

©О. І. Олексяк, С. М. Геряк

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Мета дослідження – розробити програму превентивного лікування акушерських ускладнень та діагностики у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. У дослідженні проведено проспективне когортне рандомізоване обстеження 163 вагітних, яких поділили на 3 групи. Основну групу склали 54 вагітних із ХОЗЛ, яких ще розподілили на дві підгрупи залежно від ступеня обструкції. До другої групи порівняння увійшли 77 жінок із ХОЗЛ I та II ст. бронхообструкції. Контрольну групу становили 32 вагітні. Як превентивну терапію акушерських ускладнень вагітні жінки основної групи, окрім стандартної терапії, додатково отримували пероральний розчин L-аргініну та вітамінно-мінеральний комплекс. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) та програми Microsoft Office Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення. 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 у IIA та в 3,2 раза у IIB підгрупі, порівняно з контрольною групою, синдром затримки росту плода (СЗРП) – 11,6 % в IIA та 23,5 % – у IIB підгрупі, дистрес плода під час вагітності (відповідно, у 2,3 % в IIA та у 8,8 % – в IIB підгрупі), 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 %), і з них в 11,8 % вагітність завершилася передчасними пологами. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції загроза передчасних пологів виникла в 9,3 %. Дані ускладнення розвиваються унаслідок порушень у редокс-системі, що сприяє виникненню системної запальної відповіді та ендотеліальної дисфункції. Клінічна апробація запропонованого медикаментозного комплексу як 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 частота преєклампсії 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 СЗРП у 3 рази, анемії – в 1,8 раза порівняно з групою вагітних, які отримували базисну терапію за протоколом ($p < 0,05$).

Висновки. У вагітних жінок із ХОЗЛ клінічна апробація медикаментозного комплексу, який ми розробили як превентивну терапію щодо ускладнень вагітності, дозволила достовірно покращити показники пероксидного окиснення ліпідів/анти-оксидантного захисту (ПОЛ/АОЗ), ендотеліальної функції та рівень системного запалення, що дозволило знизити частоту преєклампсії, загрози раннього та пізнього викидня, передчасних пологів, анемії, СЗРП та плацентарної дисфункції.

Ключові слова: вагітність; хронічне обструктивне захворювання легень; акушерські ускладнення; превентивна терапія; L-аргінін.

O. I. Oleksiak, S. M. Heryak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

PREDICTING THE RISK OF OBSTETRIC COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The aim of the study - to develop a program for the preventive treatment of obstetric complications and diagnosis in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and Methods. A prospective cohort randomized study was carried out with 163 pregnant females, which were split into 3 groups. The main group included 54 pregnant women with COPD according to bronchial obstruction stage. The comparison group included 77 pregnant women with COPD with I and II degree of bronchial obstruction. The control group included 32 pregnant females without pathology. Pregnant women in the main group received, in addition to standard protocol treatment, an oral solution of L-arginine and a vitamins and mineral complex according to the preventive therapy of obstetric complications. The statistical analysis of the results was performed using Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA) and Microsoft Office Excel 2010.

Results and Discussion. When analyzing 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 subgroup compared with the control group, intrauterine growth restriction - 11.6% in the IIA and 23.5% in the IIB subgroup, fetal distress during pregnancy (2.3% in the IIA and 8.8% in the IIB subgroup, respectively), anemia (20.9% and 32.4%, respectively). Also, in the subgroup with moderate bronchial obstruction the threat of preterm labor was detected in 17.6% of pregnant women (3.1% in the control group), and in 11.8% preterm labor happened. In the subgroup with a mild degree of bronchial obstruction the threat of preterm labor was observed in 9.3%. Disturbances in the redox system, which contributes to a systemic inflammatory response and endothelial dysfunction can cause these obstetric complications development. Clinical testing of the proposed drug complex as a preventive therapy for obstetric complications in pregnant women with COPD showed that under the influence of such treatment, obstetric and perinatal complications develop significantly less often ($p < 0.05$). Thus, in the main group

of pregnant women under the influence of treatment the incidence of preeclampsia decreased by 2.3 times, the threat of early and late miscarriage - by 2.6 and 2.3 times, respectively, and preterm labor - by 2.3 times, placental dysfunction - by 2.5 times, that was accompanied by a significant decrease in the incidence of IUGR by 3 times, anemia by 1.8 times compared with the group of pregnant women who received basic protocol therapy ($p < 0.05$).

