

Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень

С. М. Геряк^{ID E,F}, О. І. Олексяк^{ID *A,B,C,D}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Збільшення частки хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у жінок стає причиною підвищеного інтересу науковців до перебігу цієї патології та її впливу на вагітних. Відомо, що хронічний запальний процес у легенях відіграє провідну роль у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності.

Мета роботи – встановити особливості змін цитокінового профілю у вагітних, які хворі на ХОЗЛ, та оцінити їхню роль у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи. Обстежили 77 вагітних жінок із клінічно та інструментально верифікованими ознаками ХОЗЛ. Пацієнток поділили на 2 підгрупи залежно від ступеня бронхообструкції: IA – 43 вагітні з ОФВ₁ $\geq 80\%$, IB – 34 жінки з ОФВ₁ 50–79 %. У контрольну групу залучили 27 здорових вагітних. Визначили цитокіновий профіль, встановили кореляційну взаємодію зі ступенем бронхообструкції та частотою виникнення акушерських, перинатальних ускладнень.

Результати. Аналіз показників цитокінового профілю у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень на стадії легкої та помірної бронхообструкції показав вірогідне збільшення рівня прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) та одночасне зниження рівня протизапального IL-10 ($p \leq 0,05$). Порушення регуляції запальної реакції при ХОЗЛ у вагітних стало підґрунтям для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. Виявили, що збільшення ступеня бронхообструкції асоціюється з більшою частотою таких ускладнень вагітності та пологів, як анемія (в 3,1 раза), загроза передчасних пологів (у 9 разів), преєклампсія (в 7 разів), дисфункція плаценти (в 3,4 раза), синдром затримки росту плода (у 8 разів), передчасні пологи (в 3,5 раза), передчасний розрив навколоплідних оболонок під час пологів (у 4 рази) та дистрес плода (втрічі).

Висновки. У вагітних із ХОЗЛ визначили прямопропорційне ступеню бронхообструкції зростання рівня прозапальних цитокінів IL-1 β ($r_1 = -0,81$, $r_{II} = -0,67$), IL-6 ($r_1 = -0,88$, $r_{II} = -0,78$), IL-8, TNF- α , обернено пропорційний зв'язок – для протизапального IL-10 ($r_1 = 0,80$, $r_{II} = 0,86$). Це може бути раннім прогностичним критерієм виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, хронічне обструктивне захворювання легень, акушерські ускладнення, бронхообструкція, цитокіни.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 1(136). С. 35-40

*E-mail: oleksiakoi@tdmu.edu.ua

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

The increasing prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among the female half of the population is the reason for the increased interest of scientists in the course of COPD and its impact on pregnant women. At the same time, the chronic lung inflammatory process leads to the development of obstetrical and perinatal complications during pregnancy.

The aim of our study is to establish the features of changes in the cytokine profile in pregnant women with COPD and their role in the development of obstetrical and perinatal complications.

Materials and methods. 77 pregnant women with clinically and instrumentally verified signs of COPD were examined, who were divided into 2 subgroups depending on the degree of bronchial obstruction: IA – 43 pregnant women with FEV₁ $\geq 80\%$, IB – 34 pregnant women with FEV₁ 50–79 %. The control group consisted of 27 healthy pregnant women. The cytokine profile was determined and a correlational interaction with the degree of bronchial obstruction and the frequency of obstetrical and perinatal complications was established.

Results. Our analysis of cytokine profile indicators in pregnant women with COPD at the stage of mild and moderate bronchoobstruction has shown a characteristic and significant increase in the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) and a simultaneous decrease in the level of anti-inflammatory IL-10 ($P \leq 0.05$). Dysregulation of the inflammatory response in COPD in pregnant women became the main basis for the development of obstetrical and perinatal complications. We have established that an increase in the degree of bronchoobstruction was also associated with a higher detection frequency of such pregnancy and childbirth complications as anemia by 3.1 times, the threat of preterm birth by 9 times, preeclampsia by 7 times, placental dysfunction by 3.4 times, intrauterine growth restriction by 8 times, premature birth by 3.5 times, premature rupture of membranes during labor by 4 times, and fetal distress by 3 times.

