала від ступеня бронхообструкції.

За період нашого дослідження у групах порівняння та контрольній групі сумарно народилося 109 дітей, серед них 77 новонароджених від матерів з ХОЗЛ.

Маса новонароджених у жінок із ХОЗЛ була в межах від 2450 до 3680 г (табл. 3.9). Ріст новонароджених був у межах норми та становив в середньому ($50,9 \pm 0,2$) см серед дітей, народжених передчасно, середня маса коливалася від 950 до 2370 г, а зріст відповідав гестаційному терміну. Загалом, масу тіла менше

за 2000 г зафіксували в одного новонародженого (2,9 %) з ПБ підгрупи. У семи дітей (9,1 %) групи порівняння при народженні діагностували малу масу щодо терміну гестації, разом з тим як у контрольній групі таких не було. Також відсоток дітей з масою від 2500 до 3000 г був статистично вищий у підгрупах матерів із ХОЗЛ (44,2 % в ПА, 64,7 % в ПБ підгрупах проти 12,5 % у контрольній групі).

Варто відмітити, що майже половина новонароджених групи з контрольної групи (43,8 %) мали масу в межах від 3500 до 4000 г, разом з тим як у підгрупах матерів із ХОЗЛ з легким та помірним ступенями бронхообструкції частка таких дітей становила усього 11,6 та 2,9 % відповідно. Великі діти з масою понад 4000 г у контрольній групі склали 9,4 %, разом з тим, як у групі порівняння діти з такою масою не народжувалися, що загалом, свідчить про меншу масу новонароджених від матерів із ХОЗЛ.

Таблиця 3.9 – Поділ новонароджених згідно з масою тіла в обстежених групах вагітних, n (%)

Маса тіла, г	ПА підгрупа, n=43 (%)	ПБ підгрупа, n=34 (%)	Контрольна група, n=32 (%)
≤ 2000	–	1 (2,9)	–
2000–2500	3 (7,0)*	3 (8,8)**	–
2501–3000	19 (44,2)*/**	22 (64,7)**	4 (12,5)
3001–3500	16 (37,2)**	7 (20,6)**	11 (34,4)
3501–4000	5 (11,6)*/**	1 (2,9)**	14 (43,8)
≥4001	–***	–**	3 (9,4)
Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними ПА підгрупи та контрольної групи (p<0,05). Примітка 2. ** – між контрольною групою та вагітними ПБ підгрупи (p<0,05). Примітка 3.*** – між вагітними ПА та ПБ підгруп (p<0,05).			

При проведенні аналізу комплексної оцінки новонародженого за допомогою шкали Апгар у перші хвилини життя ми виявили, що середній показник балів для дітей, народжених від матерів із ХОЗЛ, становив у ПА підгрупі 7,8 на 1 хв, 8,1 – на 5 хв, в ПБ підгрупі – 7,2 на 1 хв, 7,6 – на 5 хв, тоді як у контрольній групі середній

бал на першій хвилині був 8,5, а на п'ятій 8,9 балів. Статистично достовірне зниження середнього бала за шкалою Апгар переважно було зумовлено порушеннями адаптації дітей відразу після народження, що проявлялось нижчим балом за колір шкіри, тонус та рефлекси.

Резюме

У вагітних жінок із ХОЗЛ у другій половині вагітності спостерігають маніфестацію клінічної симптоматики ХОЗЛ, при цьому в 18,6 % вагітних із ПА та 32,3 % жінок з ПБ підгруп відмічають поєднання двох та більше симптомів. При збільшенні ступеня бронхообструкції частіше зустрічаються такі клінічні прояви ХОЗЛ, як хронічний кашель, задишка, виділення мокротиння, відчуття стиснення у грудній клітці, які супроводжуються зниженням показників ФЖЄЛ, ПОШ, МОШ₂₅ та індексу Тіффно ($p < 0,05$).

При збільшенні ступеня тяжкості бронхообструкції у вагітних із ХОЗЛ відбуваються порушення в системі ПОЛ/АОЗ, що супроводжується збільшенням проміжних продуктів ПОЛ, зниженням активності основних показників АОЗ прямопропорційно до ступеня бронхообструкції та розвитком ендотеліальної дисфункції ($p < 0,05$).

У вагітних із ХОЗЛ встановлено прямопропорційне до ступеня бронхообструкції зростання рівня прозапальних цитокінів – IL-1 β ($rI = -0,81$, $rII = -0,67$), IL-6 ($rI = -0,88$, $rII = -0,78$), IL-8, TNF- α та обернено пропорційний рівень протизапального IL-10 ($rI = 0,80$, $rII = 0,86$), що може бути раннім прогностичним критерієм розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Встановлено також, що збільшення ступеня бронхообструкції також асоціюється із більшою частотою виявлення таких ускладнень вагітності та пологів, як дисфункція плаценти (51,1 % у ПА та в 70,6 % у ПБ підгрупах), затримка росту плода – 11,6 % в ПА та 23,5 % в ПБ підгрупах, дистрес плода під час вагітності (відповідно у 2,3 % в ПА та в 8,8 % в ПБ підгрупах), анемія (20,9 та 32,4 %). Також у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції загрозу

передчасних пологів виявили у 6 (17,6 %) вагітних (у контрольній – 3,1 %), у 4 і з них (11,8 %) вагітність завершилася передчасними пологами. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції загроза передчасних пологів виникала у 4 жінок (9,3 %), троє (7,0 %) з яких мали згодом передчасні пологи. В контрольній групі випадків передчасних пологів не спостерігали.

Унаслідок декомпенсованої хронічної гіпоксії виникає порушення розвитку плода, що проявляється зниженням середньостатистичних показників БПП ($8,17 \pm 0,17$ в ПА, $7,29 \pm 0,58$ у ПБ підгрупі та $9,35 \pm 0,16$ в контрольній групі) та STV ($(5,19 \pm 0,2)$ мс в ПА, $(4,2 \pm 0,15)$ мс в ПБ підгрупі та $(8,11 \pm 0,37)$ мс у контрольній) та зниженням масо-ростових показників новонароджених.

Наявність хронічного запалення у легенях сприяє плацентарній дисфункції і, як наслідок, вищій частоті ускладнень пологової діяльності (23,3 проти 32,4 %), кровотечі при пологах та післяпологовому періоді (11,6 та 14,7 %), обструктивним пологам (9,3 та 14,7 % проти 3,1 % в контрольній) та зростанню оперативного розродження (11,6 та 12,6 % проти 3,1 % у контрольній).

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних наукових публікаціях [235, 236, 237].

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ, АКТИВНОСТІ РЕДОКС-СИСТЕМИ, ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ РЕКОМЕНДОВАНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

4.1 Динаміка змін клінічного статусу, показників функції зовнішнього дихання, у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень та тлі рекомендованої терапії

У даному розділі представлено результати дослідження клініко-функціональної характеристики основної групи вагітних із ХОЗЛ, які отримували запропонований комплекс лікування, та групи порівняння, пацієнти якої отримували базисну терапію.

Під впливом запропонованої програми лікування відмічено позитивну динаміку суб'єктивних скарг вагітних із ХОЗЛ (рис. 4.1). Так, хронічний кашель в основній групі пацієток, які отримували L-аргінін та полівітамінний комплекс, реєстрували на 32,6 % рідше (у 10 жінок з ІА підгрупи з легким ступенем бронхообструкції та у 8 в ІБ підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції), тоді як в групі порівняння його відмічали 38 жінок (16 вагітних у підгрупі з легким ступенем бронхообструкції та 22 в підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції), відповідно спостерігали меншу частоту виділення мокротиння на 25,6 % в групі вагітних із ХОЗЛ, які отримували запропонований комплекс лікування (відповідно 6 та 7 пацієток у ІА та ІБ підгрупах проти 11 та 14 жінок у ІА та ІБ підгрупах). Подібну динаміку спостерігали і щодо проявів задишки, яка

турбувала на 19,1 % менше пацієток з основної групи (відповідно 12 та 8 пацієток у ІА та ІБ підгрупах проти 17 та 20 вагітних ІІА та ІІБ підгрупах). Відчуття стиснення в грудній клітці виникло у 10 вагітних основної групи (4 в ІА та 6 у ІБ підгрупах), що на 25,1 % менше, ніж в групі порівняння (відповідно у 8 ІІА та в 11 ІІБ підгрупах). Наявність одного епізоду кровохаркання було відмічено у жінки з помірним ступенем бронхообструкції в основній групі вагітних із ХОЗЛ проти 2-х жінок з групи порівняння. Отже, додаткове приймання комплексу полівітамінів та L-аргініну сприяло позитивній клінічній динаміці ХОЗЛ у вагітних як легкого, так і помірного ступенів тяжкості.



Примітка * достовірність результатів між вагітними ІА та ІІА підгруп ($p < 0,05$)

Примітка ** – достовірність результатів між вагітними ІБ та ІІБ підгруп ($p < 0,05$)

Рисунок 4.1 – Клінічні прояви хронічного обструктивного захворювання легень у вагітних основної групи та групи порівняння під впливом лікування, (n), ($p < 0,05$)

Одночасно з покращенням загальноклінічних показників ХОЗЛ у вагітних основної групи було відмічено достовірно вищі показники функції зовнішнього дихання, які визначали за допомогою спірограми. Дані зміни відображено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Динаміка змін функції зовнішнього дихання у вагітних основної групи та групи порівняння під впливом лікування ($M \pm m$)

Показник, %	ІА підгрупа (n=34)	ІБ підгрупа (n=20)	ІА підгрупа (n=43)	ІБ підгрупа (n=34)	Контрольн а група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	
ЖЄЛ	1	77,3±2,68	74,9±1,65	78,11±1,9	75,4±1,05	85,7±2,21	p=0,1252	p=0,1787	p<0,0001	p<0,0001
	2	83,8±1,26	80,1±1,41	79,4±2,59	76,6±1,89		p<0,0001	p<0,0001	p=0,0001	p<0,0001
ФЖЄЛ	1	68,23±1,1	61,9±0,96	68,7±2,27	61,5±1,02	76,8±1,45	p=0,2715	p=0,1611	p<0,0001	p<0,0001
	2	73,4±1,23	67,2±1,32	69,2±1,63	63,1±1,53		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ОФВ ₁	1	71,9±1,78	63,4±1,72	71,1±1,95	62,9±1,46	79,5±1,22	p=0,0672	p=0,2606	p<0,0001	p<0,0001
	2	77,6±0,65	69,8±1,47	72,7±0,37	64,4±0,89		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	1	69,8±1,05	62,8±0,83	69,6±1,3	62,7±0,79	85,4±0,87	p=0,4686	p=0,6611	p<0,0001	p<0,0001
	2	77,2±0,59	69,4±0,99	70,3±1,19	63,7±0,93		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ПОШвид	1	67,7±0,82	64,1±2,55	68,3±1,7	64,9±1,85	72,7±1,17	p=0,0627	p=0,1889	p<0,0001	p<0,0001
	2	70,1±0,88	68,9±1,27	69,7±1,38	66,9±0,88		p=0,1459	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
МОШ ₂₅	1	67,9±0,81	63,7±1,59	67,8±0,95	63,2±0,85	79,8±1,23	p=0,6263	p=0,1373	p<0,0001	p<0,0001
	2	77,3±0,87	69,1±1,02	68,7±1,2	64,6±0,69		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
МОШ ₅₀	1	62,9±1,33	59,9±0,97	62,1±2,15	60,1±0,78	69,7±0,96	p=0,0613	p=0,4099	p<0,0001	p<0,0001
	2	68,5±0,82	65,6±1,22	63,2±0,84	60,4±0,92		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
МОШ ₇₅	1	58,1±1,07	52,9±1,51	58,9±2,6	52,1±1,47	63,1±0,7	p=0,0965	p=0,0614	p<0,0001	p<0,0001
	2	62,9±1,09	59,2±1,1	59,1±1,1	56,2±1,05		p<0,0001	p<0,0001	p=0,3817	p<0,0001
СОШ ₂₅₋₇₅	1	60,8±1,81	56,7±2,4	59,9±2,25	55,2±3,01	71,4±0,87	p=0,0618	p=0,0631	p<0,0001	p<0,0001
	2	67,4±0,95	62,5±0,6	61,6±1,0	57,9±0,83		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Примітка 1. 1, 2 показники відповідно до та після проведеного лікування.

Примітка 2. p₁ – достовірність результатів між вагітними ІА та ІА підгрупами.

Примітка 3. p₂ – між вагітними ІБ та ІБ підгрупами.

Примітка 4. p₃ – між вагітними ІА підгрупи та контрольної групи.

Примітка 5. p₄ – між вагітними ІБ підгрупи та контрольної групи.

Зокрема, відмічено підвищення індексу Тіффно в основній групі вагітних, порівняно з групою порівняння, на 9,81 % між підгрупами ІА та ІА та на 8,21 % вище в підгрупі ІБ ніж в ІБ. Відповідно, також встановлено підвищення ФЖЄЛ на 5,7 % у підгрупі ІА, порівняно з підгрупою ІА, та на 6,1 % більше у підгрупі ІБ порівняно з підгрупою ІБ. Змін зазнав і показник ОФВ1. У підгрупі ІА, порівняно з ІА підгрупою, спостерігали його підвищення на 6,3 %, разом з тим як у підгрупі ІБ він був вищий на 7,74 % порівняно з підгрупою ІБ. Рівень СОШ25-75 був більшим на 8,6 % у підгрупі ІА, ніж в ІА і так само зазнав змін у вагітних із помірним ступенем бронхообструкції, де він підвищився на 7,36 % в ІБ підгрупі, порівняно з ІБ підгрупою, вагітні якої отримували лише базисну терапію. Дані зміни можуть свідчити про покращення бронхіальної прохідності у вагітних основної групи, які приймали рекомендовану терапію.

Варто відмітити, що на початку проведення терапії показники зовнішнього дихання у вагітних основної та групи порівняння статистично не відрізнялися між собою. Зміни клінічного стану та показників зовнішнього дихання у вагітних основної групи можуть свідчити, що запропонована програма лікування має позитивний вплив на динаміку розвитку загострення ХОЗЛ.

4.2 Динаміка змін ендотеліальної функції пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень під впливом запропонованого комплексу лікування

Дисфункція ендотелію – це порушення балансу між продукцією вазоконстрикторних медіаторів, до яких належить біологічно активний пептид ендотелін-1, та вазодилатуючими, ангіопротекторними, антипроліферативними чинниками [238]. До останніх відносять NO, простагліцин, тканинний активатор плазміногену. Важливим інтегральним показником функціонального стану ендотелію є кількість циркулюючих десквамованих ендотеліцитів [239].

Ендотеліни, як вазоконстриктори, мають також важливий вплив на регуляцію тонуусу судин у матково-плацентарному кровообігу і тому їх надмірна продукція сприяє вазоспазму в судинах плаценти та пуповини, що може мати негативні перинатальні наслідки для матері та плода [240, 241]. Саме тому одним із завдань дослідження було вивчити ефективність лікування, яке ми призначили, на функціональний стан ендотелію судин. Як було описано в попередньому розділі, показники ендотеліальної дисфункції були статистично вищі у жінок із ХОЗЛ порівняно з контрольною групою здорових вагітних.

Як показано у таблиці 4.2, рівень ET-1 та ЦДЕ у вагітних з ХОЗЛ до початку лікування статистично не відрізнявся між основною групою та групою порівняння. Через чотири місяці, під впливом проведення лікування вагітних групи порівняння за стандартними протоколами було встановлено часткове несуттєве зниження ET-1 та ЦДЕ у сироватці крові ($p > 0,05$), яке не досягало рівня здорових вагітних і суттєво впливало на перинатальні наслідки.

На відміну від цього, використання у вагітних дослідної групи запропонованого комплексного лікування, яке включало L-аргінін, та вітамінно-мінеральний комплекс, спостерігали зниження активності ET-1 у вагітних з легким ступенем бронхообструкції на 47,5 %, порівняно з вагітними, які отримували базисну терапію ХОЗЛ (табл. 4.2). Разом з тим у вагітних із помірним ступенем бронхообструкції основної групи також спостерігали зниження продукції ET-1 на 17,1 %, порівняно з вагітними, які отримували стандартну протокольну терапію ($(0,121 \pm 0,006)$ фмоль/л в ІБ підгрупі проти $(0,146 \pm 0,008)$ фмоль/л у ІІБ). Паралельно зі зниженням ET-1 спостерігають і достовірне зниження кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів. Так, у вагітних із легким ступенем бронхообструкції основної групи кількість циркулюючих ендотеліоцитів знизилася на 28,95 % ($(6,97 \pm 1,32) \cdot 10^4$ /л в ІА та $(9,81 \pm 0,17) \cdot 10^4$ /л у ІІА підгрупах). У вагітних із помірним ступенем бронхообструкції даний показник знизився на 31,5 % ($(10,67 \pm 0,06) \cdot 10^4$ /л в ІБ та $(15,58 \pm 0,16) \cdot 10^4$ /л у ІІБ підгрупах).

Таблиця 4.2 – Динаміка показників функціонального стану ендотелію у вагітних обстежуваних груп під впливом різних програм лікування ($M \pm m$)

Показник	ІА підгрупа (n=34)	ІБ підгрупа (n=20)	ІА підгрупа (n=43)	ІБ підгрупа (n=34)	Контрольн а група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	
Ендотелін-1, фмоль/л	1	0,122±0,012	0,161± 0,014	0,127±0,013	0,155±0,009	0,051±0,006	p=0,0872	p=0,0604	p<0,0001	p<0,0001
	2	0,062±0,001	0,121± 0,009	0,118±0,008	0,146±0,008		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Кількість циркулю- ючих десква- мованих ендотеліо- цитів, 10 ⁴ /л	1	10,21± 0,22	15,99± 0,85	10,11± 0,25	16,33± 0,55	5,77 ± 0,18	p=0,0702	p=0,0798	p<0,0001	p<0,0001
	2	6,97±1,32	10,67±0,06	9,81 ± 0,17	15,58 ± 0,16		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
<p>Примітка 1. 1, 2 показники відповідно до та після проведеного лікування. Примітка 2. p₁ – достовірність результатів між вагітними ІА та ІА підгруп. Примітка 3. p₂ – між вагітними ІБ та ІБ підгруп. Примітка 4. p₃ – між вагітними ІА підгрупи та контрольної групи. Примітка 5. p₄ – між вагітними ІБ підгрупи та контрольної групи.</p>										

Отже, в основній групі пацієнтів із ХОЗЛ під впливом запропонованого лікування спостерігають достовірне зниження показників ЕТ-1 та ЦДЕ, що свідчить про відновлення функції ендотелію. Разом з тим, у групі порівняння при проведенні стандартного лікування ендотеліальна функція залишалася порушеною.

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем ОФВ₁ (%) та рівнями ЕТ-1 (рис. 4.2-4.3) і ЦДЕ (рис. 4.4-4.5) у вагітних з ПА підгрупи (легкий ступінь бронхообструкції) було виявлено прямопропорційний зв'язок середньої сили ($r=0,51$ та $r=0,63$). Спостерігали також прямопропорційний зв'язок між середньою силою й у вагітних із помірним ступенем бронхообструкції, який становив $r=0,67$ для ЕТ-1 та $r=0,61$ для ЦДЕ.