Conclusions. In pregnant women with COPD, clinical testing of the recommended drug complex for prevention of pregnant complications significantly improved the indexes of lipid peroxidation/antioxidant protection, endothelial function and systemic inflammation, which reduced the incidence of preeclampsia, the threat of early and late miscarriage, preterm labor, anemia, IUGR and placental dysfunction.

Key words: pregnancy; chronic obstructive pulmonary disease; obstetric complications; preventive therapy; L-arginine.

ВСТУП. За даними ВООЗ (2023) та GOLD (2024), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це гетерогенна легенева патологія, що характеризується хронічними респіраторними симптомами, такими, як кашель, виділення мокротиння та задишка, які виникають унаслідок прогресуючої бронхіальної обструкції. Даний процес утворюється за рахунок аномалій, що розвиваються в бронхах через бронхіт, бронхіоліт та/або в альвеолах (емфізема) [1, 2]. 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 [3–6].

Згідно з даними GOLD (2024), набуває все більшої поширеності термін молодого ХОЗЛ («young COPD»), що переважно діагностують у жінок [7–10]. Віком початку розвитку захворювання у даних пацієнтів прийнято вважати 20–25 років, оскільки саме в 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 впливі шкідливого фактора, а захворювання перебігає тяжче та з більшою частотою загострень у молодшому віці порівняно з чоловіками з аналогічним ступенем бронхообструкції. Загалом, жінки більш сприятливі до розвитку та прогресування ХОЗЛ при наявності ідентичних факторів ризику, ніж чоловіки [11–14].

За даними метааналізу, встановлено, що розвиток ХОЗЛ у жінок під час вагітності асоціюється з такими ускладненнями, як спонтанні викидні, кровотечі під час вагітності та в післяпологовий період, передлежання плаценти, високий відсоток кесаревого розтину, передчасний розрив плодових оболонок, тромбоемболія легеневої артерії та вищі шанси перебування в реанімаційному відділенні [15–17].

При цьому недостатньо наукових даних про патогенез акушерських і перинатальних ускладнень та механізми адаптації різних систем життєзабезпечення в комплексі мати – плід у вагітних із ХОЗЛ, що може призводити до неузгодження в тактиці ведення таких вагітних, перешкоджає проведенню своєчасних та адекватних лікувально-профілактичних заходів [18, 19].

За даними сучасних клінічних настанов, при наявності ХОЗЛ у вагітних терапія спрямована переважно на лікування безпосередньо бронхолегеневих проявів та запального процесу [20]. Однак така терапія має дуже слабкий або незначний вплив на загальні патогенетичні механізми розвитку самої хвороби, до яких належать системний запальний процес низької інтенсивності, ЕД та оксидативний стрес, і негативно впливає на перебіг вагітності. Саме ці патологічні процеси можуть бути в

основі розвитку плацентарної дисфункції, порушень стану плода, преєклампсії тощо.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – розробити програму превентивного лікування акушерських ускладнень та діагностики у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено проспективне когортне рандомізоване обстеження 163 вагітних, яких поділили на 3 групи. Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з настановою Глобальної ініціативи для ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD 2020) та наказу МОЗ від 27 червня 2013 року № 555 «Хронічне обструктивне захворювання легень» на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального обстежень [20, 21].

Основну групу становили 54 вагітних із ХОЗЛ, яких 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). До другої групи порівняння увійшли 77 вагітних із ХОЗЛ І та ІІ ст. бронхообструкції, які отримували загальноприйнятну протокольную терапію: ІІА підгрупа – 43 пацієнтки з легким ступенем бронхообструкції, ІІБ підгрупа – 34 жінки з помірним ступенем бронхообструкції. Контрольну групу склали 32 вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

Жінки основної групи отримували, окрім стандартного лікування за протоколом, додатково пероральний розчин L-аргініну в дозуванні 5 мл (1 мірна ложка) три рази на добу та вітамінно-мінеральний комплекс («Емфетал») один раз на добу перорально. Запропонований тритижневий курс лікування призначали після повного клініко-лабораторного обстеження: при постановці на облік у 10–12 тижнів, у 18–20 та в 28–30 тижнів.