Conclusions. In pregnant women with COPD, an increase in the level of pro-inflammatory cytokines – IL-1 β ($r_1 = -0.81$, $r_{II} = -0.67$), IL-6 ($r_1 = -0.88$, $r_{II} = -0.78$), IL-8, TNF- α was found to be directly proportional to the degree of bronchial obstruction, and inversely proportional level of anti-inflammatory IL-10 ($r_1 = 0.80$, $r_{II} = 0.86$), which can be an early prognostic criterion for the development of obstetrical and perinatal complications.

Key words: pregnancy, chronic obstructive pulmonary disease, labor complications, bronchial obstruction, cytokines.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 35-40

Виникнення та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) під час вагітності та його вплив на розвиток акушерських, перинатальних ускладнень є актуальною проблемою акушерства. В останні роки поширеність цього легеневого захворювання має тенденцію до зростання, особливо в молодих жінок репродуктивного віку, внаслідок впливу таких факторів ризику, як куріння, проживання на забруднених територіях тощо [1,2]. Так, за даними L. Tamási, I. Horváth (2015) у вагітних із хронічною патологією легень частота ускладнень під час вагітності зростає від 3,7 % до 8,4 % [3]. Ці дані обґрунтовують доцільність вивчення патофізіологічних процесів, що лежать в основі виникнення ускладнень вагітності при ХОЗЛ.

У патогенезі ХОЗЛ ключова роль належить запаленню в легенях, що виникає під негативним впливом шкідливих часток і газів [4,5]. Хоча основне місце запального процесу в легенях – малі дихальні шляхи, запалення часто може бути й у великих бронхах, легеневої паренхімі чи легеневих судинах [6]. При ХОЗЛ часто спостерігають підвищення рівня маркерів запалення в периферичній крові, що свідчить про наростання явищ системної запальної відповіді та має негативний вплив на виникнення ускладнень вагітності [7].

Основа системної запальної реакції – запуск цитокінового каскаду, до якого належать і прозапальні, й протизапальні цитокіни. В організмі людини немає сталого рівня цитокінів, оскільки їхня продукція регулюється під дією шкідливого чинника на рівні транскрипції генів [8]. Баланс між цими групами медіаторів має вплив на перебіг і результат вагітності, а в умовах патологічного процесу порушується контроль за процесами проліферації, клітинної диференціації та програмованої клітинної загибелі [8]. В патогенезі ХОЗЛ провідну роль відіграють цитокіни IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α [9,10]. До їхніх функцій під час запуску патологічного запального процесу належать активація лейкоцитів та ендотеліальних клітин, збільшення цитотоксичності фагоцитів та адгезивних властивостей лейкоцитів. Ці зміни в організмі вагітної стають причиною патологічних порушень у плацентарній тканині, що є основним захисним бар'єром під час вагітності [11]. Отже, хронічні запальні процеси в плаценті можуть стати причиною таких акушерських і перинатальних ускладнень, як прееклампсія, плацентарна дисфункція, загроза передчасних пологів, синдром затримки росту плода тощо [12,13].

Недостатньо вивченими, незважаючи на доволі велику кількість наукових досліджень, залишаються патофізіологічні механізми виникнення акушерської патології як наслідок системного запалення у вагітних із ХОЗЛ. Встановлення змін маркерів системного запалення у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ допоможе розробити патогенетично обґрунтовану програму лікування ускладнень та визначити адекватні методи їх профілактики.