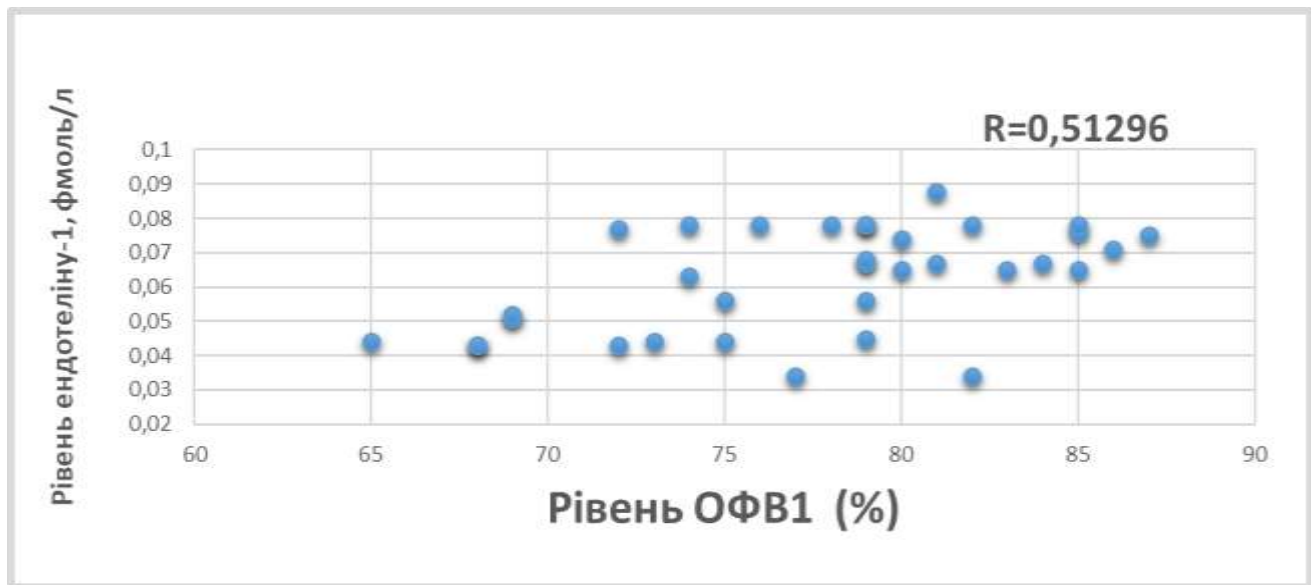


Рисунок 4.2 – Аналіз кореляційного зв'язку між легким ступенем бронхообструкції та показником ендотеліну-1 у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень основної групи

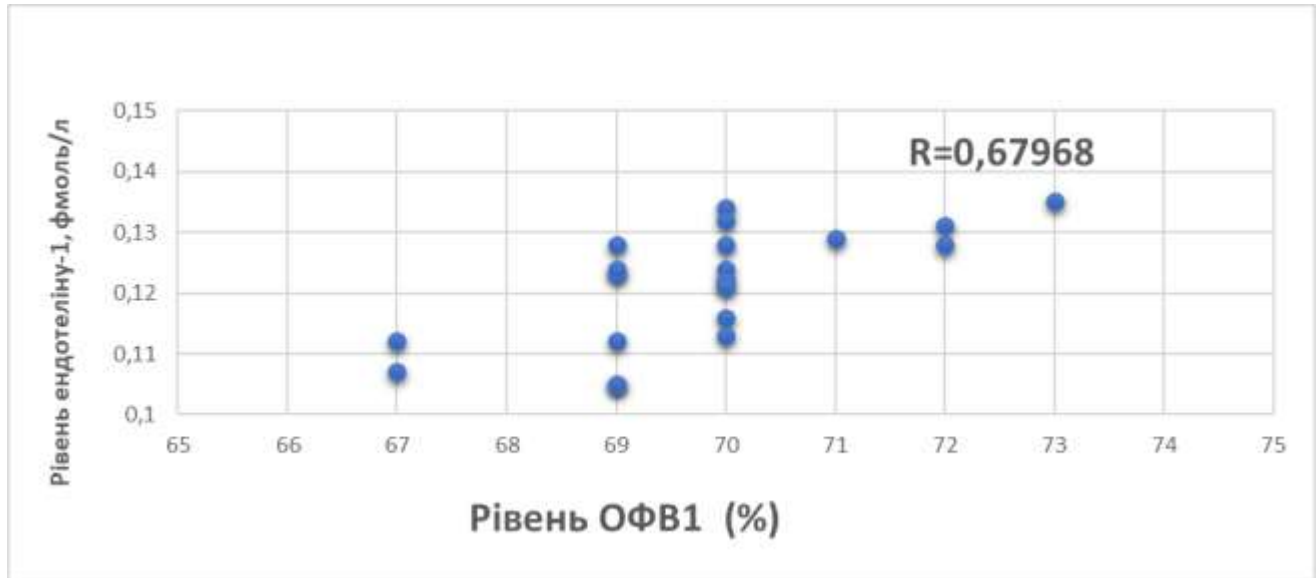


Рисунок 4.3 – Аналіз кореляційного зв'язку між помірним ступенем бронхообструкції та показником ендотеліну-1 у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень основної групи

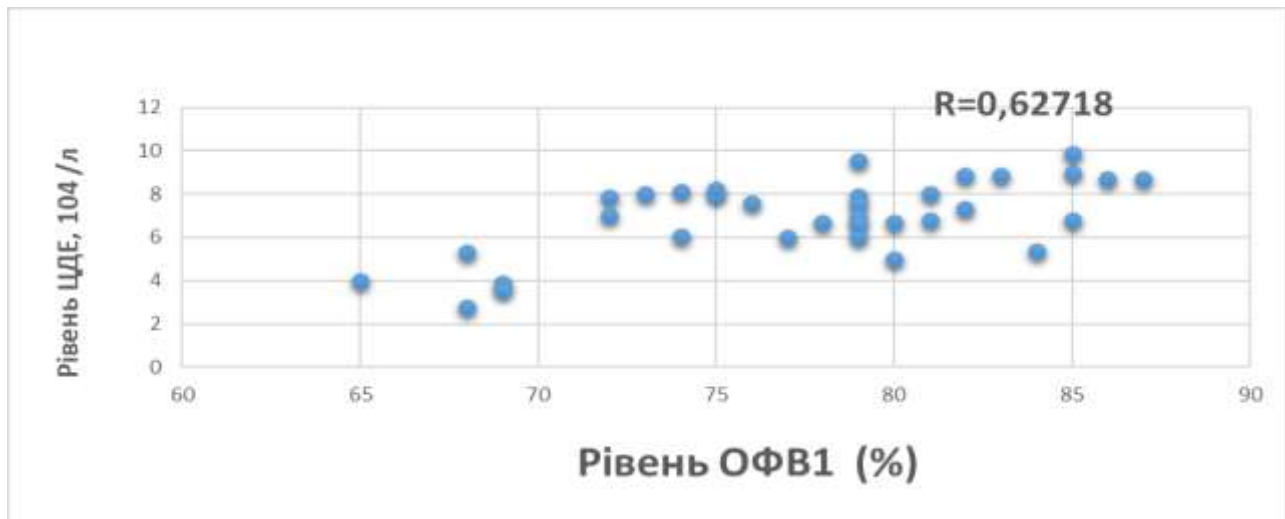


Рисунок 4.4 – Аналіз кореляційного зв'язку між легким ступенем бронхообструкції та показником циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень основної групи

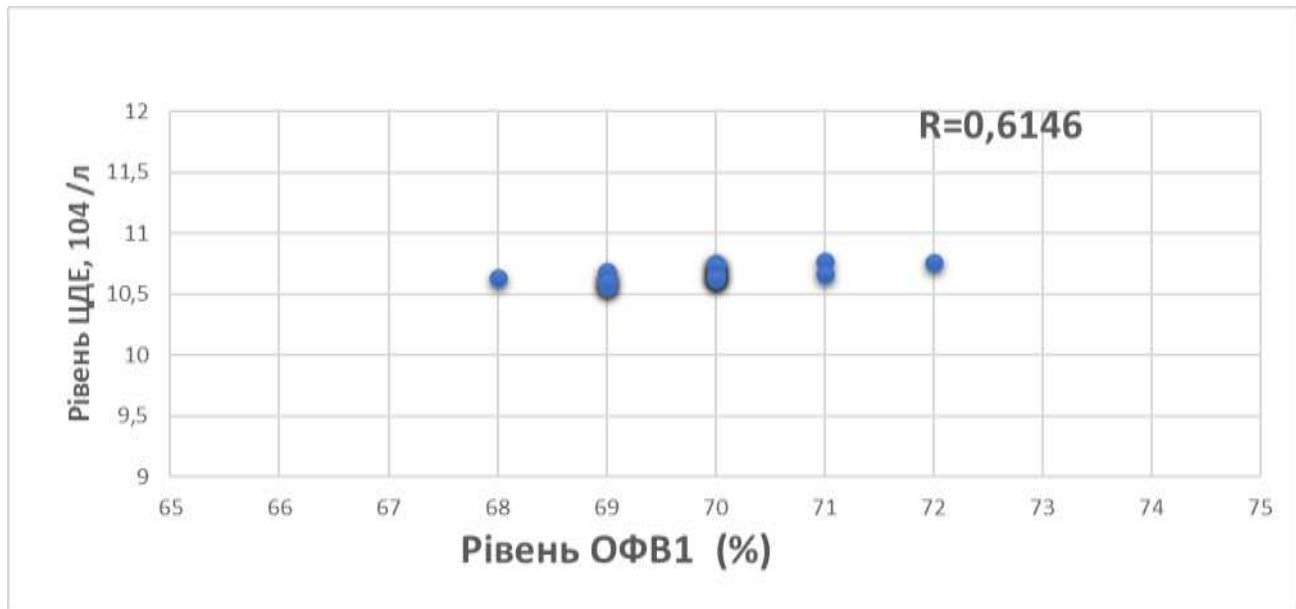


Рисунок 4.5 – Аналіз кореляційного зв'язку між помірним ступенем бронхообструкції та показником циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень основної групи

Наступним етапом нашого дослідження було вивчити активність змін у системі ПОЛ та АОЗ в основній групі вагітних із ХОЗЛ, які отримували запропонований комплекс лікування. При цьому відмічено, що лікування L-аргініном та вітамінно-мінеральним комплексом вагітних із ХОЗЛ основної групи (табл. 4.3) призвело до статистично достовірного зниження показників ПОЛ, зокрема, концентрація малонового діальдегіду знизилась на 17,03 % в ІА підгрупі, порівняно з ІА підгрупою ((2,97±0,16) мкмоль/л та (3,58±0,26) мкмоль/л відповідно), та на 35,54 % у підгрупі вагітних із помірним ступенем бронхообструкції ((3,79±0,18) мкмоль/л у ІБ проти (5,88±0,19) мкмоль/л у ІБ підгрупах). Рівень ДК після проведеного курсу терапії також має тенденцію до зниження. Так, у групі з легким ступенем бронхообструкції їх середня концентрація в сироватці крові була менша на 6,4 % ((16,81±0,25) мкмоль/л проти (17,96±0,35) мкмоль/л) ($p<0,05$), а у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції – на 10,17 % ((17,76±0,19) мкмоль/л у ІБ та (19,77±0,17) мкмоль/л у ІБ підгрупах) ($p<0,05$).

Таблиця 4.3 – Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у вагітних обстежуваних груп під впливом різних програм лікування (M±m)

Показник ПОЛ/АОЗ		ІА підгрупа (n=34)	ІБ підгрупа (n=20)	ІА підгрупа (n=43)	ІБ підгрупа (n=34)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
МДА, мкмоль/л	1	3,88±0,15	6,22±0,21	3,95±0,17	6,12±0,17	2,77±0,19	p=0,0628	p=0,0614	p<0,0001	p<0,0001
	2	2,97±0,04	3,79±0,03	3,58±0,15	5,88±0,17		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ДК, мкмоль/л	1	18,02±0,56	19,99±0,15	18,21±0,51	20,04±0,17	16,71±0,31	p=0,1243	p=0,2813	p<0,0001	p<0,0001
	2	16,81±0,04	17,76±0,06	17,96±0,17	19,77±0,19		p<0,0001	p<0,0001	p=0,0667	p<0,0001
СОД, од/1мл еритр.	1	53,11±0,58	47,29±2,38	51,93±3,57	48,77±2,85	65,29±0,31	p=0,0606	p=0,0561	p<0,0001	p<0,0001
	2	63,14±0,06	57,75±0,07	54,86±0,26	51,45±0,32		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Каталаза, кат	1	24,21±0,19	21,13±0,98	24,18±0,16	20,88±0,13	27,32±0,19	p=0,4544	p=0,1462	p<0,0001	p<0,0001
	2	27,33±0,08	26,23±0,13	26,57±0,19	24,11±0,26		p<0,0001	p<0,0001	p=0,7791	p<0,0001
Глутатіон, моль/л	1	0,67±0,13	0,49±0,09	0,62±0,1	0,42±0,09	1,34±0,27	p=0,0602	p=0,0505	p<0,0001	p<0,0001
	2	1,12±0,07	0,87±0,08	0,65±0,09	0,46±0,05		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Примітка 1. 1, 2 показники відповідно до та після проведеного лікування.

Примітка 2. p₁ – достовірність результатів між вагітними ІА та ІА підгруп.

Примітка 3. p₂ – між вагітними ІБ та ІБ підгруп.

Примітка 4. p₃ – між вагітними ІА підгрупи та контрольної групию

Примітка 5. p₄ – між вагітними ІБ підгрупи та контрольної групи.

Зниження активності оксидативного стресу після проведеного курсу лікування у вагітних із ХОЗЛ забезпечується за рахунок підвищення активності АОЗ. Згідно з отриманими даними, достовірно вищою була активність СОД: в основній групі пацієнтів на 13,1 % у підгрупі з легким ступенем бронхообструкції та на 12,2 % у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції. Активність каталази була вищою на 8,8 % у підгрупі вагітних із помірним ступенем бронхообструкції, разом з тим її рівень у пацієток із легким ступенем бронхообструкції досягнув рівня контрольної групи вагітних ($p < 0,05$). Рівень відновленого глутатіону змінився найбільше та зріс на 73,3 % у вагітних із ІА, та на 89,1% у вагітних з ІБ підгруп.

Таким чином, курс лікування L-аргініном та вітамінно-мінеральним комплексом сприяв зниженню не лише оксидативного стресу, а й одночасного допоміг підвищити антиоксидантні властивості організму, що може сприяти зниженню частоти перинатальних наслідків для матері та плода у вагітних із ХОЗЛ.

4.3 Вплив запропонованого комплексу лікування на рівень системного запалення у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень

Результати вивчення змін рівня цитокінового профілю у вагітних з ХОЗЛ, які отримували стандартну та терапію, яку ми запропонували, свідчать про виражений протизапальний ефект комплексного лікування.

Згідно з даними, наведеними у таблиці 4.4, спостерігають зниження активності прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) та одночасне підвищення показника протизапального IL-10. Так, рівень IL-1 β знизився на 26,9 % у ІА та 26,2 % в ІБ підгрупах. IL-6 – на 21,4 % у ІА та 25,1 % в ІБ підгрупах. IL-8 – на 27,9 % у ІА та 29,2 % в ІБ. TNF- α – 29,5 % в ІА та 25,6 % у ІБ підгрупах. IL-10 – 16,9 % вище в ІА та 26,5 % у ІБ підгрупах ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4 – Динаміка показників цитокинового профілю у вагітних обстежуваних груп під впливом різних програм лікування (M±m)

Показник (пг/мл)		ІА підгрупа (n=34)	ІБ підгрупа (n=20)	ІА підгрупа (n=43)	ІБ підгрупа (n=34)	Контроль (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
ІЛ-1β	1	5,88±0,07	6,95±0,11	5,83±0,25	6,99±0,09	3,21±0,64	p=0,2620	p=0,1526	p<0,0001	p<0,0001
	2	4,22±0,07	5,11±0,05	5,78±0,77	6,92±0,64		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ІЛ-6	1	8,87±0,13	11,02±0,08	8,92±0,14	11,07±0,12	5,85±1,22	p=0,1126	p=0,1037	p<0,0001	p<0,0001
	2	6,89±0,06	8,21±0,06	8,76±0,88	10,96±0,88		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
ІЛ-8	1	7,64±0,09	10,29±0,38	7,87±0,76	10,03±0,71	4,97±0,68	p=0,0838	p=0,1368	p<0,0001	p<0,0001
	2	5,13±0,07	6,98±0,08	7,11±0,98	9,86±0,98		p<0,0001	p<0,0001	p=0,1770	p<0,0001
ІЛ-10	1	12,32±0,12	9,17±0,11	12,21±0,47	9,09±0,32	16,88±0,89	p=0,1878	p=0,2862	p<0,0001	p<0,0001
	2	15,12±0,09	12,11±0,08	12,93±1,61	9,57±0,38		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
TNF-α	1	5,12±0,12	6,84±0,11	5,02±0,48	6,99±0,50	2,76±0,17	p=0,2400	p=0,1932	p<0,0001	p<0,0001
	2	3,08±0,12	4,95±0,15	4,37±0,27	6,65±0,27		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Примітка 1. 1, 2 показники відповідно до та після проведеного лікування.

Примітка 2. p₁ – достовірність результатів між вагітними ІА та ІА підгруп.

Примітка 3. p₂ – між вагітними ІБ та ІБ підгруп.

Примітка 4. p₃ – між вагітними ІА підгрупи та контрольної групи.

Примітка 5. p₄ – між вагітними ІБ підгрупи та контрольної групи.

Динаміка зниження прозапальних цитокінів та підвищення протизапального є достовірною ($p < 0,05$) і може свідчити про те, що призначений полівітамінний комплекс володіє також протизапальними властивостями за рахунок збалансованого вмісту вітамінів, які володіють не лише антиоксидантними, а й протизапальними властивостями. До них належать вітаміни групи В, D, С, Е та А. Зокрема, варто відміти, що дефіцит вітаміну D часто асоціюють з екстрапульмональними ефектами, що виникають при ХОЗЛ [242].

Резюме

У вагітних із ХОЗЛ в початковому стані відмічено виражені клінічні прояви патології легень (вранішній кашель із виділенням мокротиння, задишка і відчуття тяжкості або стиснення в грудній клітці), які посилювались і частіше діагностовувались при збільшенні ступеня бронхообструкції. Одночасно у цих же пацієнток відмічено достовірне зниження показників функції зовнішнього дихання та індексу Тіффно. При цьому ступінь зменшення вказаних параметрів прямопропорційно залежав від вираження бронхообструкції. Відмічено також виражений позитивний клінічний ефект запропонованого комплексного лікування на купірування клінічних проявів ХОЗЛ та бронхообструктивного синдрому вагітних.

У початковому стані дисфункцію ендотелію судин реєстрували в усіх вагітних із ХОЗЛ. При цьому вираження ендотеліальної дисфункції зростала зі ступенем бронхообструкції ($r = 0,513-0,627$). Під впливом запропонованого лікування з включенням L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу відмічено достовірне зниження рівнів ET-1 та кількості ЦДЕ у вагітних із ХОЗЛ основної групи ($p < 0,05$).

Під час першого обстеження, яке провели до початку лікування в усіх вагітних основної групи та групи порівняння спостерігали виражені порушення у системі ПОЛ та АОЗ. Однак через 3 місяці після проведеного лікування спостерігали достовірну різницю між групою порівняння та основною групою пацієнток. Так, рівень показників ПОЛ/АОЗ практично досягнув рівня

контрольної групи у пацієнок основної групи з легким ступенем бронхообструкції, разом з тим, як покращення показників групи порівняння не було настільки вираженим. Рівень показників редокс-системи у пацієнок із помірним ступенем бронхообструкції основної групи після проведення модифікованої терапії наблизився до рівня показників вагітних із легким ступенем бронхообструкції групи порівняння.

Подібну динаміку спостерігали і під час аналізу прозапальної та протизапальної активності медіаторів запалення. На початку дослідження рівень прозапальних цитокінів був однаково високим в обох групах і паралельно спостерігали зниження протизапального ІЛ-10. Після проведеного лікування відмічено достовірну різницю між основною групою та групою порівняння в бік покращення показників у пацієнок, які отримували модифіковану терапію.

Отже, застосування запропонованого лікувального комплексу у вагітних з ХОЗЛ сприяє не лише купіруванню основних клінічних проявів коморбідної патології і відновленню параметрів показників зовнішнього дихання (спірограми), але й нормалізуюче впливає на такі основні патогенетичні ланки розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, як активність редокс-системи, ендотеліальну дисфункцію та вираження низькоінтенсивного запального процесу.

Основні положення розділу дисертації висвітлені в наступних наукових публікаціях [230, 243, 244].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ЗАПРОПОНОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

5.1 Особливості перебігу вагітності та зміни стану плода у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень під впливом запропонованого комплексного лікування

Аналіз перебігу вагітності у жінок з ХОЗЛ під впливом запропонованого комплексу, який представлено у таблиці 5.1, свідчить, що частота акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних основної групи суттєво знижується або досягає рівня, зокрема, в жінок із контрольної групи. Так, клінічні ознаки токсикозу спостерігали у всіх трьох групах обстежених, однак в основній групі вагітних, які отримували запропонований комплекс лікування, частота виникнення раннього блювання вагітних було у два рази меншим, ніж у групі порівняння. Клінічно токсикоз також проявлявся меншою тривалістю та інтенсивністю і значно менше вираженою інтоксикацією, порівняно з жінками, які отримували базисну терапію. При цьому лише одна вагітна з основної групи потребувала стаціонарного лікування та парентеральної регідратації.

Майже у 2,3 рази нижчою була частота виникнення преєклампсії в основній групі пацієток порівняно з групою порівняння (відповідно у 7,4 та 16,9 %). Дане ускладнення рідше діагностували у тих пацієток, які почали отримувати запропоновану терапію ще у I триместрі вагітності, що можна пояснити сприятливим впливом L-аргініну на патологічні механізми преєклампсії, які закладаються у перші 16 тижнів вагітності. Зниженню частоти преєклампсії також сприяла вчасна профілактика ацетилсаліциловою кислотою. В жодній вагітній основній групі не було зареєстровано тяжкого ступеня преєклампсії, який би потребував дострокового розродження.

Таблиця 5.1 – Динаміка частоти акушерських та перинатальних ускладнень в обстежуваних групах вагітних під впливом запропонованого комплексного лікування, n (%)

Ускладнення	Група порівняння (n=77), (%)	Основна група (n=54), (%)	Контрольна група (n=32), (%)
Дисфункція плаценти	46 (59,7)*/***	13 (24,1)	7 (21,9)
Затримка росту плода	13 (16,9)*/***	3 (5,6)**	-
Дистрес плода під час вагітності	4 (5,2)*	1 (1,9)	-
Анемія	20 (26,0)*/***	8 (14,8)**	3 (9,4)
Прееклампсія	13 (16,9)*/***	4 (7,4)**	-
Загроза раннього викидня	15 (19,5)*/***	4 (7,4)	1 (3,1)
Загроза пізнього викидня	13 (16,9)*/***	4 (7,4)	-
Загроза передчасних пологів	10 (13,0)*/***	3 (5,6)	1 (3,1)
Передчасні пологи	7 (9,1)*/***	2 (3,7)	-
Ранній токсикоз	20 (26,0)*/***	7 (13,0)	3 (9,4)
Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними групи порівняння та контрольної. Примітка 2. ** – між контрольною групою та вагітними основної групи. Примітка 3. *** – між вагітними основної групи та групи порівняння.			