Вагітні групи порівняння отримували лікування згідно з наказом МОЗ від 27 червня 2013 року № 555 «Хронічне обструктивне захворювання легень», що включало приймання β_2 -агоністів тривалої дії на постійній основі.

Критеріями включення хворих у дослідження були: клінічні, лабораторні ознаки, дані анамнезу та інструментальних методів дослідження, що відповідають діагнозу ХОЗЛ І та ІІ ст. бронхообструкції.

Критеріями виключення в даному дослідженні були: наявність екстрагенітальної патології, що може викликати подібні акушерські та перинатальні ускладнення, зокрема ХОЗЛ ІІІ та ІV ст. бронхообструкції, артеріальна гіпертензія, захворювання нирок, цукровий діабет 1 та 2 типів, тромботичні ускладнення, хронічні запальні процеси позалегеневої локалізації, системні захворювання сполучної тканини, захворювання органів травлення, багатоплідна вагітність, аномалії розвитку матки. Усі пацієнтки підписали інформовану згоду про участь у дослідженні.

Оцінку активності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) проводили за допомогою визначення концентрації у плазмі крові малонового діальдегіду (МДА), відновленого глутатіону, дієнових кон'югат (ДК), каталази та супероксиддисмутази за стандартними методиками. Вивчали біохімічні маркери функції ендотелію за допомогою оцінки концентрації ендотеліну-1 (ЕТ-1) та кількості десквамованих ендотеліоцитів у плазмі крові. Вміст ЕТ-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 рівні інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) за імуноферментним методом ELISPOT (enxyme-linked immunospot), BD Biosciences (США).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) та програми Microsoft Office Excel 2010. Для оцінки кореляційного зв'язку було застосовано метод параметричної прямолінійної кореляції Пірсона (r) з перевіркою достовірності результату за допомогою критерію Стюдента та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Критичний рівень вірогідності помилки (p) при перевірці статистичних даних був прийнятий більшим або рівним 95 % ($p \leq 0,05$). Дослідження схвалено Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, витяг із протоколу № 77, засідання від 24 січня 2024 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При аналізі загального стану пацієнток в усіх вагітних жінок із ХОЗЛ у другій половині вагітності спостерігали маніфестацію клінічної симптоматики захворювання. При цьому у 18,6 % вагітних ІІА та 32,3 % жінок ІІБ 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 грудях, які супроводжувалися достовірним зниженням показників функціональної життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), порівняно з життєвою ємністю легень (ЖЄЛ) (для ІІА менше на 12,8 %; для ІІБ – на 17,6 %), пікової об'ємної швидкості (ПОШ) (відповідно, на 4,1 % у ІІА та на 7,9 % – у ІІБ підгрупах порівняно з контрольною групою), максимальної об'ємної швидкості (МОШ²⁵⁻⁷⁵) (13,9 та 19 % відповідно) та індексу Тіффно (на 17,7 % у ІІА та на 25,4 % – у ІІБ підгрупах) ($p < 0,05$). Лабораторно виявлено, що при збільшенні ступеня тяжкості бронхообструкції у вагітних із ХОЗЛ відбуваються порушення в редокс-системі, що проявляється збільшенням проміжних продуктів ПОЛ, зниженням активності основних показників АОЗ прямо пропорційно до ступеня бронхообструкції та розвитком ЕТ ($p < 0,05$). При цьому вираження ЕТ зростає зі ступенем бронхообструкції ($r = 0,513 - 0,627$). Одночасно у вагітних із ХОЗЛ встановлено прямо пропорційне до ступеня бронхообструкції зростання рівня прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β ($r_I = -0,81$, $r_{II} = -0,67$), ІЛ-6 ($r_I = -0,88$, $r_{II} = -0,78$), ІЛ-8, TNF- α та обернено пропорційний рівень протизапального ІЛ-10 ($r_I = 0,80$, $r_{II} = 0,86$), 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 рази частіше у ІІА та 3,2 рази у ІІБ підгрупах, порівняно з контрольною групою, синдром затримки росту плода (СЗРП) – 11,6 % в ІІА та 23,5 % – у ІІБ підгрупі, дистрес плода під час вагітності (відповідно, в 2,3 % в ІІА та у 8,8 % – у ІІБ підгрупі), 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 %), і з них у 11,8 % вагітність завершилася передчасними пологами. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції загроза передчасних пологів виникла у 9,3 % пацієнток, троє (7,0 %) з яких мали згодом передчасні пологи.