Мета роботи

Встановити особливості змін цитокінового профілю у вагітних, які хворі на ХОЗЛ, та оцінити їхню роль у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 77 вагітних жінок із клінічно й інструментально верифікованими ознаками ХОЗЛ. У контрольну групу залучили 27 здорових вагітних жінок без патологічних порушень з боку дихальної системи. Вік обстежених – від 22 до 37 років. Всі вагітні перебували на стаціонарному лікуванні в відділенні екстрагенітальної патології вагітних КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» TOP у 2019–2022 рр.

Діагноз хронічне обструктивне захворювання легень встановлювали вагітним із хронічним бронхітом, емфіземою, бронхіальною астмою та бронхоектатичною хворобою, що визначали згідно з настановою Глобальної ініціативи для хронічного обструктивного захворювання легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD 2021), Глобальної стратегії лікування та профілактики бронхіальної астми (Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA 2021), адаптованою клінічною настановою, яка ґрунтується на доказах, «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2020), уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації (наказ МОЗ від 27 червня 2013 року № 555 «Хронічне обструктивне захворювання легень» та наказ МОЗ від 08 жовтня 2013 року № 868 «Бронхіальна астма») на підставі даних анамнезу, результатів клінічного й інструментального обстеження [14–17].

Критерії залучення в дослідження – клінічні, лабораторні ознаки, дані анамнезу й результати інструментальних методів дослідження, що підтверджують діагноз ХОЗЛ із I та II ступенями бронхообструкції.

Критерії виключення – наявність екстрагенітальної патології, що може спричиняти подібні акушерські та перинатальні ускладнення, як-от ХОЗЛ із III та IV ступенями 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. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усіх вагітних із ХОЗЛ поділили на 2 підгрупи залежно від ступеня тяжкості обструктивного синдрому. Ступінь тяжкості визначили, застосувавши спірометричну класифікацію, за даними постбронходилатаційного рівня ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за 1 секунду). В IA групу залучили 43 жінок із ОФВ₁ \geq 80 % від норми, що відповідає легкому ступеню бронхообструкції, згідно з ATS/ERS (2015); в IB групу – 34 вагітних з ОФВ₁ 50–79 %, що відповідає помірній стадії бронхообструкції. Співвідношення ОФВ₁/ФЖСЛ в обох групах становило \leq 0,7 [18].

Методом імунохемілюмінесцентного аналізу на автоматичному імунологічному аналізаторі Immulite 2000 XPI (Siemens Healthcare, Німеччина) з реагентами Immulite 2000 (Siemens Healthcare, Німеччина) кількісно визначили концентрацію цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α . Усіх пацієнток обстежили в терміні вагітності 28–30 тижнів.

Статистичний аналіз результатів здійснили за допомогою прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) та Microsoft Office Excel 2010. Розраховували середні величини (M) і стандартні помилки (m). Вірогід-

ність різниці абсолютних величин ознак оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Для оцінювання кореляційного зв'язку застосували метод прямолінійної кореляції Пірсона, використали програму Microsoft Excel 2010.

Результати

Усі обстежені – жительки Тернопільської області, належать до європеїдної раси. Усі пацієнтки добровільно погодилися брати участь у дослідженні.

Показники зросту та ваги зіставні в усіх групах вагітних. За віком обстежених групи не мали статистичної розбіжності ($p > 0,05$). Так, середній вік пацієнток в ІА групі – $27,1 \pm 1,5$ року, вагітних ІБ групи – $29,8 \pm 1,5$ року, групи контролю – $26,8 \pm 1,7$ року. У результаті опитування з'ясували, що тривалість перебігу ХОЗЛ у вагітних ІА групи становила $8,3 \pm 1,7$ року, ІБ групи – $9,7 \pm 2,3$ року. У 49 (47,1 %) жінок вагітність перша, у 42 (40,4 %) – друга, у 13 (12,5 %) – третя і більше.

Протягом дослідження проаналізували рівні прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) і протизапальних (IL-10) медіаторів запалення у вагітних із ХОЗЛ із легким і помірним ступенями бронхообструкції. Результати визначення медіаторів у сироватці крові обстежених за групами наведено в таблиці 1.