Після застосування терапії, яку ми рекомендували, загрозу раннього та пізнього викидня було діагностовано відповідно у 3,7 та 3,2 раза менше, ніж у групі порівняння, хоч і частота все ще залишалася вищою, порівняно з контрольною групою вагітних, де загроза раннього викидня була в анамнезі лише в однієї (3,1 %) жінки. Вдалося знизити також частоту виникнення загрози передчасних пологів (5,6 проти 13,0 %) та передчасних пологів (3,7 проти 9,1 %) в групі вагітних, які отримували запропонований лікувальний комплекс.

Порушення в системі фетоплацентарного комплексу, що проявлялося дисфункцією плаценти, було діагностовано у 2,5 раза менше в основній групі вагітних із ХОЗЛ на відміну від групи порівняння (24,1 проти 59,7 %) та

суттєво не відрізнялося від показників контрольної групи здорових вагітних (21,9 %).

Достовірне зниження частоти ЗРП в основній групі вагітних (5,6 проти 16,9 % у групі порівняння) можна пояснити покращенням транспортної, трофічної та метаболічної функцій плаценти під впливом рекомендованого комплексу лікування. Одночасно спостерігали зменшення розвитку дистресу плода під час вагітності, який виявили у 4 (5,2 %) жінок групи порівняння та лише в однієї вагітної основної групи (1,8 %). Зниження анемії в 1,8 раза в групі пацієток, які приймали запропонований медикаментозний комплекс (26,0 проти 14,8 % в групі порівняння), також зумовлено впливом рекомендованої превентивної терапії на основні патогенетичні ланки даного ускладнення, що включають стабілізацію редокс-системи.

З метою оцінки впливу запропонованого комплексного лікування вагітних із ХОЗЛ на перебіг вагітності та стан плода ми провели комплексне його обстеження за допомогою фетометрії, плацентометрії та доплерометрії в основних судинах фетоплацентарного комплексу (табл. 5.2).

У вагітних із ХОЗЛ, які не отримували рекомендованої терапії, встановлення потовщення плаценти за рахунок розширених міжворсинчастих просторів та її зміни у вигляді відкладення петрифікатів. Результати плацентометрії у вагітних із ХОЗЛ основної групи не показали достовірних відмінностей від контрольної групи.

За результатами проведення доплерометричного обстеження артерії пуповини (АП), маткової артерії (МА) та середньомозкової артерії (СМА) в основній групі вагітних спостерігали задовільний стан мікроциркуляції у плодовій частині плаценти та виявляли зміни у показниках С/Д і пульсаційного індексу в артерії пуповини, які були меншими у вагітних основної групи з помірним ступенем бронхообструкції на 13,6 та 10,2 % відповідно, порівняно з вагітними, які отримували базисну терапію.

Таблиця 5.2 – Динаміка показників матковоплацентарного та фетоплацентарного кровообігу у вагітних із різним ступенем бронхообструкції під впливом запропонованого комплексного лікування ($M \pm m$)

Дослід- жувані судини	Показник	ІА підгрупа (n=34)	ІБ підгрупа (n=20)	ІА підгрупа (n=43)	ІБ підгрупа (n=34)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
МА	С/Д	1,79±0,04	1,80±0,03	1,82±0,04	1,87±0,05	1,78±0,04	p=0,0016	p=0,0021	p=0,3139	p<0,0001
	ІІІ	0,76±0,05	0,80±0,04	0,81±0,04	0,87±0,04	0,77±0,02	p<0,0001	p<0,0001	p=0,2957	p=0,0007
	ІР	0,69±0,03	0,71±0,03	0,72±0,03	0,76±0,03	0,65±0,04	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
АП	С/Д	3,21±0,05	3,35±0,06	3,59±0,05	3,72±0,05	3,12±0,08	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
	ІІІ	1,02±0,07	1,06±0,07	1,11±0,06	1,17±0,06	1,01±0,02	p<0,0001	p<0,0001	p=0,4392	p=0,0004
	ІР	0,65±0,06	0,71±0,05	0,72±0,05	0,80±0,05	0,64±0,02	p<0,0001	p<0,0001	p=0,3732	p<0,0001
СМА	С/Д	5,39±0,05	5,46±0,04	5,44±0,05	5,83±0,05	5,36±0,07	p<0,0001	p<0,0001	p=0,0484	p<0,0001
	ІІІ	1,96±0,06	2,01±0,02	1,97±0,06	2,11±0,06	1,93±0,05	p=0,4700	p<0,0001	p=0,0315	p<0,0001
	ІР	0,80±0,04	0,84±0,03	0,83±0,03	0,88±0,05	0,81±0,03	p=0,0003	p=0,0021	p=0,2571	p=0,0010

Примітка 1. p₁ – достовірність результатів між вагітними ІА та ІА підгруп.

Примітка 2. p₂ – між вагітними ІБ та ІБ підгруп.

Примітка 3. p₃ – між вагітними ІА підгрупи та контрольної групи.

Примітка 4. p₄ – між вагітними ІБ підгрупи та контрольної групи.

Також відмічали позитивну динаміку під час доплерометричного аналізу кровотоку в матковій артерії. Зокрема, у вагітних із помірним ступенем бронхообструкції, які приймали рекомендовану терапію, відмічали зниження середніх показників С/Д порівняно з жінками, які отримували базову терапію ($1,80 \pm 0,03$ в ІБ проти $1,87 \pm 0,05$ у ІБ підгрупах).

Під час аналізу кровотоку в СМА відмічали також тенденцію до покращення показників С/Д ($5,46 \pm 0,04$ у ІБ проти $5,83 \pm 0,05$ у ІБ підгрупах) та пульсаційного індексу ($2,01 \pm 0,02$ у ІБ проти $2,11 \pm 0,06$ у ІБ підгрупах у вагітних, які отримували запропонований комплекс лікування. Загалом, під час проведення доплерометричного обстеження кровообігу в системі фетоплацентарного комплексу в пацієток основної групи з ХОЗЛ, які отримували запропонований комплекс лікування, не було діагностовано термінальних станів, зокрема нульового чи реверсного кровообігу, що потребували би дострокового розродження.

При проведенні функціональних тестів, які відображають стан плода, у вагітних основної групи було виявлено, що середні значення КТГ та БПП були наближені до параметрів контрольної групи (табл. 5.4). Рівень БПП в ІА підгрупі становив ($9,23 \pm 0,60$), у ІБ підгрупі ($8,45 \pm 0,51$) та контрольній групі ($9,34 \pm 0,74$). При детальному аналізі КТГ відмічено, що БЧСС достовірно не відрізнялася від даних у вагітних із контрольної групи ($139,1 \pm 3,58$ у ІА, $131,1 \pm 2,68$ у ІБ підгрупах та $146,09 \pm 2,83$ у контрольній групі), частота та амплітуда осциляцій знаходилися в межах норми, були відсутні спорадичні децелерації, що свідчило про задовільний стан плода у жінок із ХОЗЛ, що отримували превентивну терапію (табл. 5.3)

Таблиця 5.3 – Динаміка показників кардіотокографії плода у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень (M±m)

Показник	IA підгрупа (n=34)	IB підгрупа (n=20)	IIA підгрупа (n=43)	IIB підгрупа (n=34)	Контрольна група (n=32)	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
БЧСС	139,1±3,58	131,1±2,68	126,02±1,89	119,26±1,91	146,09±2,83	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Кількість акце- лерацій за 30 хв	8,85±0,82	7,35±0,93	5,98±0,71	3,91±0,83	9,1±0,55	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Амплітуда акце- лерацій, уд./хв	22,32±0,91	14,55±0,89	15,32±0,64	11,65±0,77	24,1±0,83	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Тривалість акце- лерацій, уд./хв	18,47±1,13	17,05±0,82	16,88±0,87	13,53±0,89	18,97±0,96	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Кількість деце- лерацій за 30 хв	–	0,15±0,36	0,23±0,42	0,35±0,48	–	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Глибина деце- лерацій, уд./хв	–	2,1±0,3	3,13±0,6	3,88±0,64	–	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Тривалість деце- лерацій, уд./хв	–	1,95±0,6	4,23±0,68	4,56±0,56	–	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Частота осциляцій /хв	6,97±0,71	9,1±0,64	5,98±0,88	3,68±0,68	7,2±0,76	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Амплітуда осциляцій уд./хв	15,23±0,55	10,05±0,76	12,44±0,93	8,97±0,76	18,78±0,97	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
КТГ (шкала Fisher)	8,91±0,79	8,15±0,67	7,88±0,79	7,11±0,84	9,13±0,75	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
БПП	9,23±0,60	8,45±0,51	8,16±0,75	7,29±0,79	9,34±0,74	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Примітка 1. p₁ – достовірність результатів між вагітними IA та IIA підгруп.

Примітка 2. p₂ – між вагітними IB та IIB підгруп.

Примітка 3. p₃ – між вагітними IA підгрупи та контрольної групи.

Примітка 4. p₄ – між вагітними IB підгрупи та контрольної групи.

Для більш глибокого аналізу стану плода ми додатково застосували критерії Доуза – Редмана, один з яких, а саме, короткотривала варіабельність (Short-Term Variability, STV), є критерієм діагностики ступеня гіпоксії плода. У вагітних основної групи спостерігають достовірно вищий середній показник STV, що становить $(6,2 \pm 0,2)$ мс при легкому ступені бронхообструкції та $(5,27 \pm 0,15)$ мс при помірному ступені бронхообструкції, але він не досягнув рівня контрольної групи $(8,11 \pm 0,37)$ мс (рис. 5.1).

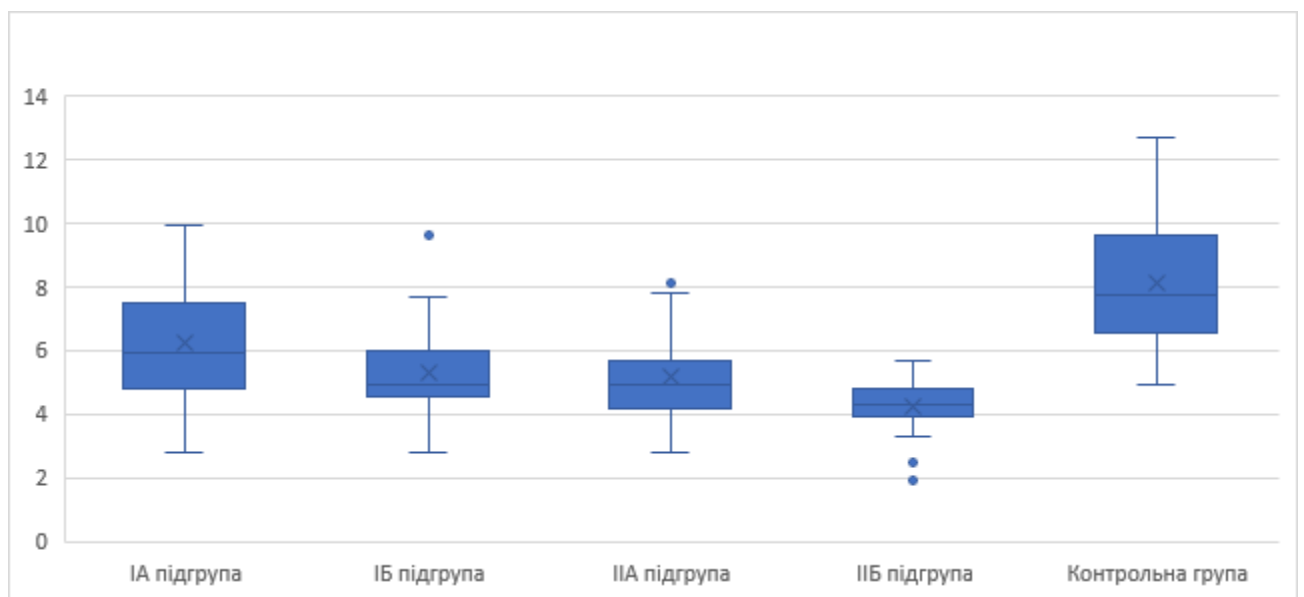


Рисунок 5.1 – Динаміка показника короткотривалої варіабельності у вагітних обстежуваних груп під впливом запропонованої комплексної програми лікування, ($p < 0,05$).

Важливим показником розвитку плода є оцінка фетометричних показників плода, до яких належить БПР, ОГ, ОЖ, ДС та ДП. Додатково ми враховували перцентильні відхилення, що коливалися в межах 3–51 у групі порівняння (рис. 5.2). Разом з тим в основній групі вони були в ширших межах від 4 до 83 та не відрізнялися від даних контрольної групи (10–85).

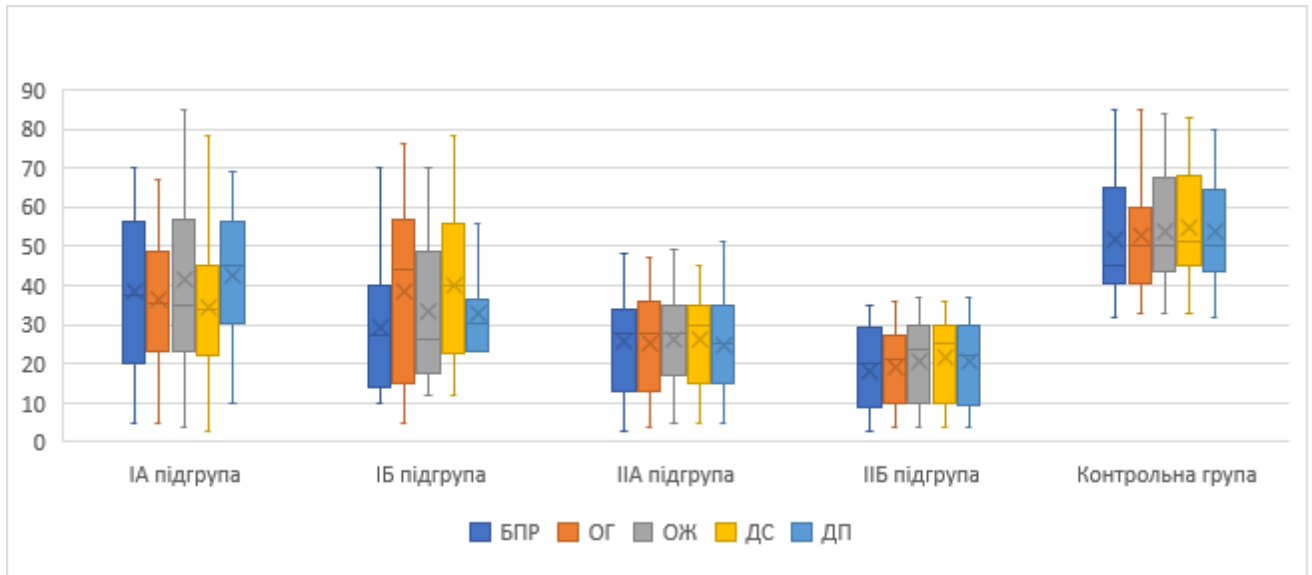


Рисунок 5.2 – Перцентильні показники фетометрії у вагітних основної групи, групи порівняння та контрольної групи ($p < 0,05$).

Таким чином, можна вважати, що у вагітних із ХОЗЛ, які отримували превентивну терапію протягом усього періоду гестації, відмічали достовірно нижчу частоту розвитку ускладнень плода.

Загалом, вищенаведені результати дослідження свідчать, що запропонований превентивний комплекс лікування з включенням L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу сприяє забезпеченню задовільному матково-плацентарному та плацентарно-плодовому кровообігу в умовах гіпоксемії, викликаній ХОЗЛ.

5.2 Особливості перебігу пологів та стан новонароджених у жінок із хронічним обструктивним захворюванням легень, які отримували запропонований комплекс лікування

При аналізі результатів пологів у вагітних основної групи було виявлено, що більшість жінок, які отримували комплексне лікування, народжували самостійно, а саме, 85,2 %, а у решти пацієток вагітність завершилась оперативним розродженням шляхом кесаревого розтину. Серед причин оперативного втручання дистрес плода під час пологів розвинувся в 4 (7,4 %) жінок, обструктивними пологами у двох випадках (3,7 %), аномалії

пологової діяльності – у трьох пацієнток (5,6 %). Загалом, частота ургентного кесаревого розтину становила 14,8 %, що на 29,1 % менше, ніж у групі порівняння, та знаходиться у межах середньостатистичних даних в Україні. Швидкі та стрімкі пологи були у 5 пацієнток основної групи (9,3 %), разом з тим як у групі порівняння таких жінок було 14 (18,2 %). Оперативне розродження за допомогою вакуум-екстракції застосовували у трьох (5,6 %) випадках в основній групі проти 11 (14,3 %) у групі порівняння (табл. 5.4).

Частка патологічних пологів у вагітних основної групи достовірно не відрізнялася від контрольної групи та була достовірно нижча, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$). Розриви пологових шляхів у матері в основній групі діагностували у 1,9 раза менше, ПРПО – у 2,5 раза. У групі вагітних із ХОЗЛ, які отримували запропонований комплекс лікування, не було зафіксовано жодного випадку пологового травматизму плода та спостерігали достовірно нижчу частоту виникнення кровотечі при пологах та у післяпологовий період (5,6 в основній групі вагітних проти 13,0 % в групі порівняння) ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4 – Ускладнення пологів у вагітних обстежуваних груп, n (%)

Показник	Група порівняння, n=77 (%)	Основна група, n=54 (%)	Контрольна група, n=32 (%)
1	2	3	4
Кровотеча при пологах та у після-пологовий період	10 (13,0)*/**	3 (5,6)	1 (3,1)
Пологовий травматизм плода (кефалогематома, перелом ключиці)	3 (3,9)	–	–
Кесаревий розтин	18 (23,4)*/**	9 (16,7)	4 (12,5)
Аномалії пологової діяльності	21 (27,3)*/**	3 (5,6)	2 (6,3)
Обструктивні пологи	9 (11,7)*/**	2 (3,7)	1 (3,1)
Пологовий травматизм матері (розрив піхви, шийки матки, промежини)	8 (10,4)*	3 (5,6)	1 (3,1)

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4
Дистрес плода	11 (14,3)*/**	4 (7,4)	1 (3,1)
ПРПО	7 (9,1)*/**	2 (3,7)	–
Щільне прикріплення плаценти	2 (2,6)	1 (1,9)	–
Оперативні вагінальні пологи (щипці, вакуум-екстракції)	11 (14,3)*/**	3 (5,6)	1 (3,1)
Швидкі/стрімкі пологи.	14 (18,2)*/**	5 (9,3)	1 (3,1)
Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними групи порівняння та контрольної групи ($p < 0,05$).			
Примітка 2. ** – між вагітними основної групи та групи порівняння ($p < 0,05$).			

Таким чином, отримані результати свідчать про достатню клінічну ефективність запропонованої превентивної комплексної терапії у вагітних із коморбідним ХОЗЛ, у яких таке лікування сприяло зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Загалом, за період спостереження в основній групі вагітних, хворих на ХОЗЛ, народилося 54 дитини. З них недоношеність діагностовано у двох дітей, які народилися на 30 та 35 тижнях вагітності. Ще 13 (24,1 %) дітей народилися з масою менше 3000 г, у трьох з яких було діагностовано ЗРП під час вагітності, а ще у трьох – мала для гестаційного віку маса тіла. Це у 1,9 раза нижчий показник, порівняно з кількістю дітей, які народилися від матерів із групи порівняння (53,2 %). Також на 24,1 % в основній групі була вища частка дітей із масою 3000–3500 г та у 4,5 раза більше народилося дітей із масою 3500–4000 г порівняно з масою дітей від матерів групи порівняння. Загалом, маса дітей від трьох до чотирьох кілограмів статистично не відрізнялася між основною та контрольною групами.

Маса новонароджених основної групи пацієнток була в межах від 2490 г до 3950 г разом з тим як у вагітних групи порівняння ця різниця була дещо меншою (із 2450 до 3680 г) ($p < 0,05$). Загалом, маса новонароджених від жінок, які отримували рекомендовану терапію статистично не відрізнялася

від маси дітей у пацієток із контрольної групи. Про позитивний вплив L-аргініну та мультивітамінного комплексу на функціональний стан плода протягом вагітності свідчили і показники новонароджених за шкалою Апгар. У новонароджених від жінок основної групи середній бал за першу хвилину був 8,2, а на другу хвилину – 8,8 бала, що не відрізняється від показників новонароджених від жінок із групи контролю (8,5 та 8,9 бала).

Таблиця 5.5 – Поділ новонароджених за масою тіла в обстежених групах вагітних, n (%)

Маса тіла (г)	Група порівняння, n=77 (%)	Основна група, n=54 (%)	Контрольна група, n=32 (%)
≤ 2000	1 (1,3)	–	–
2000-2500	6 (7,8)*	2 (3,7)**	–
2501-3000	41 (53,2)*/**	13 (27,8)**	4 (12,5)
3001-3500	23 (29,9)*/**	20 (37,1)**	11 (34,4)
35001-4000	6 (7,8)*/**	19 (35,2)**	14 (43,8)
≥4001	–	–	3 (9,4)

Примітка 1. * – достовірність результатів між вагітними групи порівняння та контрольної групи (p<0,05).
Примітка 2. ** – між контрольною групою та вагітними основної групи (p<0,05).
Примітка 3. *** – між вагітними основної групи та групи порівняння (p<0,05).