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

В основній групі вагітних, які отримували запропоноване комплексне лікування, було відмічено виражений позитивний клінічний ефект на купірування клінічних проявів ХОЗЛ та бронхообструктивного синдрому. Також під впливом запропонованого комплексу лікування із включенням L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу відмічено достовірне зниження рівнів ЕТ-1 та кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів 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 пацієнток. Так, у вагітних основної групи з легким ступенем бронхообструкції концентрація МДА знизилась на 23,5 % у ІА та на 39,1 % – у ІБ підгрупах, ДК – на 6,7 % у ІА підгрупі та на 11,2 % у ІБ на тлі достовірного відновлення АОЗ і підвищення вмісту СОД на 18,9 % у ІА та на 22,1 % в ІБ підгрупах, каталази – на 12,9 та 24,1 %, концентрації відновленого глутатіону на 67,2 та 77,6 % ($p < 0,05$), тоді як покращення показників редокс-системи в пацієнток 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 покращення показників у пацієнток, які отримували модифіковану терапію. Так, рівень ІЛ-1 β знизився на 26,9 % у ІА підгрупі та 26,15 % – в ІБ підгрупі. ІЛ-6 – на 21,35 % у ІА та на 25,1 % – у ІБ підгрупах. ІЛ-8 – на 27,85 % у ІА та на 29,2 % – у ІБ підгрупах. TNF- α – на 29,5 % в ІА та на 25,56 % – у ІБ підгрупах. Разом з тим рівень протизапального ІЛ-10 підвищився на 16,93 % у ІА та на 26,54 % у ІБ підгрупах ($p < 0,05$).

Оптимізація базового лікування вагітних із ХОЗЛ легкого та помірного ступенів тяжкості за допомогою додаткового призначення питного розчину L-аргініну та вітамінно-мінерального комплексу сприяла відновленню гемодинамічних показників у системі мати – плацента – плід, що проявлялось задовільним станом мікроцир-

куляції у плаценті та маткових судинах: відновлення пульсаційного індексу, індексу резистентності, систолодіастолічного відношення в артерії пуповини, матковій артерії та середньомозковій артерії протягом усієї вагітності ($p < 0,05$). Задовільний стан фетоплацентарного комплексу під впливом комплексного лікування забезпечував нормальне функціонування і розвиток плода. Так, у вагітних основної групи, за даними кардіотокографії, базальна частота серцевих скорочень і частота, тривалість та амплітуда осциляцій суттєво не відрізнялися від даних здорових вагітних без коморбідної патології. Позитивні клінічні результати апробації запропонованого лікувального комплексу підтвердили нормальна маса новонароджених та їх задовільна адаптація після народження.

Таким чином, клінічна апробація превентивної терапії акушерських ускладнень у вагітних із ХОЗЛ показала, що під впливом такого лікування достовірно менше розвиваються акушерські та перинатальні ускладнення ($p < 0,05$), проявляючись зниженням частоти прееклампсії у 2,3 раза, загрози раннього та пізнього викидня – відповідно, в 2,6 та 2,3 раза, передчасних пологів – у 2,3 раза, плацентарної дисфункції – в 2,5 раза та, своєю чергою, достовірним зниженням частоти СЗРП в 3 рази, анемії – у 1,8 раза порівняно з групою вагітних, які отримували базисну терапію ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ. 1. При збільшенні ступеня тяжкості бронхообструкції у вагітних із ХОЗЛ відбуваються посилення системного запального процесу, порушення в системі ПОЛ/АОЗ, що супроводжується збільшенням проміжних продуктів ПОЛ, зниженням активності основних показників АОЗ прямо пропорційно до ступеня бронхообструкції та розвитком ендотеліальної дисфункції.

2. Зростання маркерів системної запальної відповіді, ендотеліальної функції, ПОЛ, а також зниження АОЗ супроводжуються підвищенням частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ.