Встановили, що концентрація IL-1 β достовірно підвищена в підгрупах вагітних із легким і помірним ступенем бронхообструкції. Так, порівняно з контрольною групою, де були здорові вагітні, в ІА підгрупі рівень IL-1 β більший в 1,8 раза, в ІБ – в 2,1 раза. Збільшення IL-1 β може бути підґрунтям для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. Такі висновки зіставні з даними Y. T. Khong, який встановив, що IL-1 β під час вагітності у відповідь на наявність інфекційного процесу в організмі зумовлює системні та локальні зміни хоріона, а надалі й плаценти [19].

У підгрупі ІБ виявили статистично вірогідне підвищення системного рівня IL-6, що є провідним маркером активації запалення під час вагітності та збільшення рівня IL-8 в ІА та ІБ підгрупах у 1,8 та 1,9 раза відповідно порівняно з контролем. В обох підгрупах спостерігали достовірне підвищення рівня TNF- α порівняно з контрольною групою. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції його рівень в 1,5 раза вищий, а в підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції рівень TNF- α підвищився в 2,4 раза.

Як відомо, під час фізіологічного перебігу вагітності в організмі визначають відносну імуносупресію, що виявляється на рівні цитокинового балансу домінуванням протизапального IL-10. Він забезпечує локальну імуносупресію шляхом обмеження активності нормальних кілерів, макрофагів, експресії рецепторів стероїдних гормонів. У результаті аналізу рівня IL-10 у сироватці крові виявили, що його зменшення було вірогідним в основній групі вагітних порівняно з контролем (в 1,3 раза менше в ІА, в 1,7 раза – в ІБ підгрупі). Зменшення концентрації IL-10 свідчить про порушення цитокинового балансу в бік прозапальних реакцій на місцевому та загальному рівнях. Це також може стати підґрунтям для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень у групі вагітних із ХОЗЛ.

Таблиця 1. Рівень маркерів запалення у вагітних із ХОЗЛ різних ступенів тяжкості, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контроль, n = 27	ІА підгрупа, n = 43	ІБ підгрупа, n = 34
IL-1 β , пг/мл	3,21 \pm 0,29	5,78 \pm 0,44*	6,92 \pm 0,41*
IL-6, пг/мл	5,85 \pm 0,21	8,76 \pm 0,33*	10,96 \pm 0,37*
IL-8, пг/мл	4,97 \pm 0,22	7,11 \pm 0,39*	9,86 \pm 0,21*
IL-10, пг/мл	16,88 \pm 0,29	12,93 \pm 0,32*	9,57 \pm 0,38*
TNF- α , пг/мл	2,76 \pm 0,12	4,37 \pm 0,23	6,65 \pm 0,27*

*: різниця достовірна порівняно з показниками контрольної групи, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2. Частота акушерських і перинатальних ускладнень у групах вагітних із ХОЗЛ (абс., %)

Показник	ІА підгрупа, n = 43		ІБ підгрупа, n = 34		Контрольна група, n = 27	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дисфункція плаценти	22	51,1	24	70,5	7	25,9
Синдром затримки росту плода	5	11,6	8	23,5	–	–
Дистрес плода під час вагітності	1	2,3	3	8,8	–	–
Анемія	18	41,9	22	64,7	3	11,1
Преєклампсія	4	9,3	7	20,5	–	–
Загроза передчасних пологів	6	13,9	9	26,4	1	3,7
Передчасні пологи	4	9,3	7	17,6	2	7,4
Передчасний розрив навколлопідних оболонок	3	6,9	4	11,7	1	3,7