Призначення додатково в основній групі жінок із ХОЗЛ L-аргініну та збалансованого вітамінно-мінерального комплексу допомогло статистично підвищити показники середньої маси новонароджених, що дозволяє покращити перинатальні наслідки.

Резюме

Клінічна апробація запропонованого медикаментозного комплексу (L-аргінін та вітамінно-мінеральний комплекс) в якості превентивної терапії акушерських ускладнень у вагітних із ХОЗЛ засвідчила, що під впливом такого лікування достовірно менше розвиваються акушерські та перинатальні ускладнення (p<0,05). Так, в основній групі вагітних під впливом лікування клінічні ознаки та частота раннього токсикозу були меншими у 2 рази, преєклампсії – в 2,3 рази, загроза раннього та пізнього

викидня – у 2,6–2,3 рази відповідно, передчасних пологів – в 2,3 рази, плацентарної дисфункції – у 2,5 рази, що також супроводжувалось достовірним зниженням частоти ЗРП в 3 рази, анемії – у 1,8 рази порівняно з групою вагітних, які залишились на базовій протокольній терапії ($p < 0,05$).

Запропонована комплексна програма лікування позитивно впливала на стан і розвиток плода, оцінку якого проводили за результатами фетометрії та доплерометрії судин фетоплацентарного комплексу. Так, у вагітних із ХОЗЛ основної обстежуваної групи не відмічено ознак передчасного дозрівання та старіння плаценти, а частота виявлених петрифікатів та розширення міжворсинчастих просторів не відрізнялася від даних контрольної групи. За результатами доплерометричного обстеження судин ФПК діагностували задовільний стан мікроциркуляції у плаценті та помірні на 10–14 % порушення показників С/Д і ПІ в артерії пуповини.

Задовільне функціонування ФПК під впливом комплексного лікування забезпечувало нормальне функціонування і розвиток плода. Так, у плодів вагітних основної групи за даними КТГ БЧСС та частота, тривалість та амплітуда осциляцій суттєво не відрізнялися від даних у здорових вагітних без коморбідної патології. Отримані позитивні клінічні результати апробації запропонованого лікувального комплексу підтверджувались і нормальною масою новонароджених та їх задовільною адаптацією після народження.

Основні положення розділу дисертації висвітлено в наступних наукових публікаціях [225, 244].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними ВООЗ (2023) та GOLD (2024), ХОЗЛ – це гетерогенна легенева патологія, яка характеризується хронічними респіраторними симптомами, такими, як кашель, виділення мокротиння та задишка, що виникають унаслідок прогресуючої бронхіальної обструкції. Даний процес з’являється через аномалії, що розвиваються в бронхах унаслідок бронхіту, бронхіоліту та/або у альвеолах (емфізема) [1, 245]. До основних патологічних чинників виникнення ХОЗЛ відносять тютюнокуріння (в тому числі вейпінг та електронні сигарети), вдихання шкідливих часток та газів, що містяться в повітрі, у тому числі й біопаливо. Це підтверджується даними про високу поширеність ХОЗЛ серед жителів сільських домогосподарств, де частіше використовують біоорганічне паливо [246].

В останні роки все більше науковці підтверджують, що ХОЗЛ розповсюджене однаковою мірою серед чоловічого та жіночого населення, а не лише серед чоловіків старшої вікової групи. Згідно з даними GOLD (2024), все більшої поширеності набуває термін молодого ХОЗЛ («young COPD»), саме якраз за рахунок жіночої половини населення [247, 248]. Віком початку розвитку захворювання в даних пацієнтів прийнято вважати 20–25 років, оскільки саме у цей період функція легень досягає свого піку розвитку і після 25 років починається її спад. Це особливо важливий чинник для жінок, оскільки у них ХОЗЛ розвивається при меншому курінні сигарет, а захворювання перебігає тяжче та з більшою частотою загострень у молодшому віці порівняно з чоловіками з аналогічним ступенем бронхообструкції. Загалом, жінки більш сприйнятливі до розвитку та прогресування ХОЗЛ при наявності ідентичних факторів ризику, ніж чоловіки [248, 249].

Під час вагітності та пологів відбувається структурна та функціональна перебудова усіх органів та систем з метою безпечного перебігу всього

періоду гестації та народження здорової дитини. Не виключенням є і дихальна система, зміни якої розпочинаються вже з перших тижнів вагітності через вплив прогестерону на дихальний центр. У результаті цих змін на 40 % збільшується хвилинна вентиляція легень досягаючи рівня, який на 50 % перевищує потребу невагітної, що необхідно для додаткового споживання кисню плодом. Вже ближче до терміну пологів відбувається зниження P_{aO_2} , оскільки збільшення серцевого викиду не встигає за збільшенням потреби вагітної матки та плода в кисні. Як наслідок, до терміну пологів спостерігають на 60 % збільшення продукції CO_2 та споживання кисню. Під час пологів відбувається збільшення частоти дихання та посилюється спорідненість материнського гемоглобіну до кисню, що призводить до різкого падіння P_{aCO_2} . У поєднанні з підвищенням швидкості метаболізму матері та високим споживанням кисню під час пологів відбувається часткове порушення надходження кисню до плода, що при супутній хронічній респіраторній патології може стати підґрунтям для виникнення ускладнень в пологах [70].

Згідно з останніми даними досліджень, хронічна респіраторна патологія часто стає причиною низки акушерських та перинатальних ускладнень. Найчастіше, це анемія (14,6 %), преєклампсія (ВШ=3,33 [95 % ДІ 0,96–11,65], $p=0,06$), загроза передчасних пологів (ВШ=1,39 [95 % ДІ 1,32–1,46]), затримка росту плода (ВШ=1,18 [95 % ДІ 1,07–1,30]) [85, 86, 97].

За даними сучасних клінічних настанов при наявності ХОЗЛ у вагітних терапія спрямована переважно на лікування безпосередньо бронхолегеневих проявів та запального процесу [1, 6]. Однак, така терапія має дуже слабкий або незначний вплив на загальні патогенетичні механізми розвитку самої хвороби, до яких належать системний запальний процес низької інтенсивності, ендотеліальна дисфункція та оксидативний стрес. Саме ці патологічні процеси можуть бути в основі розвитку плацентарної дисфункції, порушень стану плода, преєклампсії, тощо.

Саме тому метою нашого дисертаційного дослідження було знизити частоту розвитку ускладнень вагітності у вагітних із ХОЗЛ за допомогою розробки патогенетично обґрунтованої превентивної програми лікування і ведення вагітності.

Для досягнення поставленої мети ми виконали наступні завдання:

1. Вивчили особливості перебігу вагітності та пологів залежно від функціонального стану в них дихальної системи та активності хронічного запального процесу.

2. Оцінили особливості змін стану редокс-системи, метаболічної інтоксикації у вагітних із ХОЗЛ.

3. Вивчили особливості порушень функції ендотелію у розвитку акушерських та перинатальних ускладнень при ХОЗЛ.

4. Оцінили особливості змін матково-плацентарної гемодинаміки у вагітних із ХОЗЛ.

5. Розробили програму профілактики та патогенетичного лікування акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на ХОЗЛ.

Для вирішення поставлених завдань ми розділили дослідження на два етапи. На першому етапі провели ретроспективне клініко-статистичне дослідження 6730 історій вагітності та пологів жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР з 2012 до 2018 рр. З них було відібрано 330 історій вагітності та пологів у жінок із ХОЗЛ та 210 історій вагітності з фізіологічним перебігом, які народили здорових доношених дітей.

Згідно з даними ретроспективного аналізу, при порівнянні акушерських та перинатальних ускладнень здорових та вагітних із ХОЗЛ виявлено вищу частоту розвитку дисфункції плаценти у групі жінок із ХОЗЛ (57,3 проти 42,4 % відповідно). Також частіше зустрічалася анемія (33,0 проти 18,6 %) ($p < 0,05$), а також вища частота ЗРП (9,4 у групі з ХОЗЛ проти 5,7 % у здорових) ($p < 0,05$) та дистрес плода під час пологів (8,2 проти 5,2 %).

Частота загрози передчасних пологів достовірно не відрізнялася між групами (8,1 та 10,3 % відповідно).

В аналізі ускладнень при пологах виявили, що серед ускладнень у жінок із ХОЗЛ дистрес плода розвинувся в 10,9 проти 7,6 % у здорових, відшарування плаценти було в 6,4 % жінок із ХОЗЛ проти 5,2 % у здорових, обструктивні пологи – в 10,0 % пацієток із ХОЗЛ проти 7,1 % у здорових, слабкість пологової діяльності – в 9,4 % жінок із ХОЗЛ проти 7,1 % у здорових, раннє вилиття навколоплідних вод – в 8,5 % вагітних із ХОЗЛ проти 7,6 % у здорових. У післяпологовий період виявили щільне прикріплення посліду в 7,9 % жінок із ХОЗЛ проти 6,2 % у здорових, післяпологову кровотечу – в 7,0 % вагітних із ХОЗЛ проти 3,8 % у здорових породіль. Відмічено доволі високу частоту проведеного кесаревого розтину, який становив 19,7 % у жінок із ХОЗЛ проти 15,7 % в здорових. Також серед ускладнень розрив шийки матки у 12,7 % вагітних із ХОЗЛ проти 9,5 % у здорових.

Наші дані співставимі з існуючими науковими публікаціями. Так статистично вищі показники акушерських та перинатальних ускладнень при проведенні ретроспективного аналізу в жінок із ХОЗЛ знаходять підтвердження серед багатьох інших дослідників [86, 87, 88, 89]. Також у дослідженнях обґрунтовано, що в основі патогенетичних механізмів розвитку ускладнень вагітності жінок із ХОЗЛ лежать гіпоксичне ураження, низькоінтенсивне запалення, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція [125, 126, 154].

На другому етапі дослідження ми обстежили 131 вагітну жінку з ХОЗЛ, яких поділили на основну групу та групу порівняння. Додатково було обстежено 32 здорові вагітні, які увійшли до контрольної групи. Так, основну групу склали 54 вагітних, яких поділили на підгрупи залежно від ступеня бронхообструкції: ІА підгрупу (34 вагітні) з легким ступенем бронхообструкції та ІБ підгрупу (20 вагітних) із помірним ступенем бронхообструкції. Ці вагітні, окрім базової терапії, отримували

патогенетично обґрунтовану, превентивну терапію акушерських ускладнень, яку ми розробили, що включала пероральний розчин L-аргініну в дозі 5 мл (1 мірна ложка) три рази на добу та вітамінно-мінеральний комплекс один раз на добу перорально, до складу якого входить: кальцій – 160 мг; вітамін С – 45 мг; магній – 45 мг; вітамін РР (нікотинамід) – 13,5 мг; залізо – 13,5 мг; вітамін Е – 10 мг; цинк – 7,5 мг; вітамін В₅ – 4,5 мг, вітамін В₆ – 1,5 мг, вітамін В₁ – 1,1 мг, марганець – 0,9 мг, вітамін В₂ – 0,8 мг, мідь – 0,45 мг, вітамін А – 0,4 мг, вітамін В₉ – 200 мкг, йод – 100 мкг, вітамін Н – 75 мкг, молібден – 22,5 мкг, селен – 20 мкг, хром – 12,5 мкг, вітамін D₃ – 5 мкг, вітамін В₁₂ – 1,5 мкг. Було запропоновано наступний курс лікування: при постановці на облік в 10–12 тижнів протягом трьох тижнів, у 18–20 тижнів та у 28–30 тижнів.

До групи порівняння увійшло 77 вагітних жінок із ХОЗЛ, яких відповідно також поділили на дві підгрупи, залежно від ступеня бронхообструкції: ПА підгрупа – 43 вагітні з легким ступенем бронхообструкції, ПБ підгрупа – 34 жінки з помірним ступенем бронхообструкції. Дані пацієнтки отримувала терапію основного захворювання за протоколом згідно з наказом МОЗ № 555 від 27.06.2013 р.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з критеріями GOLD (2019) та протоколом МОЗ № 555 від 27.06.2013 р. Основним критерієм підтвердження ХОЗЛ було виявлення бронхообструктивного компонента за допомогою спірометрії – зменшення співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ < 0,7 (70 %) після приймання бронхолітика, що свідчить про наявність бронхообструкції, характерної для ХОЗЛ [7, 61].

Для аналізу вираження задишки у вагітних пацієнток із ХОЗЛ використовували Модифіковану шкалу тяжкості задишки Медичної дослідницької ради (mMRC) та тест з оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT)). Встановлено, що у пацієнток групи порівняння з легким ступенем бронхообструкції середній бал згідно зі шкалою mMRC становив 1,65, що відповідало легкому ступеню задишки та рідко супроводжувалося

загостренням (≤ 1 разу на рік). У вагітних ПБ підгрупи з помірним ступенем бронхообструкції середній бал mMRC становив 2,058, що вважали як помірний, та характеризувалось вищим ризиком загострень (1–2 рази на рік). Під час проведення опитування вагітних із ХОЗЛ за допомогою САТ шкали, було виявлено, що у підгрупі ПА він становив 6,628 а у підгрупі ПБ – 7,824, характеризуючи незначне вираження симптоматики та задовільну якість життя. Також після проведеного опитування стало відомо, що тривалість захворювання на ХОЗЛ у ПА підгрупі становила $(8,3 \pm 2,2)$ року, а в ПБ підгрупі – $(9,2 \pm 2,3)$ року.

У вагітних жінок із ХОЗЛ в другій половині вагітності спостерігають маніфестацію клінічної симптоматики ХОЗЛ, при цьому в 18,6 % вагітних із ПА та 32,3 % жінок із ПБ підгрупи відмічають поєднання двох та більше симптомів. Під час аналізу скарг пацієток групи порівняння були відмічені наступні скарги: хронічний кашель (37,2 % у ПА підгрупі і 64,7 % в ПБ), задишка (39,5 % у ПА та 58,8 % в ПБ), виділення мокротиння (25,6 % у ПА і 41,2 % в ПБ) та відчуття стиснення у грудній клітці (18,6 % в ПА та 32,4 % у ПБ) ($p < 0,05$). У двох пацієток із помірним ступенем бронхообструкції ПБ підгрупи під час загострень хвороби було кровохаркання. При цьому 18,6 % вагітних із ПА та 32,3 % жінок із ПБ підгруп відмічали поєднання двох та більше симптомів. Дані клінічної симптоматики ХОЗЛ посилювалися зі збільшенням ступеня бронхообструкції, що відображалось у зниженні показників ФЖЄЛ, ПОШ, МОШ₂₅ та індексу Тіффно.

Результати аналізу активності редокс-системи показали, що при збільшенні ступеня тяжкості бронхообструкції у вагітних із ХОЗЛ відбуваються порушення в системі ПОЛ/АОЗ, що супроводжується збільшенням проміжних продуктів ПОЛ, зниженням активності основних показників АОЗ прямопропорційно до ступеня бронхообструкції та розвитком ендотеліальної дисфункції. Так, ми виявили, що порушення в системі ПОЛ/АОЗ проявлялись підвищенням малонового діальдегіду в ПА підгрупі на 22,6 %, разом з тим як у ПБ підгрупі його рівень збільшувався на

52,9 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Дієнові кон'югати також були достовірно підвищені на 7,1 % у основній групі з легким ступенем бронхообструкції, проте у вагітних із помірним ступенем бронхообструкції їх рівень був достовірно вищим – на 12,1 % ($19,8 \pm 0,19$ проти $16,7 \pm 0,31$) ($p < 0,05$) від контрольної групи. Одночасно спостерігали недостатність активності показників АОЗ, а саме, концентрація СОД була відповідно на 15,9 та 21,2 % нижча у ПА та ПБ підгрупах, ніж в контрольній групі. Також у ПБ підгрупі відмічали зменшення рівня каталази на 11,7 % порівняно з контрольною групою ($27,3 \pm 0,19$ кат проти $24,11 \pm 0,26$ кат). Рівень глутатіону був достовірно нижчим в обох підгрупах вагітних із ХОЗЛ (у 2,1 раза меншим у ПА підгрупі та у 2,9 раза в ПБ підгрупі) ($p < 0,05$). Такі зміни вказують на посилення оксидативних процесів, що в результаті може призводити до ушкодження легеневої тканини [250].

Ендотеліальна дисфункція проявлялася підвищенням рівня ET-1 у вагітних із легким ступенем бронхообструкції у 2,3 раза, порівняно з контрольною групою, а у вагітних із помірним ступенем бронхообструкції відповідно у 2,9 раза більше ($p < 0,05$). Кількість циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у підгрупі вагітних із помірним ступенем бронхообструкції була у 2,7 раза вищою не лише від контрольної ($(15,6 \pm 0,16) \times 10^4/\text{л}$ проти $(5,8 \pm 0,18) \times 10^4/\text{л}$) ($p < 0,05$), а й від показників ПА підгрупи – на 58,8 %. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції також відмічено достовірне збільшення, порівняно з контрольною групою, показника ЦДЕ на 41,1 % ($(9,8 \pm 0,17) \times 10^4/\text{л}$ проти $(5,8 \pm 0,18) \times 10^4/\text{л}$). Такі дані свідчать про порушення регуляції тонуусу судин та підвищення вазоконстрикції, що سباгається із дослідженнями О. І. Лемко (2017) та Лях О. І. (2022) [124, 234]

За рахунок хронічного низькоінтенсивного запалення у вагітних із ХОЗЛ встановлено прямопропорційне до ступеня бронхообструкції зростання рівня прозапальних цитокінів – IL-1 β ($rI = -0,81$, $rII = -0,67$), IL-6 ($rI = -0,88$, $rII = -0,78$), IL-8, TNF- α та обернено пропорційний рівень протизапального IL-10 ($rI = 0,80$, $rII = 0,86$).

Порушення у роботі редокс-системи, регуляції запалення та недостатність ендотеліального компонента викликали суттєвий дисбаланс у роботі системи мати – плацента – плід, що відображалось зниженням середньостатистичних показників БПІ ($8,17 \pm 0,17$ в ПА, $7,29 \pm 0,58$ у ПБ підгрупах та $9,35 \pm 0,16$ в контрольній групі) й STV ($(5,19 \pm 0,2)$ мс в ПА, $(4,2 \pm 0,15)$ мс у ПБ підгрупах та $(8,11 \pm 0,37)$ мс в контрольній) у вагітних із ХОЗЛ. Також було відмічено порушення кровообігу в матковій артерії та АП за рахунок зниження показників пульсаційного індексу та систоло-діастолічного компонентів.

Як наслідок порушень регуляції метаболічних, обмінних та запальних реакцій у вагітних із групи порівняння було встановлено статистично вищу частоту розвитку таких акушерських та перинатальних ускладнень, як дисфункція плаценти (51,2 % у ПА та в 70,6 % у ПБ підгрупах), затримка росту плода – 11,6 % в ПА та 23,5 % у ПБ підгрупах, дистрес плода під час вагітності (відповідно у 2,3 % в ПА та у 8,8 % в ПБ підгрупах), анемія (20,9 та 32,4 %). Також при помірному ступені бронхообструкції загроза передчасних пологів було виявлено у 17,6 % вагітних (у контрольній групі 3,1 %), і з них у 11,8 % вагітність завершилася передчасними пологами. При легкому ступені бронхообструкції загроза передчасних пологів виникла у 9,3 % і в $\frac{3}{4}$ випадків завершилась передчасними пологами. У контрольній групі випадків передчасних пологів не спостерігали.

Серед ускладнень пологів у вагітних із ХОЗЛ, які отримували терапію за протоколом домінували кровотеча при пологах та у післяпологовий період (11,6 % в ПА підгрупі та 14,7 % в ПБ підгрупах), аномалії пологової діяльності (23,3 % в ПА та 32,4 % у ПБ), обструктивні пологи (9,3 % у ПА та 14,7 % в ПБ підгрупах), стрімкі пологи (16,3 % у ПА та 20,6 % в ПБ підгрупах), та вища частота оперативних пологів (11,6 % у ПА та 17,6 % в ПБ підгрупах). Загалом, можна зробити висновок, що базисна терапія у групі порівняння сприяла покращенню показників функції зовнішнього дихання, але така терапія не впливала на показники функції ендотелію, системного

запалення та редокс-системи у матері, що, у свою чергу, сприяло високій частоті розвитку акушерських та перинатальних ускладнень на тлі ХОЗЛ. Таким чином, використання стандартного протокольного лікування у вагітних із ХОЗЛ не попереджувало розвиток ускладнень гестації і не впливало на їх основні патогенетичні пускові механізми.

Для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень ми призначили основній групі вагітних із ХОЗЛ, окрім протокольної терапії патогенетично обґрунтоване лікування, яке включало прийом L-аргініну по 5 мл (1 мірна ложка) три рази на добу та вітамінно-мінеральний комплекс один раз на добу перорально, які призначали протягом 21 доби з моменту взяття вагітної під спостереження в терміні 9–12 тижнів, 18–20 тижнів та 28–30 тижнів.