3. Клінічна апробація запропонованого медичного комплексу дозволила достовірно покращити показники ПОЛ/АОЗ, ендотеліальної функції та рівень системного запалення, що дозволило знизити частоту таких акушерських ускладнень, як прееклампсія, загроза раннього та пізнього викидня, передчасні пологи, анемія, СЗРП та плацентарна дисфункція.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Хронічне обструктивне захворювання легень під час вагітності супроводжується збільшенням частоти акушерських та перинатальних ускладнень унаслідок дисбалансу в системах антиоксидантного захисту, системної запальної відповіді та розвитку ендотеліальної дисфункції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report / A. Agustí, B. R. Celli, G. J. Criner [et al.] // GOLD Executive Summary. Eur Respir J. – 2023. – Vol. 1, no. 61 (4). – 2300239. DOI: 10.1183/13993003.00239-2023. PMID: 36858443; PMCID: PMC10066569.
2. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease / B. R. Celli, M. Decramer, J. A. Wedzicha [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2015. – No. 191 (7). – P. e4–e27. DOI: 10.1164/rccm.201501-0044ST.
3. 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). – 2020. – Vol. 396 (10258). – P. 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. Oleksiak O. Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease / O. Oleksiak, S. Heriak // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2022). Vol. 12, no. 2 (44). – P. 38–43. DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7.
5. Heriak S. M. The influence of systemic inflammatory markers on the development of obstetrical complications in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease / S. M. Heriak, O. I. Oleksiak // Zaporozhye medical Journal. – 2023. – No. 25 (1). – P. 35–40. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.1.264437.
6. Yang I. A. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment / I. A. Yang, C. R. Jenkins, S. S. Salvi // The Lancet. Respiratory medicine. – 2022. – No. 10 (5). – P. 497–511. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3.
7. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease / F. J. Martinez, M. K. Han, J. P. Allinson // Am J Respir Crit Care Med. – 2018. – No. 15, vol. 197 (12). – P. 1540–1551. DOI: 10.1164/rccm.201710-2028PP.
8. COPDGene Investigators. Women manifest more severe COPD symptoms across the life course / D. L. DeMeo, S. Ramagopalan, A. Kavati // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2018. – No. 1, vol. 13. – P. 3021–3029. DOI: 10.2147/COPD.S160270. PMID: 30319250; PMCID: PMC6171761.
9. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis / G. Ntritsos, J. Franek, L. Belbasis [et al.] // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2018. – Vol. 13. – P. 1507–1514. DOI: 10.2147/COPD.S146390.
10. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis in eight countries: a systematic review and meta-analysis / P. Jarhyan, A. Hutchinson, D. Khaw [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. – 2022. – Vol. 100 (3). – P. 216–230. DOI: 10.2471/BLT.21.286870.
11. Han M. L. K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Women: A Biologically Focused Review with a Systematic Search Strategy / M. L. K. Han // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2020. – Vol. 1, no. 15. – P. 711–721. DOI: 10.2147/COPD.S237228.
12. Call to action: improving primary care for women with COPD / I. Tsiligianni, M. R. Rodríguez, K. Lisspers [et al.] // NPJ primary care respiratory medicine. – 2017. – Vol. 27 (1), no 11. DOI: 10.1038/s41533-017-0013-2.

13. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? / Inga-Cecilie Sørheim, Ane Johannessen, Amund Gulsvik [et al.] // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65 (6). – P. 480–485. DOI: 10.1136/thx.2009.122002.

14. Zysman M. Women's COPD / Zysman M., Raheison-Semjen C. // *Frontiers in medicine*. 2022. – Vol. 8. – 600107. DOI: 10.3389/fmed.2021.600107

15. Daniela C. Bravo-Solarte. Asthma in pregnancy / Daniela C. Bravo-Solarte, Danna P. Garcia-Guaqueta, Sergio E. Chiarella // *Allergy and asthma proceedings*. – 2023 – Vol. 44(1). – P. 24–34. DOI: 10.2500/aap.2023.44.220077.

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

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

18. Булавенко О. В. Оцінка клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із виразковим колітом / О. В. Булавенко, І. В. Олексієнко, І. В. Пролигіна // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 271–276. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-15.

19. Medved V. I. Захворювання верхніх дихальних шляхів у вагітних / V. I. Medved, V. I. Porovich // *Репродуктивне здоров'я жінки*. – 2020. – Vol. 3 (3). – С. 12–17. DOI: 10.30841/2708-8731.3.2020.214940.