Вивчення результатів рівня медіаторів запалення у вагітних із ХОЗЛ показало достовірні зсуви в регуляції цитокинового профілю в усіх підгрупах. Це свідчить про зниження клітинного імунітету та початок запальної реакції на системному рівні. Виявлені порушення рівня цитокинів прямо пропорційно корелювали зі ступенем бронхообструкції. Так, в основній групі вагітних із ХОЗЛ визначили вірогідний зворотний зв'язок сильної та середньої сили між ступенем бронхообструкції та рівнем IL-1 β : в ІА підгрупі з легким ступенем бронхообструкції (ОФВ₁ \geq 80 %) $r = -0,81$ ($p < 0,05$), в ІБ підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції (ОФВ₁ 50–79 %) $r = -0,67$ ($p < 0,05$) (рис. 1).

Визначили, що в обстежених із ХОЗЛ є достовірний цільний зворотний кореляційний зв'язок між ступенем бронхообструкції та показником IL-6: в ІА підгрупі (ОФВ₁ \geq 80 %) $r = -0,88$ ($p < 0,05$), в ІБ – (ОФВ₁ 50–79 %) $r = -0,78$ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Кореляційний аналіз показав, що підвищення ступеня бронхообструкції у вагітних супроводжувалося прямопропорційним підвищенням рівня IL-10: в підгрупі жінок із легким ступенем бронхообструкції (ОФВ₁ \geq 80 %) $r = 0,80$ ($p < 0,05$), у групі жінок із помірним ступенем бронхообструкції (ОФВ₁ 50–79 %) $r_s = 0,86$ (рис. 3).

Проаналізували акушерські та перинатальні ускладнення в основній групі вагітних із ХОЗЛ (табл. 2), визначили збільшення частоти анемії на 41,9 % в ІА та на 64,7 % в ІБ підгрупі; це в 3,7 та 5,8 раза відповідно більше, ніж у контролі. Найчастіша патологія з-поміж акушерських ускладнень – дисфункція плаценти, яку діагностували в 51,1 % обстежених в ІА підгрупі та 70,5 % жінок з ІБ підгрупи, а в контролі – 25,9 % випадків (в 1,9 і 2,7 раза відповідно частіше порівняно з контролем). Очевидно, при плацентарній дисфункції в результаті порушення кровообігу в системі мати – плацента – плід виникають незворотні морфологічні

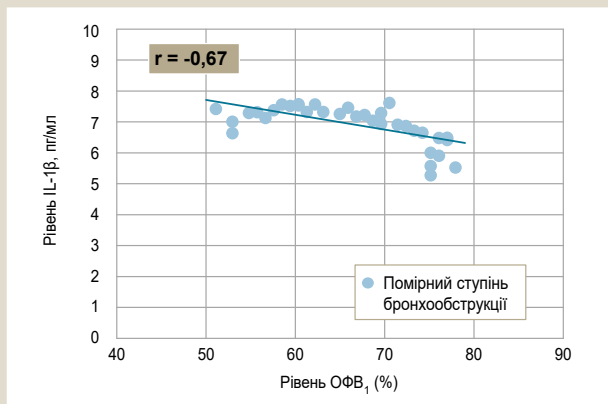
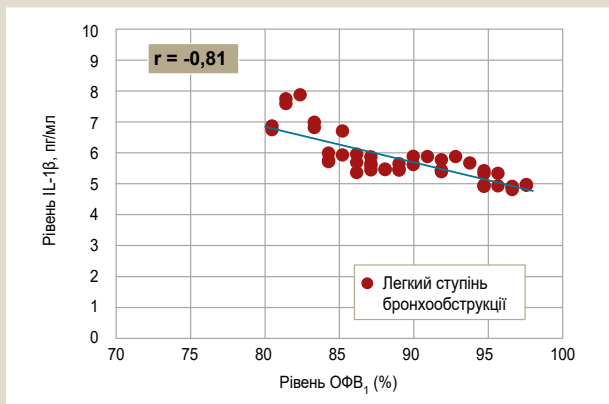


Рис. 1. Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем бронхообструкції та показником IL-1β у вагітних із ХОЗЛ.