Превентивна терапія в основній групі вагітних як з легким, так і з помірним ступенями бронхообструкції сприяла як достовірному покращенню клінічного перебігу ХОЗЛ під час вагітності, так і меншій частоті розвитку акушерських ускладнень. Так, в основній групі пацієток, які отримували L-аргінін та полівітамінний комплекс, хронічний кашель реєстрували на 32,6 % менше. Одночасно спостерігали зниження виділення мокротиння на 25,6 % в групі вагітних із ХОЗЛ, які отримували запропонований комплекс лікування (відповідно 6 (17,6 %) та 7 (35,0 %) пацієток у ІА та ІБ підгрупах проти 11 (25,6 %) та 14 (41,2 %) жінок у ІА та в ІБ підгрупах). Подібну динаміку спостерігали і щодо проявів задишки, яка турбувала на 19,1 % менше вагітних з основної групи (відповідно 12 (32,3 %) та 8 (40,0 %) пацієток у ІА та ІБ підгрупах проти 17 (39,5 %) та 20 (58,8 %) вагітних ІА та ІБ підгруп). Відчуття стиснення у грудній клітці виникало у 10 вагітних основної групи (4 (11,8 %) у ІА та 6 (30,0 %) у ІБ підгрупах), що на 25,1 % менше, ніж в групі порівняння (відповідно у 8 ІА та в 11 ІБ підгрупах). Наявність одного епізоду кровохаркання було відмічено у жінки з помірним ступенем бронхообструкції в основній групі вагітних із ХОЗЛ проти двох жінок з групи порівняння.

Показники зовнішнього дихання у вагітних основної групи також показували кращу динаміку порівняно з показниками групи порівняння. Зокрема, у вагітних із легким ступенем бронхообструкції показники ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ₁ та індексу Тіффно часто досягали рівня показників контрольної групи, де були вагітні без супутньої патології.

Під час аналізу лабораторних показників, а саме, активності редокс-системи у вагітних із ХОЗЛ основної групи патогенетичне лікування призвело до статистично достовірного зниження показників ПОЛ, зокрема, концентрація МДА знизилась на 17,0 % в ІА підгрупі, порівняно з ІА підгрупою ((2,97±0,04) мкмоль/л та (3,58±0,15) мкмоль/л відповідно), та на 35,5 % у підгрупі вагітних з помірним ступенем бронхообструкції ((3,79±0,03) мкмоль/л у ІБ проти (5,88±0,17) мкмоль/л в ІІБ підгрупі). Рівень ДК після проведеного курсу терапії також має тенденцію до зниження. Так, у групі з легким ступенем бронхообструкції їх середня концентрація у сироватці крові впала на 6,4 % ((16,81±0,04) мкмоль/л проти (17,96±0,17) мкмоль/л), а у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції – на 10,2 % ((17,76±0,06) мкмоль/л у ІБ та (19,77±0,19) мкмоль/л в ІІБ підгрупах).

Одночасно зі зниженням активності оксидативного стресу після проведеного курсу лікування у вагітних із ХОЗЛ спостерігали підвищення активності антиоксидантного захисту. Згідно з отриманими даними достовірно вищим був рівень СОД в основній групі пацієнтів на 13,1 % у підгрупі з легким ступенем бронхообструкції та на 12,2 % у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції. Активність каталази підвищилася на 8,8 % в підгрупі вагітних з помірним ступенем бронхообструкції, разом з тим як її рівень у пацієток із легким ступенем бронхообструкції досягнув значень контрольної групи вагітних без екстрагенітальної патології (p<0,05). Концентрація відновленого глутатіону підвищилася на 73,3 % у вагітних ІА та 89,1% у вагітних ІБ підгруп пацієток.

Ендотеліальну дисфункцію у групі порівняння було діагностовано в усіх вагітних із ХОЗЛ. При цьому вираження ендотеліальної дисфункції зростала

зі ступенем бронхообструкції ($r=0,513-0,627$). Під впливом запропонованого комплексу лікування з включенням L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу відмічено достовірне зниження рівнів ET-1 та кількості ЦДЕ у вагітних із ХОЗЛ основної групи ($p<0,05$).

Подібну динаміку спостерігали і під час аналізу прозапальної та протизапальної активностей медіаторів запалення. На початку дослідження рівень прозапальних цитокінів був однаково високим в обох групах і паралельно спостерігали зниження протизапального IL-10. Після проведеного лікування відмічено достовірну різницю між основною групою та групою порівняння у бік покращення показників у пацієток, які отримували модифіковану терапію.

Таким чином, шляхом застосування превентивного лікування у вагітних із ХОЗЛ нам вдалося покращити більшою мірою показники усіх лабораторних обстежень. Частково у вагітних із легким ступенем бронхообструкції вдалося вийти на рівень контрольної групи. У результаті це мало позитивний вплив і на динаміку розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, що було нашим першочерговим завданням. Так, в основній групі вагітних під впливом лікування клінічні ознаки та частота раннього токсикозу знизилась у 2 рази, преєклампсії – в 2,3 рази, загроза раннього та пізнього викидня – в 2,6 та 2,3 рази, передчасних пологів – в 2,3 рази, функціональних розладів фетоплацентарного комплексу – в 2,5 рази, що також супроводжувалось достовірним зниженням частоти ЗРП в 3 рази ($p<0,05$) порівняно з групою вагітних, які залишились на базовій терапії за протоколом.

Під час проведення комплексної оцінки загального стану плода за допомогою фетометрії, доплерометрії, аналізу КТГ за критеріями Доуз – Редмана та за шкалою Фішера було відмічено позитивну динаміку в основній групі вагітних, які додатково отримували комплекс лікування, який ми запропонували. Так, у вагітних із ХОЗЛ основної групи не відмічено ознак передчасного дозрівання та старіння плаценти, а частота виявлених

петрифікатів та розширення міжворсинчастих просторів не відрізнялася від даних контрольної групи. За результатами доплерометричного обстеження судин ФПК діагностували задовільний стан мікроциркуляції у плаценті та помірне на 10–14 % порушення показників С/Д і ПІ в АП. Також у плодів вагітних основної групи за даними КТГ БЧСС та частота, тривалість та амплітуда осциляцій суттєво не відрізнялися від даних здорових вагітних без коморбідної патології. Спостерігали і достовірно вищий середній показник STV у жінок основної групи, який становив $(6,2 \pm 0,2)$ мс у вагітних із легким ступенем бронхообструкції та $(5,27 \pm 0,15)$ мс у жінок із помірним ступенем бронхообструкції. Отримані позитивні клінічні результати апробації запропонованого лікувального комплексу підтвердили нормальна маса новонароджених.

У результаті під час аналізу акушерських та перинатальних ускладнень ми відмітили позитивну динаміку серед вагітних основної групи. Майже у 2,3 раза нижчою була частота виникнення преєклампсії в основній групі пацієнток порівняно з групою порівняння (відповідно у 7,4 та 16,9 %). Після застосування терапії, яку ми рекомендували, загрозу раннього та пізнього викидня було діагностовано відповідно у 2,6 та 2,3 раза менше в основній групі, ніж у групі порівняння, хоч і частота все ще залишалася вищою, порівняно з контрольною групою вагітних, де загроза раннього викидня була в анамнезі лише в однієї жінки (3,1 %). Вдалося знизити також частоту виникнення загрози передчасних пологів (13,0 проти 5,6 %) та передчасних пологів (9,1 проти 3,7 %) у групі вагітних, які приймали запропонований лікувальний комплекс.

Порушення в системі фетоплацентарного комплексу, яке проявлялося дисфункцією плаценти, було діагностовано у 2,5 раза менше в основній групі вагітних із ХОЗЛ порівняно з групою порівняння (59,7 проти 24,1 %) та суттєво не відрізнялося від рівня контрольної групи здорових вагітних (21,9 %).

За рахунок покращення транспортної, трофічної та метаболічної функцій плаценти під впливом проведеного лікування виявили достовірне зниження частоти ЗРП в основній групі вагітних (16,9 проти 5,6 %). Одночасно спостерігали зменшення частоти дистресу плода під час вагітності, який був виявлений у 4 (5,2 %) жінок групи порівняння та лише в однієї вагітної основної групи (1,9 %). Частота анемії також була знижена у 1,8 раза в основній групі пацієток (26,0 проти 14,8 %). У результаті зниження перинатальних ускладнень спостерігали підвищення середньої маси новонароджених від матерів з основної групи.

Частка патологічних пологів у вагітних основної групи достовірно не відрізнялася від показників контрольної групи і ці показники були достовірно нижчі, ніж в групі порівняння ($p \leq 0,05$). Так пологовий травматизм матері у вагітних основної групи виникав у 1,9 раза менше, ПРПО в 2,5 раза рідше. У них не було зафіксовано жодного випадку пологового травматизму плода та спостерігали суттєве зниження частоти кровотечі при пологах та в післяпологовий період (5,6 в основній групі вагітних проти 13,0 % в групі порівняння).

Таким чином, клінічна апробація медикаментозного лікування (L-аргінін та вітамінно-мінеральний комплекс) в якості превентивної терапії акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ, який ми запропонували, показала високу клінічну ефективність, що підтверджено достовірно нижчою частотою розвитку раннього токсикозу (в 2 рази), прееклампсії (у 2,3 раза), невиношування (в 2,3 раза), плацентарної дисфункції (у 2,5 раза), ЗРП (в 3 рази), анемії (у 1,8 раза) порівняно з вагітними із ХОЗЛ, які отримували базову терапію за протоколом ($p < 0,05$).

Запропонована комплексна програма лікування позитивно впливала не лише на перебіг та клінічні прояви коморбідної патології за рахунок відновлення параметрів показників зовнішнього дихання, а й також на основні патогенетичні ланки розвитку акушерських ускладнень (нормалізація роботи редокс-системи, ендотеліальної функції та вираження

низькоінтенсивного запалення). Так, у вагітних із ХОЗЛ спостерігали задовільні результати доплерометричного обстеження судин ФПК, покращення мікроциркуляції у судинах плаценти, що забезпечувало нормальний розвиток плода та перебіг вагітності.

Описаний вище патофізіологічний механізм розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ допоміг нам розробити ефективну методику ведення вагітності, що сприяло вчасній профілактиці розвитку її ускладнень у таких пацієнток.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено нове теоретичне та клінічне вирішення науково-практичного завдання з акушерства – оптимізацію тактики ведення вагітності ХОЗЛ шляхом профілактики та превентивного лікування акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ з легким та помірним ступенями бронхообструкції за допомогою застосування L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу. Запропонована терапія має позитивний вплив на патогенетичні ланки ХОЗЛ (хронічне низькоінтенсивне запалення, оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію), які є тригерами у розвитку ускладнень вагітності.

1. Перебіг вагітності у жінок із ХОЗЛ легкого та помірного ступенів бронхообструкції порівняно з групою здорових вагітних супроводжується достовірно вищою частотою розвитку дисфункції плаценти у 59,7 % (проти 21,9 % в контрольній групі), анемії у 26,0 % (проти 9,4 %), загрози раннього в 19,5 % (у контрольній групі 3,1 %) та пізнього в 16,9 % викидня (відсутні випадки у контрольній групі), прееклампсії в 16,9 % (у контрольній групі випадки відсутні). Стан некомпенсованої плацентарної дисфункції супроводжується затримкою росту плода (у 16,9 % та відсутні випадки в контрольній групі), дистресом плода під час вагітності та пологів (відповідно у 5,2 та 14,3 % проти 0 та 3,1 % в контрольній), що сприяє вдвічі вищій частоті оперативного розродження шляхом кесаревого розтину в 23,4 % та застосування вакуум-екстракції у 14,3 %.

2. Зростання частоти ускладнень вагітності залежить від вираження функціональних порушень з боку дихальної системи. У вагітних із ХОЗЛ легкого ступеня бронхообструкції порушення зовнішнього дихання проявлялося у зниженні $ОФВ_1$ ($72,7 \pm 0,37$ проти $79,5 \pm 1,22$ у контрольній групі) та індексу Тіффно (співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$), який становив $70,3 \pm 1,19$ проти $85,4 \pm 0,87$ у контрольній групі. У підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції дані показники були ще нижчі – $ОФВ_1$ становив

64,4±0,89 (проти 79,5±1,22) та індекс Тіффно 63,7±0,93 (проти 85,4±0,87) ($p < 0,0001$). У вагітних із ХОЗЛ легкого та помірного ступенів бронхообструкції встановлено прямопропорційне до ступеня бронхообструкції зростання рівня системної запальної реакції – ІЛ-1 β ($rI = -0,81$, $rII = -0,67$), ІЛ-6 ($rI = -0,88$, $rII = -0,78$), ІЛ-8, TNF- α та обернено пропорційний рівень протизапального ІЛ-10 ($rI = 0,80$, $rII = 0,86$).

3. У вагітних із ХОЗЛ виявлено достовірні порушення функції редокс-системи, що проявлялось збільшенням концентрації проміжних продуктів ПОЛ (підвищення МДА у 2,1 раза в підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції) та зниженням активності основних показників АОЗ (зниження СОД у 1,2 раза та рівня відновленого глутатіону в 2,9 раза) прямопропорційно до ступеня бронхообструкції, що супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції. У вагітних із ХОЗЛ виявлено підвищення ЕТ-1 у 2,3 та 2,9 раза у ІА та ІБ підгрупах відповідно та ЦДЕ у 2,7 раза в ІБ підгрупі, порівняно з контрольною групою, що супроводжувалося ранніми проявами плацентарної дисфункції і затримки росту плода.

4. Недостатній терапевтичний контроль за ХОЗЛ у вагітних був причиною порушень матково-плацентарної гемодинаміки у вигляді підвищення С/Д у МА (на 11 % у ІА підгрупі та 13,2 % в ІБ підгрупі) й АП (на 22,2 % у ІА та 28,3 % в ІБ підгрупах) порівняно з контрольними показниками ($p < 0,05$). У результаті дані порушення проявлялися у зниженні середнього бала КТГ за Фішером, порівняно з контрольною групою у 1,2 та 1,3 раза в ІА та ІБ підгрупах відповідно, а також зниженням показника STV у 1,6 в ІА та у 1,9 рази в ІБ підгрупах порівняно з контрольною групою вагітних.

5. При диференційованому аналізі ефективності застосування запропонованих програм терапії встановлено, що застосування L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу з 12 тижня вагітності забезпечує відновлення функціональної здатності редокс-системи та ендотелію,

зниження проявів системного запалення в межах референтних значень, що сприяє нормалізації гемодинамічних показників у системі мати – плацента – плід та зниженню ускладнень вагітності та пологів: прееклампсії – у 2,3 раза, загрози раннього та пізнього викидня – в 2,6 й 2,3 раза, анемії – у 1,8 раза, дисфункції плаценти – в 2,5 раза, затримки росту плода – у 3 рази, дистресу плода під час вагітності та пологів відповідно у 2,7 та 1,9 раза порівняно зі стандартним лікуванням за протоколом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Вагітні з ХОЗЛ легкого та середнього ступенів тяжкості належать до групи високого ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

1. Для комплексного ведення вагітних із ХОЗЛ окрім загальноприйнятого клінічного та акушерського обстеження рекомендовано в II триместрі проводити оцінку зовнішнього дихання за допомогою спірометрії з метою визначення ступеня бронхообструкції за допомогою показника $ОФВ_1$ ($<80\%$) та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ ($<0,7$). З метою прогнозування розвитку ускладнень вагітності доцільно провести дослідження маркерів дисфункції ендотелію (ЕТ-1, ЦДЕ), редокс-системи (МДА, ДК, СОД та відновлений глутатіон), медіаторів неспецифічного запалення (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α) та оцінку функціонального стану фетоплацентарного кровотоку.

2. На несприятливий прогноз перебігу вагітності вказують підвищення рівня маркерів функції ендотелію (ЕТ-1 більше ніж у 2 рази та ЦДЕ вище 1,5 рази від референтних значень), ПОЛ (МДА – у 1,3 рази, ДК – на 50 %) та зниження активності АОС (СОД – у 1,2 рази та відновленого глутатіону менше ніж у 2 рази), порушення рівня концентрації цитокінового профілю (ІЛ-1 β $>5,5$ пг/мл, ІЛ-6 $>8,0$ пг/мл, ІЛ-8 $>7,0$ пг/мл, ІЛ-10 $<13,0$ пг/мл, TNF- α $>4,0$ пг/мл) в поєднанні з порушенням матково-плацентарного кровообігу, що проявляється підвищенням С/Д в басейні МА на 20 %, порівняно з референтними значеннями, та підвищенням ПІ більше 10 %.

3. З метою досягнення покращення показників зовнішнього дихання та раннього попередження акушерських ускладнень, стабілізації окисно-відновних процесів, ендотеліальної функції, цитокінового профілю під час вагітності на тлі ХОЗЛ доцільно призначати пероральний розчин L-аргініну аспартату («Тівортін») у дозі 5 мл (1 мірна ложка) три рази на добу та вітамінно-мінеральний комплекс («Емфетал») один раз на добу перорально протягом трьох тижнів курсами у терміні 10–12, 18–20 та 28–30 тижнів гестації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Agustí, A., Celli, B.R., Criner, G.J., Halpin, D., Anzueto, A., Barnes, P., Bourbeau, J., Han, M.K., Martinez, F.J., Montes de Oca, M., Mortimer, K., Papi, A., Pavord, I., Roche, N., Salvi, S., Sin, D.D., Singh, D., Stockley, R., López Varela, M. V., Wedzicha, J.A., & Vogelmeier, C.F. (2023). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *The European respiratory journal*, 61 (4), 2300239. DOI: 10.1183/13993003.00239-2023.
2. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8 (6), 585-596. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
3. Zysman, M., & Raheison-Semjen, C. (2022). Women's COPD. *Frontiers in medicine*, 8, 600107. DOI: 10.3389/fmed.2021.600107.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2020[cited 2021 Jul 23]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
5. Adeloye & Davies (2021). Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the next decade. *Journal of global health*, 11 (90), 15003. DOI: 10.7189/jogh.11.15003.
6. Ruvuna, L., & Sood, A. (2020). Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in chest medicine*, 41 (3), 315-327. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.05.002.
7. Хронічне обструктивне захворювання легені. Адаптована клінічна настанова: наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555 (зі змінами наказ від 16.04.2014 № 270).
8. Wedzicha & Jadwiga A Ers Co-Chair (2017). Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society

guideline. *The European respiratory journal*, 49 (3): 15, 1600791. DOI: 10.1183/13993003.00791-2016.

9. Борзенко, В.В., Коньков, Д.Г., Лазуренко, В.В., & Білий, Є.Є. (2019). Роль маркерів гестаційної ендотеліопатії в розвитку плацентарної дисфункції. Режим доступу: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/24470>.

10. Ferkh & Karim El (2017). Healthcare costs of asthma comorbidities: a systematic review protocol. *BMJ open*, 7 (5): 30, e015102. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015102.

11. Aryal & Shambhu (2014). Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 9 (14), 1145-54. DOI: 10.2147/COPD.S54476.

12. Matera, M.G., Ora, J., Calzetta, L., Rogliani, P., & Cazzola, M. (2021). Sex differences in COPD management. *Expert review of clinical pharmacology*, 14 (3), 323-332. DOI: 10.1080/17512433.2021.1888713.

13. Jenkins & Christine, R. (2017). Improving the Management of COPD in Women. *Chest*, 151(3), 686-696. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.031.

14. Mehta & Niharika (2015). Respiratory disease in pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 29 (5), 598-611. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.005.

15. Kurlak & Lesia, O. (2014). Oxidative stress markers in hypertensive states of pregnancy: preterm and term disease. *Frontiers in physiology*, 5 (310): 25. DOI: 10.3389/fphys.2014.00310.

16. Bravo-Solarte & Daniela, C. (2023). Asthma in pregnancy. *Allergy and asthma proceedings*, 44 (1), 24-34. DOI: 10.2500/aap.2023.44.220077.

17. Lao, T.T., & Annie Hui, S.Y. (2022). The obstetric aspects of maternal asthma. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 85 (Pt A), 57-69. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.08.005.

18. Murphy, V.E., Gibson, P.G., & Schatz, M. (2023). Managing Asthma During Pregnancy and the Postpartum Period. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 11 (12), 3585-3594. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.07.020.

19. Перцева, Т.О., Конопкіна, Л.І., Коваль, Д.С., & Губа, Ю.В. (2020). Процеси запалення та фіброзування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Медичні перспективи*, 25 (4), 59-65.
20. Лазуренко, В.В., Білий, Є.Є., Черепова, В.І., Каліновська, О.І., & Борзенко, І.Б. (2020). Бронхіальна астма як фактор виникнення плацентарної дисфункції. Режим доступу: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/26402>.
21. Коваленко, С.В., Каньовська, Л.В., & Каушанська, О.В. (2018). Бронхіальна астма у вагітних: особливості діагностики та лікування. *Медицинський форум*, 42.
22. Medved, V.I., & Porovich, V.I. (2020). Захворювання верхніх дихальних шляхів у вагітних. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 3 (3), 12-17. DOI: 10.30841/2708-8731.3.2020.214940.
23. Булавенко, О.В., Олексієнко, І.В., Пролигіна, І.В., Тарасюк, С.А., & Балабуєва, С.В. (2021). Оцінка клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із виразковим колітом.
24. Brightling, C. & Greening, N. (2019). Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *The European respiratory journal*, 54 (2), 1900651. DOI: 10.1183/13993003.00651-2019.
25. Barnes, & Peter, J. (2020). Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox biology*, 33, 101544. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101544.
26. Макаrchук, О.М., Жураківська, О.Я., Островська, О.М., Римарчук, М.І., Генік, Н.І., & Остафійчук, С.О. (2023). Angiogenic imbalance as a starting point for the development of placental dysfunction and pregnancy complications in patients with pathology of the fetal environment. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 1, 5-20.
27. World Health Organization (WHO) (2023). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available from: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) 16.
28. World Health Organization (WHO) (2022). The top 10 causes of death – factsheet. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact->

sheets/detail/the-top-10-causes-of-death Last.19.