20. МОЗ України. Хронічне обструктивне захворювання легені: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : наказ № 555/2013. 27.06.2013. 146 с. Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13>.

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

REFERENCES

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. *European Respiratory Journal*, 61(4), 2300239. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>

2. Celli, B.R., Decramer, M., Wedzicha, J.A., Wilson, K.C., Agustí, A., Criner, G.J., MacNee, W., Make, B.J., Rennard, S.I., Stockley, R.A., Vogelmeier, C., Anzueto, A., Au, D.H., Barnes, P.J., Burgel, P.R., Calverley, P.M., Casanova, C., Clini, E.M., Cooper, C.B., & Coxson, H.O. (2015). ATS/ERS Task Force for COPD Research. An Official American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191(7), e4–e27. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0044ST>

3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. (2020). 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. *The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

4. Oleksiak, O., & Heriak, S. (2022). Zminy markeriv funktsiyi endoteliyu, perekysnoho oksylennya lipidiv ta antyoksydantnoho zakhystu u vahitnykh iz khronichnym obstruktyvnyym zakhvoryuvannyam lehen' [Changes in markers of endothelial function, lipid peroxidation and antioxidant defense in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease]. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 12(2), 38–43. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.7> [in Ukrainian]

5. 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: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.264437>

6. 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: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00506-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00506-3)

7. 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. III, 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(12), 1540–1551. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2028PP>

8. DeMeo, D.L., Ramagopalan, S., Kavati, A., Vegesna, A., Han, M.K., Yadao, A., Wilcox, T.K., & Make, B.J. (2018). COPD Gene Investigators. Women manifest more severe COPD symptoms across the life course. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13, 3021–3029. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S160270>

9. Ntritsos, G., Franek, J., Belbasis, L., Christou, M.A., Markozannes, G., Altman, P., Fogel, R., Sayre, T., Ntzani, E.E., & Evangelou, E. (2018). Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13, 1507–1514. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S146390>

10. Jarhyan, P., Hutchinson, A., Khaw, D., Prabhakaran, D., & Mohan, S. (2022). Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis in eight countries: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 100(3), 216–230. DOI: <https://doi.org/10.2471/BLT.21.286870>

11. Han, M.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, 711–721. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S237228>
12. Tsiligianni, I., Rodríguez, M.R., Lisspers, K., et al. (2017). Call to action: improving primary care for women with COPD. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 27(1), 15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0013-2>
13. Sørheim, I.C., Johannessen, A., Gulsvik, A., Bakke, P.S., Silverman, E.K., & DeMeo, D.L. (2010). Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*, 65(6), 480–485. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.2009.122002>
14. Zysman, M., & Raheison-Semjen, C. (2022). Women's COPD. *Frontiers in Medicine*, 8, 600107. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.600107>
15. Bravo-Solarte, D.C., Garcia-Guaqueta, D.P., & Chiarella, S.E. (2023). *Allergy and Asthma Proceedings*, 44(1), 24–34. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.220077>
16. 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: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.08.005>
17. 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: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.07.020>
18. Bulavenko, O.V., Oleksiyenko, I.V., & Prolyhina, I.V. (2021). Otsinka klinichnoyi efektyvnosti preventyvnoyi terapiyi u vahitnykh zhinok iz vyrazkovym kolitom [Evaluation of the clinical effectiveness of preventive therapy in pregnant women with ulcerative colitis]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu – Bulletin of Vinnytsia National Medical University*, 25(2), 271–276. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(2\)-15](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-15) [in Ukrainian]
19. Medved, V.I., & Popovich, V.I. (2020). Zakhvoryuvannya verkhnikh dykhalnykh shlyakhiv u vahitnykh [Diseases of the upper respiratory tract in pregnant women]. *Reproduktyvne zdorovya zhinky – Reproductive Health of Woman*, 3(3), 12–17. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2020.214940> [in Ukrainian]
20. Ministry of Health of Ukraine. (2013). *Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya leheni: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* [Chronic obstructive pulmonary disease: adapted evidence-based clinical guideline]. Order No. 555/2013. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13> [in Ukrainian]
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2020). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. Retrieved from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>

Отримано 08.02.2024

Прийнято до друку 12.03.2024

Електронна адреса для листування: oleksiakoi@tdmu.edu.ua