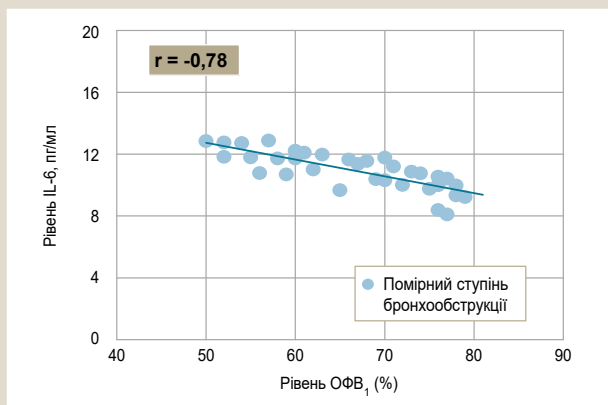
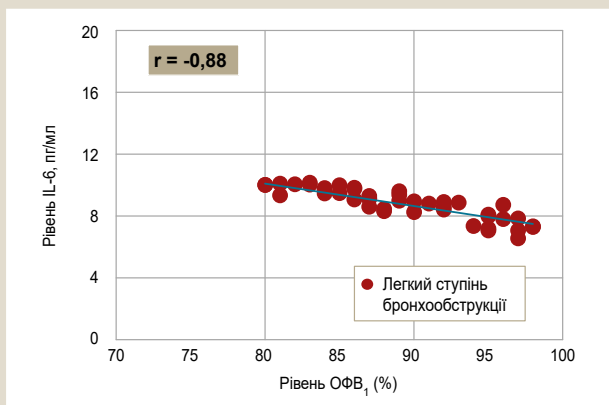


Рис. 2. Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем бронхообструкції та показником IL-6 у вагітних із ХОЗЛ.

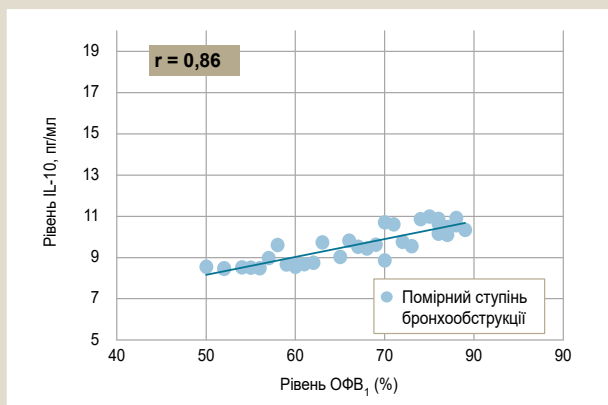
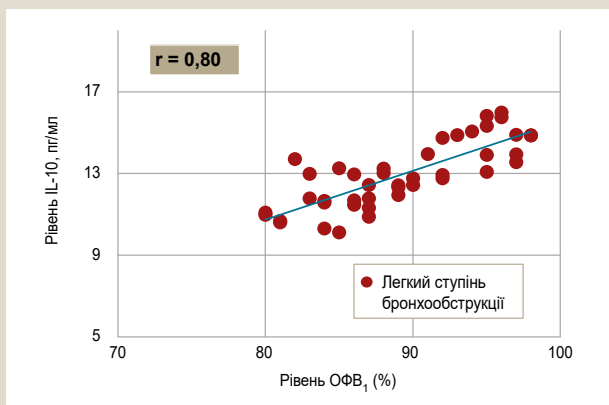


Рис. 3. Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем бронхообструкції та показником IL-10 у вагітних із ХОЗЛ.

зміни в плацентарній тканині, що негативно впливають на виникнення та зростання плода, зменшується обмін поживних речовин і кисню між матір'ю та плодом. Внаслідок цього в основній групі діагностували синдром затримки росту плода (11,6 % в ІА та 23,5 % у ІБ підгрупі), а в контрольній групі здорових вагітних цю патологію не зафіксували. В основній групі виявили випадки виникнення дистресу плода під час вагітності (2,3 % жінок із ІА та 8,8 % з ІБ підгрупи); у здорових вагітних таке ускладнення не діагностували.