29. Adeloye & Davies (2022). Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10 (5), 447-458.

30. Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., Basquill, C., Papana, A., Theodoratou, E., Nair, H., Gasevic, D., Sridhar, D., Campbell, H., Chan, K. Y., Sheikh, A., Rudan, I., & Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG) (2015). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 5 (2), 020415. DOI: 10.7189/jogh.05.020415.

31. Salvi & Sundeeep, S. (2020). Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*, 21(1): 50. DOI: 10.1186/s12931-020-1310-9.

32. Aydemir, Y., Aydemir, Ö., Şengül, A., Güngen, A. C., Çoban, H., Taşdemir, C., Düzenli, H., & Şehitoğulları, A. (2019). Comparison of oxidant/antioxidant balance in COPD and non-COPD smokers. *Heart & lung : the journal of critical care*, 48 (6), 566-569. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2019.07.005.

33. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators (2017). Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Respiratory medicine*, 5 (9), 691-706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.

34. Vogelmeier, C.F., Román-Rodríguez, M., Singh, D., Han, M.K., Rodríguez-Roisin, R., & Ferguson, G.T. (2020). Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory medicine*, 166, 105938. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105938.

35. Strange, & Charlie. (2020). Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated COPD. *Clinics in chest medicine*, 41 (3), 339-345. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.05.003.

36. Wang, L.X., Fei, J., Wang, X.M., Xie, G.F., Cao, P., Zhang, C., ... & Cao, W. (2022). Environmental cadmium positively correlates with autophagy and apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Atmospheric Pollution Research*, 13 (1), 101275. DOI: 10.1016/j.apr.2021.101275.
37. Knoell, Daren, L., & Todd, A. Wyatt. (2021). The adverse impact of cadmium on immune function and lung host defense. *Seminars in cell & developmental biology*, 115, 70-76. DOI: 10.1016/j.semcd.2020.10.007.
38. Zhang & Qian. (2020). Risk of Pneumonia with Different Inhaled Corticosteroids in COPD Patients: A Meta-Analysis. *COPD*, 17 (4), 462-469. DOI: 10.1080/15412555.2020.1787369.
39. Ntritsos & Georgios (2018). Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 13 (10), 1507-1514. DOI: 10.2147/COPD.S146390.
40. Han, & MeiLan, K. (2020). Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Women: A Biologically Focused Review with a Systematic Search Strategy. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 15 (1), 711-721. DOI: 10.2147/COPD.S237228.
41. Scicluna, Victoria, & MeiLan Han. (2023). COPD in Women: Future Challenges. *Archivos de bronconeumologia*, 59 (1) 3-4. DOI: 10.1016/j.arbres.2022.06.008.
42. Somayaji, R., & Chalmers, J.D. (2022). Just breathe: a review of sex and gender in chronic lung disease. *European Respiratory Review*, 31 (163). DOI: 10.1183/16000617.0111-2021.
43. Gut-Gobert, C., Cavaillès, A., Dixmier, A., Guillot, S., Jouneau, S., Leroyer, C., ... & Raheison, C. (2019). Women and COPD: do we need more evidence? *European Respiratory Review*, 28 (151).
44. Maselli, D.J., Bhatt, S.P., Anzueto, A., Bowler, R.P., DeMeo, D.L., Diaz, A.A., Dransfield, M.T., Fawzy, A., Foreman, M.G., Hanania, N.A., Hersh, C.P., Kim, V., Kinney, G.L., Putha, N., Wan, E.S., Wells, J.M., Westney, G.E.,

Young, K.A., Silverman, E.K., Han, M.K., ... Make, B.J. (2019). Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPDGene Study. *Chest*, 156 (2), 228-238. DOI: 10.1016/j.chest.2019.04.135.

45. Masso-Silva, J.A., Byun, M.K., & Alexander, L.E.C. (2021). Acute and chronic effects of vaping electronic devices on lung physiology and inflammation. *Current Opinion in Physiology*, 22, 100447.4.

46. Chatterjee, S., Tao, J.Q., Johncola, A., Guo, W., Caporale, A., Langham, M.C., & Wehrli, F.W. (2019). Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and pulmonary endothelial oxidative stress in nonsmoking, healthy young subjects. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 317 (2), L155-L166. DOI: 10.1152/ajplung.00110.2019.

47. Wills, T.A., Pagano, I., Williams, R.J., & Tam, E.K. (2019). E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample. *Drug and alcohol dependence*, 194, 363-370. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.10.004.

48. Gotts, J.E., Jordt, S.E., McConnell, R., & Tarran, R. (2019). What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, 15275. DOI: 10.1136/bmj.15275.

49. Sørheim & Inga-Cecilie (2010). Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*, 65 (6), 480-5. DOI:10.1136/thx.2009.122002.

50. Jenkins, & Christine. (2021). Differences Between Men and Women with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in chest medicine*, 42 (3), 443-456. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.06.001.

51. Yang, I.A., Jenkins, C.R., & Salvi, S.S. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *The Lancet. Respiratory medicine*, 10 (5), 497-511. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3.

52. Abdul Jabbar, S., Tul Qadar, L., Ghafour, S., Rasheed, L., Sarfraz, Z., Sarfraz, A., ... & Cherrez-Ojeda, I. (2022). Air quality, pollution and sustainability trends in South Asia: a population-based study. *International journal of*

environmental research and public health, 19 (12), 7534. DOI: 10.3390/ijerph20065075.

53. Becker, Timothy, D., & Timothy, R. (2022). Youth vaping: a review and update on global epidemiology, physical and behavioral health risks, and clinical considerations. *European journal of pediatrics*, 181 (2), 453-462. DOI: 10.1007/s00431-021-04220-x.

54. Kim, M.D., Chung, S., Baumlin, N., Qian, J., Montgomery, R.N., Sabater, J., ... & Salathe, M. (2024). The combination of propylene glycol and vegetable glycerin e-cigarette aerosols induces airway inflammation and mucus hyperconcentration. *Scientific Reports*, 14 (1), 1942. DOI: 10.1038/s41598-024-52317-8.

55. Sodhi, A., Pisani, M., Glassberg, M.K., Bourjeily, G., & D'Ambrosio, C. (2022). Sex and Gender in Lung Disease and Sleep Disorders: A State-of-the-Art Review. *Chest*, 162 (3), 647-658. DOI: 10.1016/j.chest.2022.03.006.

56. Stolz & Daiana (2019). Differences in COPD Exacerbation Risk Between Women and Men: Analysis From the UK Clinical Practice Research Datalink Data. *Chest*, 156 (4), 674-684. DOI: 10.1016/j.chest.2019.04.107.

57. GOLD Report (2020). From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.

58. Lee, & Shih-Yi (2017). Dyspnea in pregnancy. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 56 (4), 432-436. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.04.035.

59. Zeldis, S.M. (1992). Dyspnea during pregnancy. Distinguishing cardiac from pulmonary causes. *Clinics in chest medicine*. 13 (4), 567-85.

60. Перцева, Т.О., & Конопкіна, Л.І. (2018). Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. *Український пульмонологічний журнал*, (4), 13-15.

61. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention – A guide for health care professionals [Internet] [cited 2019 Sep 30]. Available from:

https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf.

62. Mathad, Jyoti, S., & Amita Gupta. (2017). Pulmonary Infections in Pregnancy. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 38 (2), 174-184. DOI: 10.1055/s-0037-1602375.

63. Wastnedge, E.A.N., Reynolds, R.M., van Boeckel, S.R., Stock, S.J., Denison, F.C., Maybin, J.A., & Critchley, H.O.D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological reviews*, 101 (1), 303-318. DOI: 10.1152/physrev.00024.2020.

64. Murphy, V.E., & Jensen, M.E. (2023). Longitudinal Changes in Upper and Lower Airway Function in Pregnancy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 43 (1), 17-26. DOI: 10.1016/j.iac.2022.07.005.

65. Daccord, C, & J-W Fitting. (2013). Poumon et grossesse [Lung and pregnancy]. *Revue medicale suisse*, 9 (407). 2142-4, 2146-9.

66. Goldsmith, L.T. (1995). Relaxin and its role in pregnancy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 24 (1),171-86.

67. LoMauro, A., & Aliverti, A. (2018). Sex differences in respiratory function. *Breathe (Sheffield, England)*, 14(2), 131–140. DOI: 10.1183/20734735.000318

68. Wang, & Huijie (2020). Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety. *Canadian respiratory journal*, 22, 9046842. DOI: 10.1155/2020/9046842.

69. Mockridge, Andrew, & Kirsty Maclellan. (2019). Physiology of pregnancy. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 20 (7), 397-401.

70. LoMauro, Antonella, & Andrea Aliverti (2022). Respiratory physiology in pregnancy and assessment of pulmonary function. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 85 (Pt A). 3-16. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2022.05.007.

71. Goldsmith, Laura, T., & Gerson Weiss. (2009). Relaxin in human pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1160, 130-5. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03800.x.

72. Shailaja, Y., S., & Srikanth. (2013). Lung function tests in different trimesters of pregnancy. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*, 3 (1), 285-92.

73. Huang, & Xinwei (2019). The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 14 (27), 1139-1158. DOI: 10.2147/COPD.S203215.

74. Hirnle, L. (2013). Respiratory function in pregnant women. *Advances in experimental medicine and biology*, 788, 153-60. DOI:10.1007/978-94-007-6627-3_23.

75. Katamalli, & Kranthihass (2018). A comparative study of physiological variations in pulmonary function tests during pregnancy. *Int J Biol Med Res*, 9 (4), 6541-6543.

76. Grindheim, G. (2012). Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 119 (1), 94-101. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03158.x.

77. Tell, & Anita (2014). Alterations in minute ventilation, maximum voluntary ventilation and dyspneic index in different trimesters of pregnancy. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 58 (1), 96-9.

78. Kazma, & Jamil M. (2020). Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 47 (4), 271-285. DOI: 10.1007/s10928-020-09677-1.

79. Lee, S.Y., Chien, D.K., Huang, C.H., Shih, S.C., Lee, W.C., & Chang, W.H. (2017). Dyspnea in pregnancy. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 56 (4), 432-436. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.04.035.

80. Mueller, L., & Ciervo, C.A. (2023). Smoking in women. *Journal of osteopathic medicine*, 98 (s12), s7-s10. DOI: 10.1515/jom-1998-0124.

81. Whitty, Janice, E., & Mitchell, P. (2018). Dombrowski. Respiratory disease in pregnancy. *Gabbe's Obstetrics Essentials: Normal & Problem Pregnancies E-Book*, 282.

82. Guiedem, & Elise (2018). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): neutrophils, macrophages and lymphocytes in patients with anterior tuberculosis compared to tobacco related COPD. *BMC research notes*, 11(1): 27, 192. DOI: 10.1186/s13104-018-3309-6.
83. Kacmar, Rachel, M., & Robert Gaiser. (2019). Physiologic changes of pregnancy. *Chestnut's obstetric Anesthesia: principles and practice*, Elsevier, Philadelphia, 13-37.
84. Looi, K., Kicic, A., Noble, P.B., & Wang, K.C.W. (2021). Intrauterine growth restriction predisposes to airway inflammation without disruption of epithelial integrity in postnatal male mice. *Journal of developmental origins of health and disease*, 12 (3), 496-504. DOI: 10.1017/S2040174420000744.
85. Reddel, & Helen, K. (2021). Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *The European respiratory journal*, 59 (1): 31, 2102730. DOI:10.1183/13993003.02730-2021.
86. Ali, & Zarqa (2016). Low risk of adverse obstetrical and perinatal outcome in pregnancies complicated by asthma: A case control study. *Respiratory medicine*, 120, 124-130. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.004.
87. Baghlaf, & Haitham (2019). Pregnancy outcomes among women with asthma. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 32 (8), 1325-1331. DOI: 10.1080/14767058.2017.1404982.
88. Yland, & Jennifer, J. (2020). Perinatal Outcomes Associated with Maternal Asthma and Its Severity and Control During Pregnancy. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 8 (6), 1928-1937.e3. DOI:10.1016/j.jaip.2020.01.016.
89. Trends in Maternal Outcomes of Delivery Hospitalizations of Patients With an Asthma Diagnosis. *Obstetrics and gynecology*, 139 (1) 52-62. DOI:10.1097/AOG.0000000000004635.
90. Wang, & Gang (2014). The risk of maternal and placental

complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 27 (9), 934-42. DOI:10.3109/14767058.2013.847080.

91. Murphy, & Vanessa, E. (2022). Asthma in pregnancy – Management, maternal co-morbidities, and long-term health. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 85 (Pt A), 45-56. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2022.06.005.

92. Abdullah, & Kawsari (2020). Effect of asthma exacerbation during pregnancy in women with asthma: a population-based cohort study. *The European respiratory journal*, 55 (2): 12, 1901335. DOI: 10.1183/13993003.01335-2019.

93. Blais, & Lucie (2015). Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax*, 70 (7), 647-52. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-20663.

94. Живецька-Денисова, А.А., Воробйова, І.І., Ткаченко, В.Б., & Подольський, В.В., & Тиха, В.Г. (2019). Плацента як дзеркало вагітності (огляд літератури). *Здоров'я жінки*, 3 (139), 101-106.

95. Butwick, A.J., & McDonnell, N. (2021). Antepartum and postpartum anemia: a narrative review. *International journal of obstetric anesthesia*, 47, 102985. DOI: 10.1016/j.ijoa.2021.102985.

96. Georgieff, & Michael, K. (2020). Iron deficiency in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223 (4), 516-524. DOI:10.1016/j.ajog.2020.03.006.

97. Triche, & Elizabeth W. (2011). Association of maternal anemia with increased wheeze and asthma in children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 106 (2), 131-139. e1. DOI: 10.1016/j.anai.2010.11.007.

98. Tang, & Pingping (2018). Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of

12 cases and a literature review. *BMC pregnancy and childbirth*, 18 (1): 3, 434. DOI: 10.1186/s12884-018-2070-0.

99. Hung, & Chen-Yiu (2018). Maternal and neonatal outcomes of respiratory failure during pregnancy. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 117 (5), 413-420. DOI: 10.1016/j.jfma.2017.04.023.

100. Maselli, D.J., Adams, S.G., Peters, J.I., & Levine, S.M. (2013). Management of asthma during pregnancy. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 7 (2), 87-100.

101. Das, & Jui (2022). Maternal asthma during pregnancy and extremes of body mass index increase the risk of perinatal mortality: a retrospective cohort study. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*, 59 (10), 2108-2116. DOI: 10.1080/02770903.2021.1993249.

102. Namazy, & Jennifer A. (2013). Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *The European respiratory journal*, 41 (5), 1082-1090. DOI: 10.1183/09031936.00195111.

103. Kim, & Sujeong (2015). Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 136 (5), 1215-1223. e1-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.043.

104. Clifton, & V. L. (2005). Increased anti-oxidant enzyme activity and biological oxidation in placentae of pregnancies complicated by maternal asthma. *Placenta*, 26 (10), 773-779. DOI: 10.1016/j.placenta.2004.10.018.

105. Scott, & Naomi M. (2009). Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 182 (3), 1411-1420. DOI: 10.4049/jimmunol.182.3.1411.

106. Hussain, T., Murtaza, G., Metwally, E., Kalhoro, D.H., Kalhoro, M.S., Rahu, B.A., Sahito, R.G.A., Yin, Y., Yang, H., Chughtai, M.I., & Tan, B. (2021). The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy. *Mediators of inflammation*, 9962860. DOI: 10.1155/2021/9962860.

107. Wu, & Fan (2016). Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. :*

1989). 76 (4), 258-271. DOI :10.1111/aji.12454.

108. Sultana, & Zakia (2017). Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 77 (5). DOI: 10.1111/aji.12653.

109. Ayala, & Antonio (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 360438. DOI: 10.1155/2014/360438.

110. Guerby, P., Tasta, O., Swiader, A., Pont, F., Bujold, E., Parant, O., Vayssiere, C., Salvayre, R., & Negre-Salvayre, A. (2021). Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox biology*, 40, 101861. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861.

111. Chiarello, D.I., Abad, C., Rojas, D., Toledo, F., Vázquez, C.M., Mate, A., Sobrevia, L., & Marín, R. (2020). Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866 (2), 165354. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.12.005.

112. Grzeszczak, K., Łanocha-Arendarczyk, N., Malinowski, W., Ziętek, P., & Kosik-Bogacka, D. (2023). Oxidative Stress in Pregnancy. *Biomolecules*, 13 (12), 1768. DOI: 10.3390/biom13121768.

113. Van Pottelberge, & Geert, R. (2009). The role of dendritic cells in the pathogenesis of COPD: liaison officers in the front line. *COPD*, 6 (4) 284-290. DOI: 10.1080/15412550903049124.

114. Barnes, & Peter, J. (2016): Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 138 (1), 16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.

115. Bafadhel, & Mona (2018). Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *The Lancet. Respiratory medicine*, 6 (2), 117-126. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30006-7.

116. Перцева, Т.О., & Саніна, Н.А. (2012). Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень.

Український пульмонологічний журнал, 4, 48-50.

117. Чепель, О.С. (2023). Роль маркерів запалення в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. Режим доступу: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/18781>.

118. Kohler, & Júlia Benini (2019). Microenvironmental stimuli induce different macrophage polarizations in experimental models of emphysema. *Biology open*, 8 (4): 26, bio040808. DOI: 10.1242/bio.040808.

119. Yousuf, A., McAuley, H., Elneima, O., & Brightling, C.E. (2021). The different phenotypes of COPD. *British medical bulletin*, 137 (1), 82-97. DOI: 10.1093/bmb/ldaa043.

120. Keir, H.R., & Chalmers, J.D. (2021). IL-6 trans-signalling: how *Haemophilus* surfs the NET to amplify inflammation in COPD. *The European respiratory journal*, 58 (4), 2102143. DOI: 10.1183/13993003.02143-2021.

121. Ding, Q., Sun, S., Zhang, Y., Tang, P., Lv, C., Ma, H., Yu, Y., Xu, S., & Deng, Z. (2020). Serum IL-8 and VEGFA are Two Promising Diagnostic Biomarkers of Asthma-COPD Overlap Syndrome. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 15, 357-365. DOI: 10.2147/COPD.S233461.

122. Che, L., Yu, C., Chen, G., Lin, J., Xie, Z., Xia, T., Luo, W., Cai, X., & Liu, S. (2021). The Inflammatory Response Induced by RELM β Upregulates IL-8 and IL-1 β Expression in Bronchial Epithelial Cells in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 2503-2513. DOI: 10.2147/COPD.S321877.

123. Kubysheva, N., Boldina, M., Eliseeva, T., Soodaeva, S., Klimanov, I., Khaletskaya, A., Bayrasheva, V., Solovyev, V., Villa-Vargas, L. A., Ramírez-Salinas, M.A., Salinas-Rosales, M., Ovsyannikov, D.Y., & Batyrshin, I. (2020). Relationship of Serum Levels of IL-17, IL-18, TNF- α , and Lung Function Parameters in Patients with COPD, Asthma-COPD Overlap, and Bronchial Asthma. *Mediators of inflammation*, 4652898. DOI: 10.1155/2020/4652898.

124. Лемко, О.І., & Вантюх, Н.В. (2017). Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. Частина

II. Режим доступу:
<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/33830/1/%d0%95%d0%bd%d0%b4%d0%be%d1%82%d0%b5%d0%bb%d1%96%d0%b0%d0%bb%d1%8c%d0%bd%d0%b0%20%d0%b4%d0%b8%d1%81%d1%84%d1%83%d0%bd%d0%ba%d1%86%d1%96%d1%8f%20%d1%87%d0%b0%d1%81%d1%82%d0%b8%d0%bd%d0%b0-2.pdf>.

125. Лемко, О.І., Габор, М.Л., Лемко, І.С., & Решетар, Д.В. (2009). Деякі показники місцевого захисту слизових та активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*, 1-2, 55-59.

126. Лемко, О.І., & Решетар, Д.В. (2012). Особливості цитокінового профілю та активність запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*, 3, 12-17.

127. Масік, Н.П., & Маленький, В.П. (2010). Роль системного запалення в розвитку остеопенії у хворих на ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал*, (2), 36-38.

128. Theodorakopoulou, M.P., Alexandrou, M.E., Bakaloudi, D.R., Pitsiou, G., Stanopoulos, I., Kontakiotis, T., & Boutou, A.K. (2021). Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. *ERJ open research*, 7 (2), 00983-2020. DOI: 10.1183/23120541.00983-2020.

129. Likhachov, V.K., Shymanska, Y.V., Dobrovolska, L.M., Akimov, O. Y., & Makarov, O.H. (2021). Зміни активності індукцибельної по-синтази та аргінази, їхній зв'язок із рівнем про- та протизапальних цитокінів в цервікальному слизу у вагітних з екстракорпоральним заплідненням та загрозою передчасних пологів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 21 (3), 21-25. DOI: 10.31718/2077-1096.21.3.21.

130. Raby, K.L., Michaeloudes, C., Tonkin, J., Chung, K.F., & Bhavsar, P. K. (2023). Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma

and COPD. *Frontiers in immunology*, 14, 1201658. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1201658.

131. Thomsen, Mette (2013). Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*, 309 (22), 2353-2361. DOI: 10.1001/jama.2013.5732.

132. Kohlhepp, L.M., Hollerich, G., Vo, L., Hofmann-Kiefer, K., Rehm, M., Louwen, F., Zacharowski, K., & Weber, C.F. (2018). Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft [Physiological changes during pregnancy]. *Der Anaesthetist*, 67 (5), 383-396. DOI: 10.1007/s00101-018-0437-2.