В результаті хронічного гіпоксичного ураження у вагітних із ХОЗЛ дуже часто виявляли анемію. В ІА і

ІБ підгрупах анемію виявляли в 6,0 та 7,3 раза частіше порівняно з контрольною групою. У вагітних із помірним ступенем бронхообструкції у 2,2 раза частіше порівняно з жінками з підгрупи легкого ступеня бронхообструкції виникала преєклампсія (20,5 % проти 9,3 % випадків відповідно).

Зазначимо, що у вагітних із проявами ХОЗЛ зростає частота загрози передчасних пологів. Так, у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції загрозу передчасних пологів виявили в 9 (26,4 %) вагітних (у контролі – 3,7 %), з них у 7 (17,6 %) жінок вагітність завершилася передчасними пологами. У підгрупі з легким ступенем

бронхообструкції загроза передчасних пологів виникала у 6 (13,9 %) осіб, четверо (11,6 %) з них мали згодом передчасні пологи. В контрольній групі не зафіксували випадки передчасних пологів.

Під час пологів передчасний розрив навколоплідних оболонок відбувся у 3 (6,9 %) родиль з ІА підгрупи та 4 (11,7 %) жінок з ІБ підгрупи, а в групі вагітних без захворювань дихальних шляхів лише у однієї (3,7 %) пацієнтки виявили це ускладнення.

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

Обговорення

Аналіз показників цитокинового профілю у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень на стадії легкої та помірної бронхообструкції показав характерне достовірне збільшення рівня прозапальних цитокинів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) та одночасне зниження рівня протизапального IL-10 ($p \leq 0,05$). Порушення регуляції запальної реакції при ХОЗЛ у вагітних стало підґрунтям для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. Ці дані збігаються з результатами дослідження Н. Я. Скрипченко та співавт. [20], які встановили: у жінок із невиношуванням вагітності відбувається вірогідне підвищення вмісту прозапальних цитокинів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) у сироватці крові, а також зниження протизапального IL-10 і в сироватці крові, і в слизі каналу шийки матки. Одним із патофізіологічних механізмів, що зумовлюють виникнення цих ускладнень вагітності, може бути інфікування плаценти з ураженого легеневого вогнища та наступне інфікування плода. Цей патологічний процес може відбуватися через умбілікальну вену чи аспірацію уражених навколоплідних вод [21].

Ми встановили, що збільшення ступеня бронхообструкції також асоціюється з більшою частотою виявлення таких ускладнень вагітності та пологів, як анемія (41,9 % в ІА підгрупі, 64,7 % в ІБ підгрупі проти 11,1 % у контрольній), загроза передчасних пологів (41,9 % в ІА підгрупі, 64,7 % в ІБ підгрупі проти 11,1 % в контрольній), прееклампсія (9,3 % в ІА підгрупі; 20,5 % в ІБ підгрупі, а в контрольній групі випадки прееклампсії не зафіксовані), дисфункція плаценти (51,1 % в ІА підгрупі, 70,5 % в ІБ підгрупі проти 25,9 % у контрольній), синдром затримки росту плода (11,6 % в ІА підгрупі, 23,5 % в ІБ підгрупі, в контрольній групі не виявлено), передчасні пологи (9,3 % в ІА підгрупі, 17,6 % в ІБ підгрупі проти 7,4 % у контрольній), передчасний розрив навколоплідних оболонок під час пологів (6,9 % в ІА підгрупі, 11,7 % в ІБ підгрупі проти 3,7 % у контрольній), дистрес плода (2,3 % в ІА підгрупі, 8,8 % в ІБ підгрупі, не зафіксовано в контрольній групі). Підґрунтям для виникнення цих ускладнень є хронічна гіпоксія та запальний процес, що виявляли не лише за дисбалансом інтерлейкінів (збільшення рівнів IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α та зниження рівня IL-10 в підгрупі з легким (I) і помірним (II) ступенем бронхообструкції), але й встановили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ОФВ₁ та рівнем IL-1 β ($r_1 = -0,81$; $r_{II} = -0,67$, $p < 0,01$), ОФВ₁ та IL-6 ($r_1 = -0,88$; $r_{II} = -0,78$, $p < 0,01$), прямий кореляційний зв'язок – між ОФВ₁ та IL-10 ($r_1 = 0,80$; $r_{II} = 0,86$, $p < 0,01$).