133. Kim, Victor, & Shawn D Aaron (2018). What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *The European respiratory journal*, 52 (5): 15, 1801261. DOI: 10.1183/13993003.01261-2018.

134. Lange, P., Ahmed, E., Lahmar, Z.M., Martinez, F.J., & Bourdin, A. (2021). Natural history and mechanisms of COPD. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 26 (4), 298-321. DOI: 10.1111/resp.14007.

135. Rodrigues, & Sarah de Oliveira (2021). Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14 (10): 26, 979. DOI: 10.3390/ph14100979.

136. Zhou, & Bo (2020). Fibrinogen is a promising biomarker for chronic obstructive pulmonary disease: evidence from a meta-analysis. *Bioscience reports*, 40 (7), BSR20193542. DOI: 10.1042/BSR20193542.

137. Fermont, J.M., Masconi, K.L., Jensen, M.T., Ferrari, R., Di Lorenzo, V. A.P., Marott, J.M., Schuetz, P., Watz, H., Waschki, B., Müllerova, H., Polkey, M.I., Wilkinson, I.B., & Wood, A.M. (2019). Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 74 (5), 439-446. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211855.

138. Yamasaki, Kei, & Stephan F. van Eeden. (2018). Lung Macrophage Phenotypes and Functional Responses: Role in the Pathogenesis of COPD.

International journal of molecular sciences, 19 (2): 15, 582. DOI: 10.3390/ijms19020582.

139. Kapellos, & Theodore S. (2018). Dysregulated Functions of Lung Macrophage Populations in COPD. *Journal of immunology research*, 18, 2349045. DOI:10.1155/2018/2349045.

140. Lee, & Jae-Won (2021). The Role of Macrophages in the Development of Acute and Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Cells*, 10 (4): 14, 897. DOI: 10.3390/cells10040897.

141. Huang, & Ai-Xia (2016). Plasma Inflammatory Cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α Levels Correlate with Pulmonary Function in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Overlap Syndrome. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 22 (9) 2800-2808. DOI: 10.12659/msm.896458.

142. Андрейчин, С.М., & Лотоцька, С.В. (2015). Зміни показників імунологічного статусу у хворих з ХОЗЛ різного віку при застосуванні ентеросорбції. *Експериментальна і клінічна медицина*, (3), 48-52.

143. Ільницький, Р.І., Добрянський, Д.В., & Кузьменко, Н.М. (2020). Імунологічні розлади у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень. Режим доступу: <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/7795>.

144. Park, & Sang Won (2022). Quantitative assessment the longitudinal changes of pulmonary vascular counts in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*, 23 (1): 14, 29. DOI: 10.1186/s12931-022-01953-7.

145. Kalantar, & Fathollah (2013). Serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-15 and interleukin-10 in patients with pre-eclampsia in comparison with normotensive pregnant women. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 18 (6), 463-466.

146. O'Brien, & Michelle (2017). Endothelial Dysfunction in Severe Preeclampsia is Mediated by Soluble Factors, Rather than Extracellular Vesicles. *Scientific reports*, 7 (1): 19, 5887. DOI: 10.1038/s41598-017-06178-z.

147. Stepan, H., Galindo, A., Hund, M., Schlembach, D., Sillman, J., Surbek, D., & Vatish, M. (2023). Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 61 (2), 168-180. DOI: 10.1002/uog.26032.

148. Heryak, S.M., & Humenna, I.Ye. (2015). Instrumental and Diagnostic Criteria of Hemodynamic Disorders and Endothelial Dysfunction Correction in Pregnants with Arterial Hypertension. *International journal of medicine and medical research*, 1 (1), 30-34.

149. Овчарук, В.В. (2017). Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції. *Акушерство та гінекологія*, 14 (01).

150. Геряк, С.М., & Гуменна, І.Є. (2014). Вагітність і артеріальна гіпертензія: підходи до патогенетичних механізмів забезпечення функціонального резерву системи матково-плацентарної гемодинаміки (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2, 166-170.

151. Viana-Mattioli, S., Fonseca-Alaniz, M.H., Pinheiro-de-Sousa, I., Krieger, J.E., & Sandrim, V.C. (2023). Missing links in preeclampsia cell model systems of endothelial dysfunction. *Trends in molecular medicine*, 29 (7), 541-553. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.04.003.

152. Kucukbas, G.N., Kara, O., Yüce, D., & Uygur, D. (2022). Maternal plasma endocan levels in intrauterine growth restriction. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35 (7), 1295-1300. DOI: 10.1080/14767058.2020.1749591.

153. Rahardjo, B., Widjajanto, E., Sujuti, H., & Keman, K. (2014). Different levels of IL-1 α , IL-6, TNF- α , NF- κ B and PPAR- γ in monocyte cultures exposed by plasma preeclampsia and normotensive pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An*

International Journal of Women's Cardiovascular Health, 4 (3), 187-193. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.03.001.

154. Sones, J.L., Lob, H.E., Isroff, C.E., & Davisson, R.L. (2014). Role of decidual natural killer cells, interleukin-15, and interferon- γ in placental development and preeclampsia. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 307 (5), R490-R492. DOI: 10.1152/ajpregu.00176.2014.

155. Clarenbach, & Christian F. (2017). Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD. *Respiratory medicine*, 132, 15-20. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.09.005.

156. Cleary, & Kirsten L. (2018). Use of Antihypertensive Medications During Delivery Hospitalizations Complicated by Preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*, 131 (3), 441-450. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002479.

157. Hodžić, & Jasmin (2017). Nitric oxide biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia. *Medicinski glasnik: official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*, 14 (2), 211-217. DOI: 10.17392/915-17.

158. Qu, H., & Khalil, R. A. (2020). Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 319 (3), H661-H681. DOI: 10.1152/ajpheart.00202.2020.

159. Opichka, M. A., Rappel, M. W., Gutterman, D. D., Grobe, J. L., & McIntosh, J. J. (2021). Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells*, 10 (11), 3055. DOI: 10.3390/cells10113055.

160. Herraiz, & Ignacio (2015). Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *International journal of molecular sciences*, 16 (8): 13, 19009-19026. DOI: 10.3390/ijms160819009.

161. Rana, S., Burke, S. D., & Karumanchi, S. A. (2022). Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related

disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*. 226 (2S), S1019-S1034. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.

162. Pereira, & Robyn, D. (2015). Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *BioMed research international*. 814543. DOI: 10.1155/2015/814543.

163. Коньков, Д. Г., Косьяненко, С. М., Остренюк, Р. С., & Льовкіна, О. Л. (2022). Оптимізація профілактики перинатальної патології у жінок із гестаційною ендотеліопатією. Режим доступу: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5985>.

164. Tong, W., Allison, B. J., Brain, K.L., Patey, O.V., Niu, Y., Botting, K. J., Ford, S.G., Garrud, T.A., Wooding, P.F.B., Shaw, C.J., Lyu, Q., Zhang, L., Ma, J., Cindrova-Davies, T., Yung, H. W., Burton, G. J., & Giussani, D. A. (2022). Chronic Hypoxia in Ovine Pregnancy Recapitulates Physiological and Molecular Markers of Preeclampsia in the Mother, Placenta, and Offspring. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 79 (7), 1525-1535. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19175.

165. Урсул, О.О., & Урсул, О.А. (2017). Особливості вуглеводного обміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту. Режим доступу: <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/19243>.

166. Коньков, Д.Г. (2015). Патогенез та профілактика перинатальних втрат що обумовлені ендотеліальною дисфункцією: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.01. Вінниця. 361 . Режим доступу: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/1209>.

167. Ліхачов, В.К. (2014). Динаміка змін оксиду азоту та розвитку гестаційної ендотеліопатії при преєклампсії. *Вісник проблем біології і медицини*. 3 (3).146-149.

168. Марущенко, Ю.Л. (2017). Оцінка вазорегулюючої функції ендотелію у вагітних з ускладненим перебігом преєклампсії. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*, 3 (2).17-23.

169. Huang & Dan (2022). The multifaceted role of placental growth factor in the pathogenesis and progression of bronchial asthma and pulmonary fibrosis: Therapeutic implications. *Genes & diseases*, 10 (4): 14, 1537-1551. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.10.017.

170. Гетман, О.А., & Крахмалова, О.О. (2018). Характерні ознаки ремоделювання серця у хворих на ХОЗЛ із супутньою ІХС при розвитку легеневої гіпертензії. *BIOLOGICAL SCIENCES*, 1 (25), 30.

171. Zhou & Yumin (2017). Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England journal of medicine*, 377 (10), 923-935. DOI: 10.1056/NEJMoa1700228.

172. Cossette & Benoit. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*, 68 (8), 724-730. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203122.

173. Briggs G., Freeman R., & Towers C., Forinash A. (2013). *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Eleventh edition. Wolters Kluwer. 1646. ISBN: 978-1-4963-4962-0.

174. Островський, М.М. (2021). Роль небулайзерної терапії в лікуванні ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал*, 2, 33-34. DOI: 10.31215/2306-4927-2021-29-2-33-34.

175. Mathioudakis, A.G., Vestbo, J., & Singh, D. (2020). Long-Acting Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Which One(S), How, and When? *Clinics in chest medicine*, 41 (3), 463-474. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.05.005.

176. Oba & Yuji (2018). Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12 (12): 3, CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.

177. Tashkin & Donald, P. (2016). A review of nebulized drug delivery in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 11(18), 2585-2596. DOI: 10.2147/COPD.S114034.

178. Kiernan, E., & Jones, K.L. (2019). Medications that Cause Fetal Anomalies and Possible Prevention Strategies. *Clinics in perinatology*, 46 (2), 203-213. DOI: 10.1016/j.clp.2019.02.003.

179. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management, NICE guideline [NG115]. *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/chapter/Recommendations#managing-exacerbations-of-copd> (Accessed March 18, 2023).

180. Barjaktarevic, Igor, Z., & Aaron, P. Milstone. (2020). Nebulized Therapies in COPD: Past, Present, and the Future. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 15 (12), 1665-1677. DOI: 10.2147/COPD.S252435.

181. Хомченко, Т.В., Морозович, О.М., Ващук, & В.В., Герич, Г.І. (2017). Особливості застосування антибіотиків під час вагітності та грудного вигодовування. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/26022-osoblivost-zastosuvannya-antibiotikv--pd-chas-vagtnost-tagrudnogo-vigodovuva>.

182. Лемко, О.І., & Вантюх, Н.В. (2017). Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень Частина II. Режим доступу: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/33830>.

183. Mannino, & David, M. (2015). Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest*, 148 (1), 138-150. DOI: 10.1378/chest.14-2434.

184. Polverino, & Francesca (2018). COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary circulation*, 8 (1), 2045894018758528. DOI: 10.1177/2045894018758528.

185. Vukic Dugac, A. (2015). Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Medical hypotheses*, 84 (2), 155-158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.

186. Лемко, О.І., & Вантюх, Н.В. (2021). Ендотеліальна дисфункція у

хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: окремі аспекти медикаментозного лікування (огляд літератури). Режим доступу: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/33811>.

187. Wang, & Lan (2017). Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 12 (12), 3353-3360. DOI: 10.2147/COPD.S141798.

188. Sitbon, Olivier, & Anton Vonk Noordegraaf. (2017). Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 26 (143): 17, 160055. DOI: 10.1183/16000617.0055-2016.

189. Pichl, & Alexandra et al. (2019). Riociguat for treatment of pulmonary hypertension in COPD: a translational study. *The European respiratory journal*, 53 (6): 27, 1802445. DOI: 10.1183/13993003.02445-2018.

190. McLaughlin, V.V., Channick, R., Chin, K., Frey, A., Gaine, S., Ghofrani, A., & Galiè, N. (2015). Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65 (10S), A1538-A1538. DOI: 10.1016/S0735-1097(15)61538-8.

191. Martinez, & Fernando J. (2018). Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 198 (10), 1268-1278. DOI: 10.1164/rccm.201712-2493OC.

192. Hussain, N., FaiyazZuberi, F., & Rehana, K. (2018). Efficacy of bosentan in the treatment of pulmonary hypertension; a prospective study focusing on safety and efficacy in patients with COPD. *J Lung Pulm Respir Res*, 5 (2), 67-72. DOI: 10.15406/jlpr.2018.05.00164.

193. Vasileiadis, & Ioannis E. (2018). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Promising Medication for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *COPD*, 15 (2), 148-156. DOI:

10.1080/15412555.2018.1432034.

194. Curtis, & Katrina J. (2016). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition as an Adjunct to Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 194 (11), 1349-1357. DOI: 10.1164/rccm.201601-0094OC.

195. Bolieva, L. (2016). Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant arterial hypertension and its correction by telmisartan plus amlodipine fixed combination. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4617.

196. Baker, J.G., & Wilcox, R.G. (2017). β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*, 72 (3), 271-276. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208412.

197. Lipworth, B., Wedzicha, J., Devereux, G., Vestbo, J., & Dransfield, M. T. (2016). Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *The European respiratory journal*, 48 (3), 880-888. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015.

198. Wu, W.T., & Chen, C.Y. (2020). Protective Effect of Statins on Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Nationwide Retrospective, Matched Cohort Study. *Scientific reports*, 10 (1), 3104. DOI: 10.1038/s41598-020-59828-0.

199. Lu, Y., Chang, R., Yao, J., Xu, X., Teng, Y., & Cheng, N. (2019). Effectiveness of long-term using statins in COPD – a network meta-analysis. *Respiratory research*, 20 (1), 17. DOI: 10.1186/s12931-019-0984-3.

200. Rathor, V.P., Chugh, P., Ali, R., Bhatnagar, A., Haque, S.E., Bhatnagar, A., & Mittal, G. (2016). Formulation, preclinical and clinical evaluation of a new submicronic arginine respiratory fluid for treatment of chronic obstructive pulmonary disorder. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 24 (1), 49-56. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.03.010.

201. Vézina, F.A., & Cantin, A.M. (2018). Antioxidants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.)*, 5 (4), 277-288. DOI: 10.15326/jcopdf.5.4.2018.0133.

202. Franssen, F.M., Alter, P., Bar, N., Benedikter, B. J., Iurato, S., Maier, D., Maxheim, M., Roessler, F. K., Spruit, M. A., Vogelmeier, C. F., Wouters, E. F., & Schmeck, B. (2019). Personalized medicine for patients with COPD: where are we? *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, *14*, 1465-1484. DOI: 10.2147/COPD.S175706.

203. Ischenko, G.I. (2021). Альтернативні методи у веденні преєклампсії. Аналітичний огляд. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, *3* (87), 56-63. DOI: 10.15574/PP.2021.87.56.

204. Коньков, Д.Г., Жук, С.І., Рудь, В.В., & Буран, В.В. (2023). Особливості профілактики преєклампсії у вагітних з гестаційною ендотеліопатією у I триместрі. *Репродуктивне здоров'я жінки*, *6*, 46-56. DOI: 10.30841/2708-8731.6.2023.289996.

205. Яремчук, О.З. (2020). Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на показники гемостазу при експериментальному антифосфоліпідному синдромі. *Medical and Clinical Chemistry*, *1*, 99-106. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.10988.

206. Terstappen, F., Tol, A.J.C., Gremmels, H., Wever, K.E., Paauw, N.D., Joles, J.A., Beek, E.M.V., & Lely, A.T. (2020). Prenatal Amino Acid Supplementation to Improve Fetal Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, *12* (9), 2535. DOI: 10.3390/nu12092535.

207. Prins, J.R., Schoots, M.H., Wessels, J.I., Campmans-Kuijpers, M.J.E., Navis, G.J., van Goor, H., Robertson, S.A., van der Beek, E.M., Sobrevia, L., & Gordijn, S.J. (2022). The influence of the dietary exposome on oxidative stress in pregnancy complications. *Molecular aspects of medicine*, *87*, 101098. DOI: 10.1016/j.mam.2022.101098.

208. Davydova, I.V., & Lymanska, A.Y. (2023). Роль корекції ендотеліальної дисфункції в комплексній профілактиці гіпертензивних ускладнень вагітності. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, *4* (96), 50-56. DOI: 10.15574/PP.2023.96.50.

209. Kiondo, P., Wamuyu-Maina, G., Wandabwa, J., Bimenya, G.S.,

Tumwesigye, N.M., & Okong, P. (2014). The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC pregnancy and childbirth*, 14, 283. DOI: 10.1186/1471-2393-14-283.

210. Brown, B., & Wright, C. (2020). Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutrition reviews*. 78 (10), 813-826. DOI: 10.1093/nutrit/nuz101.

211. Xiao, J., Khan, M.Z., Ma, Y., Alugongo, G.M., Ma, J., Chen, T., ... & Cao, Z. (2021). The antioxidant properties of selenium and vitamin E; their role in periparturient dairy cattle health regulation. *Antioxidants*, 10 (10), 1555. DOI: 10.3390/antiox10101555.

212. Gać, P., Czerwińska, K., Macek, P., Jaremków, A., Mazur, G., Pawlas, K., & Poręba, R. (2021). The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environmental toxicology and pharmacology*, 82, 103553. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103553.

213. Islam, F., Muni, M., Mitra, S., Emran, T. B., Chandran, D., Das, R., Rauf, A., Safi, S. Z., Chidambaram, K., Dhawan, M., Cheon, C., & Kim, B. (2022). Recent advances in respiratory diseases: Dietary carotenoids as choice of therapeutics.. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 155, 113786. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113786.

214. Meléndez-Martínez, A.J., Mandić, A.I., Bantis, F., Böhm, V., Borge, G. I.A., Brnčić, M., Bysted, A., Cano, M.P., Dias, M.G., Elgersma, A., Fikselová, M., García-Alonso, J., Giuffrida, D., Gonçalves, V.S.S., Hornero-Méndez, D., Kljak, K., Lavelli, V., Manganaris, G.A., Mapelli-Brahm, P., Marounek, M., ... O'Brien, N. (2022). A comprehensive review on carotenoids in foods and feeds: *status quo*, applications, patents, and research needs. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62 (8), 1999-2049. DOI: 10.1080/10408398.2020.1867959.

215. Mezzomo, N., & Ferreira, S.R. (2016). Carotenoids functionality, sources, and processing by supercritical technology: a review. *Journal of chemistry*. DOI: 10.1155/2016/3164312.

216. Toti, E., Chen, C.O., Palmery, M., Villaño Valencia, D., & Peluso, I.

(2018). Non-Provitamin A and Provitamin A Carotenoids as Immunomodulators: Recommended Dietary Allowance, Therapeutic Index, or Personalized Nutrition?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 4637861. DOI: 10.1155/2018/4637861.

217. Timoneda, J., Rodríguez-Fernández, L., Zaragoza, R., Marín, M.P., Cabezuelo, M.T., Torres, L., Viña, J.R., & Barber, T. (2018). Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*, 10 (9), 1132. DOI: 10.3390/nu10091132.

218. Whyand, T., Hurst, J.R., Beckles, M., & Caplin, M.E. (2018). Pollution and respiratory disease: can diet or supplements help? A review. *Respiratory research*, 19 (1), 79. DOI: 10.1186/s12931-018-0785-0.

219. Schünemann, H.J., McCann, S., Grant, B.J., Trevisan, M., Muti, P., & Freudenheim, J.L. (2002). Lung function in relation to intake of carotenoids and other antioxidant vitamins in a population-based study. *American journal of epidemiology*, 155 (5), 463-471. DOI: 10.1093/aje/155.5.463.

220. Melo van Lent, D., Leermakers, E.T., Hofman, A., Stricker, B.H., Brusselle, G.G., Franco, O.H., Lahousse, L., & Kieft-de Jong, J.C. (2017). Association between lutein intake and lung function in adults: the Rotterdam Study. *The British journal of nutrition*, 117 (5), 720-730. DOI: 10.1017/S0007114517000319.

221. Zhang, W., Li, W., & Du, J. (2022). Association between dietary carotenoid intakes and the risk of asthma in adults: a cross-sectional study of NHANES, 2007-2012. *BMJ open*, 12 (6), e052320. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052320.

222. Iskandar, A.R., Liu, C., Smith, D.E., Hu, K.Q., Choi, S.W., Ausman, L. M., & Wang, X.D. (2013). β -cryptoxanthin restores nicotine-reduced lung SIRT1 to normal levels and inhibits nicotine-promoted lung tumorigenesis and emphysema in A/J mice. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 6 (4), 309-320. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0368.

223. Campos, K.K.D., Araújo, G.R., Martins, T.L., Bandeira, A.C.B., Costa, G.P., Talvani, A., Garcia, C.C.M., Oliveira, L.A.M., Costa, D.C., & Bezerra, F.S. (2017). The antioxidant and anti-inflammatory properties of lycopene in mice lungs exposed to cigarette smoke. *The Journal of nutritional biochemistry*, 48, 9-

20. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.06.004.

224. Campos, K.K.D., de Oliveira Ramos, C., Martins, T.L., Costa, G.P., Talvani, A., Garcia, C.C.M., Oliveira, L.A.M., Cangussú, S.D., Costa, D.C., & Bezerra, F. (2019). Lycopene mitigates pulmonary emphysema induced by cigarette smoke in a murine model. *The Journal of nutritional biochemistry*, 65, 93-100. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.12.008.

225. Олексяк, О.І., & Геряк, С.М. (2021). Особливості розвитку акушерських ускладнень у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень (огляд літератури та власні дані). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 129-137. DOI: 10.11603/24116-4944.2021.1.12368.

226. Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину Рада Європи, Європейський Союз. Конвенція, Міжнародний документ від 04.04.1997.

227. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження. Всесвітня медична асоціація; Декларація. Міжнародний документ від 01.06.1964.

228. Дистрес плода при вагітності та під час пологів : Наказ МОЗ України № 900 (27.12.2006). Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0900282-06#Text>.

229. Podolskyi, V.V., Podolskyi, V., & Znak, V. (2023). Characteristics of changes in fetal doppler blood flow parameters in women with gestational hypertension at different stages of pregnancy. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, 68, 66-69. DOI: 10.18370/2309-4117.2023.68.66-69.

230. Svitlana Heryak & Olena Oleksiak (2022) The Predictors Of Obstetric And Perinatal Complications In Pregnant Women With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Scientific Women's Health* 4.11. 27-33. DOI: 10.31080/aswh.2022.04.0438.

231. Скрипченко, Н.Я., Мазур, Т.М., Воробйова, І.І., & Ткаченко, В.Б. (2019). Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності. Режим доступу: <http://dspace-ipag.com.ua/jspui/handle/123456789/371>.

232. Henrot, P., Prevel, R., Berger, P., & Dupin, I. (2019). Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *International journal of molecular sciences*, 20 (11), 2785. DOI: 10.3390/ijms20112785.

233. Вантюх Н.В., Лемко, О.І., & Решетар Д.В. (2022). ХРОНІЧНА БРОНХООБСТРУКЦІЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ: ДЕЯКІ ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ. DOI: 10.31655/2307-3373-2022-3-14-21.

234. Лях, О. (2022). Можливості корекції дисбалансу цитокінів та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ. *Науковий вісник Ужгородського університету*, 1 (63), 49-52. Режим доступу: <https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/article/view/168>.

235. Геряк, С.М., & Олексяк, О.І. (2022). Особливості перебігу акушерських ускладнень в залежності від функціонального стану дихальної системи у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2, 69-75. DOI: 10.11603/24116-4944.2021.2.12592.

236. Олексяк, О., & Геряк, С. (2022). Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 12 (2): 44, 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7 (SCOPUS Q4).

237. Heryak, S., & Oleksiak, O. (2022). The features of chronic obstructive pulmonary disease influence on the pregnancy complications development. *World Science*. 5 (77). DOI: 10.31435/rsglobal_ws/30092022/7869.

238. Возна, Х.І., Москалюк, В.Д., & Сорохан, В.Д. (2015). Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція (огляд літератури з матеріалами власних досліджень). *Клінічна та експериментальна патологія*,

14 (1). DOI: 10.24061/1727-4338.XIV.1.51.2015.47.

239. Ступницька, Г.Я. (2014). Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від нутрітивного статусу. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 14 (4): 48, 105-109.

240. Булавенко, О.В., & Васьків, О.В. (2017). Плазмові концентрації ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду у вагітних із гестаційною гіпертензією. *Перинатологія і педіатрія*, 1 (69), 46-50. DOI: 10.15574/PP.2017.69.46.

241. Коровай, С., Стеценко, С., & Бондарева, А. (2020). Оцінка метаболізму нітрогену оксиду та синтезу ендотеліну-1 у жінок з невиношуванням вагітності на різних термінах. *Експериментальна і клінічна медицина*, 83 (2), 76-85. DOI: 10.35339/ekm.2019.83.02.11.

242. Масік, Н.П. (2015). Порушення обміну вітаміну D – ще один екстрапульмональний ефект системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень. *Український пульмонологічний журнал*, 3, 39-43. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/15/pdf15-3/39.pdf>.

243. Heriak, S.M., & Oleksiak, O.I. (2023). The influence of systemic inflammatory markers on the development of obstetrical complications in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. *Zaporozhye medical Journal*, 25 (1), 35-40. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437 (WEB OF SCIENCE).

244. Олексяк, О. І., & Геряк, С. М. (2024). Прогнозування ризику розвитку акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 53–58. DOI:10.11603/24116-4944.2024.1.14698.

245. Melén, E., Faner, R., Allinson, J.P., Bui, D., Bush, A., Custovic, A., Garcia-Aymerich, J., Guerra, S., Breyer-Kohansal, R., Hallberg, J., Lahousse, L., Martinez, F.D., Merid, S.K., Powell, P., Pinnock, H., Stanojevic, S., Vanfleteren, L.E.G.W., Wang, G., Dharmage, S.C., Wedzicha, J., ... CADSET Investigators

(2024). Lung-function trajectories: relevance and implementation in clinical practice. *Lancet (London, England)*, 403(10435), 1494–1503. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00016-3.

246. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*. 396:10258, 1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.

247. Martinez, F.J., Han, M.K., Allinson, J.P., Barr, R.G., Boucher, R.C., Calverley, P.M.A., Celli, B.R., Christenson, S.A., Crystal, R.G., Fagerås, M., Freeman, C.M., Groenke, L., Hoffman, E.A., Kesimer, M., Kostikas, K., Paine, R., Rafii, S., Rennard, S.I., Segal, L.N., Shaykhiev, R., Stevenson, C., Tal-Singer, R., Vestbo, J., Woodruff, P.G., Curtis, J.L., ... Wedzicha, J.A. (2018). At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 197 (12): 15, 1540-1551. DOI: 10.1164/rccm.201710-2028PP. PMID: 29406779; PMCID: PMC6006401.

248. DeMeo, D.L., Ramagopalan, S., Kavati, A., & Vegesna, A., Han, M.K., Yadao, A., Wilcox, T.K., Make, B.J. (2018). COPDGene Investigators. Women manifest more severe COPD symptoms across the life course. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13: 13021-3029. DOI: 10.2147/COPD.S160270. PMID: 30319250; PMCID: PMC6171761.

249. Tsiligianni, & Ioanna (2017). Call to action: improving primary care for women with COPD. *NPJ primary care respiratory medicine*, 27 (11): 15 DOI: 10.1038/s41533-017-0013-2.

250. Maksiv, C.Y., & Marushchak, M.I. (2019). THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES. *Medical and Clinical Chemistry*, 1, 120-125. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v0.i1.9892.

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Олексяк, О.І., & Геряк, С.М. (2021). Особливості розвитку акушерських ускладнень у вагітних із хронічними обструктивними захворюваннями легень (огляд літератури та власні дані). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 129-137. DOI: 10.11603/24116-4944.2021.1.12368.
2. Геряк, С.М., & Олексяк, О.І. (2022). Особливості перебігу акушерських ускладнень в залежності від функціонального стану дихальної системи у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 69-75. DOI: 10.11603/24116-4944.2021.2.12592.
3. Олексяк, О., & Геряк, С. (2022). Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7 (SCOPUS Q4).
4. Heriak, S.M., & Oleksiak, O.I. (2023). The influence of systemic inflammatory markers on the development of obstetrical complications in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. *Zaporozhye medical Journal*, 25 (1), 35-40. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437 (WEB OF SCIENCE).
5. Олексяк, О. І., & Геряк, С. М. (2024). Прогнозування ризику розвитку акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 53–58. DOI:10.11603/24116-4944.2024.1.14698.
6. Heryak, S., & Oleksiak, O. (2022). The features of chronic obstructive pulmonary disease influence on the pregnancy complications development. *World Science*, 5 (77). DOI: 10.31435/rsglobal_ws/30092022/7869.

7. Svitlana Heryak & Olena Oleksiak. (2022) The Predictors Of Obstetric And Perinatal Complications In Pregnant Women With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Scientific Women's Health*, 4.11. 27-33. DOI: 10.31080/aswh.2022.04.0438.

8. Геряк, С.М., Олексяк, О.І., Петренко, Н.В., & Якимчук, В.Д., Олексяк, В.Д., Кобза, К.П. (2020). Фактори ризику перинатальних захворювань у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику. Тернопіль. 27.

9. Олексяк, О.І., Геряк, С.М., Заріцька, Н.Р., & Волошин, В.Г., Небесьо, Т.А., Зіненко, О.В. (2020). Патогенетичні фактори ризику акушерських ускладнень у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику. Тернопіль. 56-57.

10. Олексяк, О. (2021). Ретроспективний аналіз медичної документації вагітних жінок з хронічним обструктивним захворюванням легень: Матеріали XXV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. 2021 квіт. 12-14. Тернопіль: «Укрмедкнига». 105.

11. Геряк, С.М., Олексяк, О.І., Овчарук, В.В., & Олексяк, В.Д. (2021). Вплив хронічних обструктивних захворювань легень на перебіг вагітності в залежності від стадії важкості захворювання: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». Тернопіль: «Укрмедкнига». 108-109.

12. Геряк С., & Олексяк О. (2022). Рівні маркерів оксидативного стресу та перекисного окиснення ліпідів у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії». Івано-Франківськ. 10-11.

13. Геряк, С.М., & Олексяк, О.І. (2023). Вплив системного запалення у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень різного ступеня

бронхообструкції на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». Тернопіль: «Укрмедкнига». 84-85.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів апробації:

- Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р.) (публікація);
- XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) (публікація);
- Підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) (стендова доповідь і публікація);
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (м. Тернопіль, 18-19 листопада 2022 р.) (усна доповідь);
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Безпечна хірургія та пологи: інновації та контраверсії» (м. Івано-Франківськ, 24-25 листопада 2022 р.) (публікація);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (м. Тернопіль, 6-7 квітня 2023 р.) (усна доповідь);
- Підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.) (стендова доповідь і публікація);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Осінні фахові читання імені проф. А. Ю. Франчука» (м. Тернопіль, 24-25 листопада 2023 р.) (усна доповідь);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (м. Тернопіль, 26-27 квітня 2024 р.) (усна доповідь).

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної
та лікувальної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
Степан ЗАПОРОЖАН

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
«04» 05 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
3. **Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
4. **Джерела інформації:** Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, - 2022. - 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7
5. **Впроваджено:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів.
6. **Термін впровадження:** з 01.09.2022 р. по 31.05.2023 р.
7. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень.
8. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у навчальний процес.

«04» 05 2024 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
акушерства та гінекології №1
Доктор медичних наук, професор



Лариса МАЛАНЧУК

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної
та лікувальної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
Степан ЗАПОРОЖАН

Керівник підприємства, в якому працюєво впровадженні
«04» 05 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** клінічний маршрут пацієнта з хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
3. **Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
3. **Джерела інформації:** Геряк С. М., & Олексяк О. І. "Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень" *Запорізький медичний журнал*, Том 25, No 1(136), січень – лютий 2023, 35-40.
DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437
4. **Впроваджено:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів.
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2022 р. по 31.05.2023 р.
6. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно діагностики та ведення вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень.
7. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у навчальний процес.

«04» 05 2024 р.

Відповідальний за впровадження
наукової роботи
кафедри акушерства та гінекології №2
кандидат медичних наук, доцент



Інна КОРДА

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної
та лікувальної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
Степан ЗАПОРОЖАН

Керівник підприємства, якому проведено впровадження
« 05 » 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
3. **Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
4. **Джерела інформації:** Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, - 2022. - 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7
5. **Впроваджено:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів.
6. **Термін впровадження:** з 01.09.2022 р. по 31.05.2023 р.
7. **Показники ефективності:** поглиблення знань лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень.
8. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у навчальний процес.

« 05 » 2024 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
акушерства та гінекології ФПО
Доктор медичних наук, професор



Алла БОЙЧУК

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

доцент Ходоровський В. М.

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

« 16 »

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.

Розроблювачі: Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.

3. Джерела інформації: Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2022. - 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7

4. Впроваджено: у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарі-інтернів, лікарів-слухачів.

5. Термін впровадження: з 01.09.2021 р. по 31.05.2022 р.

6. Показники ефективності: поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень.

7. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у навчальний процес.

« 16 » 04 2024 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
акушерства, гінекології та перинатології
доктор медичних наук, професор

Олена КРАВЧЕНКО

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної та лікувальної роботи
Вінницького національного
медичного університету
імені М. І. Пирогова



проф. Василь ПОГОРІЛИЙ

«04» 06 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.

Розроблювачі: Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.

3. Джерела інформації: Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2022. - 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7

4. Впроваджено: у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів.

5. Термін впровадження: з 01.09.2021 р. по 31.05.2022 р.

6. Показники ефективності: поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень.

7. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у навчальний процес.

«04» 06 2024 р.

Відповідальний за впровадження
зав. кафедри акушерства та гінекології №2
ВНМУ імені М. І. Пирогова
д.мед.н., проф.
Ольга БУЛАВЕНКО

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д. мед. н., професор В.О.Сергієнко



» травня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
- 3. Джерела інформації:** Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022; 12(2 (44)):38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7
- 4. Впроваджено:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для лікарів-інтернів, слухачів циклів тематичного удосконалення.
- 5. Термін впровадження:** з 01.09.2023 р. по 01.05.2024 р.
- 6. Показники ефективності:** поглиблення знань лікарів-інтернів, слухачів циклів тематичного удосконалення стосовно стану ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень.
- 7. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає, рекомендовано опрацювати методичні рекомендації.

«28» травня 2024 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувачка кафедри
акушерства, гінекології та
перинатології ФПДО
доктор медичних наук, професорка



ПИРОГОВА

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної та лікувальної роботиІвано-Франківського національного
медичного університету
кандидат медичних наук, доцент
Тарас КОБРИНКерівник відділу освіти, в якому проведено впровадження
«24» 04 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
- 3. Джерела інформації:** Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, - 2022. - 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7
- 4. Впроваджено:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів.
- 5. Термін впровадження:** з 01.09.2022 р. по 31.05.2023 р.
- 6. Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень.
- 7. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у навчальний процес.

«24» 04 2024 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
акушерства та гінекології ПО
доктор медичних наук, професор
Заслужений лікар України


Оксана МАКАРЧУК

ДОДАТОК В.8



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Маїдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
3. **Джерела інформації:** Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина., - 2022. - 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7
4. **Впроваджено:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів.
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2021 р. по 31.05.2022 р.
6. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно стану ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень.
7. **Зауважень..., пропозицій:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у навчальний процес.

«03» серпень 2024 р.

Завуч кафедри
акушерства, гінекології та перинатології
Кандидат медичних наук, доцент

Христина ЗАРІЧАНСЬКА

3)

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП Тернопільський обласний
 клінічний перинатальний центр
 „Мати і дитина” ТОР
 к.м.н. В. Овчарук

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
 «03» 04 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
3. **Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
4. **Джерела інформації:** Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, - 2022. - 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7
5. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.
6. **Термін впровадження:** з 01.09.2021 р. по 31.12.2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 56 пацієнток.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
9. **Показники ефективності:** покращення показників ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 83,9 % вагітних.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«03» 04 2024 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділення
 патології вагітності

Жиляєв М. М.

ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП Тернопільський обласний
клінічний перинатальний центр
„Мати і дитина” ТОР
к.м.п. В. Овчарук

Керівник відділення, в якому проведено впровадження
«04» _____ 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** клінічний маршрут пацієнта з хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
3. **Джерела інформації:** Геряк С. М., & Олексяк О. І. “Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень” *Запорізький медичний журнал*, Том 25, No 1(136), січень – лютий 2023, 35-40.
DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437
4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 1.08.2022 р. по 31.05.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 31 пацієнтка.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** покращення діагностики вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 90,3 %.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«04» _____ 04 _____ 2024 р.

Відповідальний за впровадження
В. о. завідувача відділення
консультативної жіночої консультації
з центром планування сім'ї

Кашуба П. В.

ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Ростислав ЛЕВЧУК

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
 «13» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
- 3. Джерела інформації:** Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, - 2022. - 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7
- 4. Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.
- 5. Термін впровадження:** з 01.10.2021 р. по 30.09.2022 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 46 пацієнток.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
- 8. Показники ефективності:** покращення показників ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 86,9 % вагітних.
- 9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.
- «13» 2024 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділення акушерської та
 екстрагенітальної патології вагітних



Людмила БІЛЕНС

ДОДАТОК В.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільська комунальна
 міська лікарня №2»
 Ростислав ЛЕВЧУК

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

«13» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** клінічний маршрут пацієнта з хронічним обструктивним захворюванням легень.
 2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
Розроблювачі: Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
 3. **Джерела інформації:** Геряк С. М., & Олексяк О. І. "Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень" *Запорізький медичний журнал*, Том 25, No 1(136), січень – лютий 2023, 35-40.
 DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437
 4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.
 5. **Термін впровадження:** з 1.08.2021 р. по 30.07.2022 р.
 6. **Загальна кількість спостережень:** 32 пацієнтки.
 7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
 8. **Показники ефективності:** покращення діагностики вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 68,8 %.
 9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.
- «13» _____ 2024 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач жіночої консультації
 перинатального центру II рівня



Галина КОЛОЧУН

ДОДАТОК В.13

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 директор КНП
 "Вінницька міська клінічна лікарня
 "Центр матері та дитини"
 Володимир ПРИСЯЖНЮК
 «04» 06 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: клінічний маршрут пацієнта з хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
 Розроблювачі: Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
3. Джерела інформації: Геряк С. М., & Олексяк О. І. "Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень" *Запорізький медичний журнал*, Том 25, No 1(136), січень – лютий 2023, 35-40.
 DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437
4. Впроваджено: у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.
5. Термін впровадження: з 1.06.2022 р. по 30.04.2023 р.
6. Загальна кількість спостережень: 36 пацієнток.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. Показники ефективності: покращення діагностики вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 63,9 %.
9. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«04» 06 2024р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач жіночою консультацією
 з денним стаціонаром
 КНП "Вінницька міська клінічна
 лікарня "Центр матері та дитини"
 Жанна ДОМБРОВСЬКА



ДОДАТОК В.14



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** клінічний маршрут пацієнта з хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
3. **Джерела інформації:** Геряк С. М., & Олексяк О. І. "Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень" *Запорізький медичний журнал*, Том 25, No 1(136), січень – лютий 2023, 35-40.
DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437
4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 1.09.2021 р. по 30.06.2022 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 36 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** покращення діагностики вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 61,1 %.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«04» 2024 р.

Відповідальний за впровадження
 Зав. відділенням патології вагітних

Олег ЛЮБІНЕЦЬ

ДОДАТОК В.15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНЦ «Київського міського
пологового будинку № 1»
доктор медичних наук
Наталія Петрівна Говзярук

керівник підприємства, в якому проведено впровадження
2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** клінічний маршрут пацієнта з хронічним обструктивним захворюванням легень.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
Розроблювачі: Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
- 3. Джерела інформації:** Геряк С. М., & Олексяк О. І. "Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень" *Запорізький медичний журнал*, Том 25, No 1(136), січень – лютий 2023, 35-40.
DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437
- 4. Впроваджено:** у відділенні патології вагітності та екстрагенітальної патології з приймальним блоком та ліжками для невиношування.
- 5. Термін впровадження:** з 01.07.2022 р. по 30.04.2023 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 42 пацієнтки.
- 7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
- 8. Показники ефективності:** покращення діагностики вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 71,4 %.
- 9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

2024 р.

Відповідальний за впровадження:
В. о. завідувача відділення патології вагітності
та екстрагенітальної патології з приймальним
блоком та ліжками для невиношування

Оксана МАЗИГУЛА

ДОДАТОК В.16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП
«Пологовий будинок №4» ЗМП
Юрій БЕССАРАБОВ

Керівник відділення, в якому проведено
впровадження

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** клінічний маршрут пацієнта з хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
3. **Джерела інформації:** Геряк С. М., & Олексяк О. І. "Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень" *Запорізький медичний журнал*, Том 25, No 1(136), січень – лютий 2023, 35-40.
DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437
4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 1.09.2022 р. по 31.05.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32 пацієнтки.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** покращення діагностики вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 59,4 %.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«25» 04 2024 р.

Відповідальний за впровадження
Завідуюча відділенням патології
вагітних екстрагенітальної патології
з ліжками невиношування



Анна ШВАТЧЕНКО

ДОДАТОК В.17

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ру. [Signature]
 12.11.2024
 [Signature]
 [Signature]
 Керівник підприємства, в якому проведено впровадження
 «04» 08 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** корекція ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень з метою профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
- Розроблювачі:** Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна.
3. **Джерела інформації:** Олексяк О. І., Геряк С. М. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, - 2022. - 12(2 (44)), 38-43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7
4. **Впроваджено:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2022 р. по 30.11.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 36 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** покращення показників ендотеліальної дисфункції у вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 58,3 % вагітних.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«___» _____ 2024 р.

Відповідальний за впровадження

[Signature]
 Валентина Міщенко (М.В.)

ДОДАТОК В.18

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

в.о. генерального директора
КНР Л.О. ДОРОШЕНКО
клінічна лікарня
Михайлівська

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: клінічний маршрут пацієнта з хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №2 факультету іноземних студентів.
Розроблювачі: Олексяк Олена Ігорівна, Геряк Світлана Миколаївна
3. Джерела інформації: Геряк С.М., & Олексяк О.І. “Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень” *Запорізький медичний журнал*. Том 25, No 1(136), січень-лютий 2023, 35-40.
DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437
4. Впроваджено: у жіночій консультації, відділенні патології вагітності
5. Термін впровадження: з 07.02.2022 р. по 31.05.2022 р.
6. Загальна кількість Спостережень: 9 пацієнток
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації
8. Показники ефективності: покращення діагностики вагітних з хронічним обструктивним захворюванням легень у 68,2%.
9. Зауваження, пропозиції: істотних зауважень немає, рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« 10 » травня 2024 р.

Відповідальний за впровадження
завідувач відділення патології
вагітності з ліжками для невиношування

Юлія Дячкова