Отже, ХОЗЛ у вагітних характеризується системними порушеннями цитокинового балансу та супроводжується достовірним збільшенням частоти акушерських і перинатальних ускладнень, частота яких залежить від ступеня бронхообструкції. Це зумовлює необхідність розроблення патогенетично обґрунтованої програми лікування таких вагітних.

Висновки

1. У вагітних із ХОЗЛ визначили прямопропорційне ступеню бронхообструкції зростання рівня прозапальних цитокинів IL-1 β ($r_1 = -0,81$, $r_{II} = -0,67$), IL-6 ($r_1 = -0,88$, $r_{II} = -0,78$), IL-8, TNF- α , обернено пропорційний зв'язок – для протизапального IL-10 ($r_1 = 0,80$, $r_{II} = 0,86$). Це може бути раннім прогностичним критерієм виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

2. Збільшення ступеня бронхообструкції асоціюється з більшою частотою таких ускладнень вагітності та пологів, як анемія (в 3,1 раза), загроза передчасних пологів (у 9 разів), прееклампсія (в 7 разів), дисфункція плаценти (в 3,4 раза), синдром затримки росту плода (у 8 разів), передчасні пологи (в 3,5 раза), передчасний розрив навколоплідних оболонок під час пологів (у 4 рази) та дистрес плода (втричі).

3. У результаті кореляційного аналізу встановили: підґрунтям для виникнення названих ускладнень є хронічна гіпоксія та запальний процес, що виявляли не лише за дисбалансом інтерлейкінів (збільшення рівнів IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α та зниження рівня IL-10), але й встановили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ОФВ₁ та рівнем IL-1 β ($r_1 = -0,81$, $r_{II} = -0,67$, $p < 0,01$), ОФВ₁ та IL-6 ($r_1 = -0,88$, $r_{II} = -0,78$, $p < 0,01$), прямий кореляційний зв'язок – між ОФВ₁ та IL-10 ($r_1 = 0,80$, $r_{II} = 0,86$, $p < 0,01$).

Перспективи подальших наукових досліджень.

Результати дослідження обґрунтовують необхідність розроблення для вагітних із ХОЗЛ індивідуальних програм прогнозування та лікування акушерських і перинатальних ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 14.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 20.10.2022

Відомості про авторів:

Геряк С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-7894-1009](https://orcid.org/0000-0002-7894-1009)

Олексак О. І., асистент каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0001-9767-2695](https://orcid.org/0000-0001-9767-2695)

Information about the authors:

Heriak S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. Oleksiak O. I., MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Список літератури

- [1] Jenkins C. Differences between men and women with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2021. Vol. 42, Iss. 3. P. 443-456. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.06.001>
- [2] 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*. 2017. Vol. 5, Iss. 9. P. 691-706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
- [3] Asthma in pregnancy-immunological changes and clinical management / L. Tamási et al. *Respiratory medicine*. 2011. Vol. 105, Iss. 2. P. 159-164. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.006>
- [4] Orru H., Ebi K. L., Forsberg B. The interplay of climate change and air pollution on health. *Current environmental health reports*. 2017. Vol. 4, Iss. 4. P. 504-513. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0168-6>
- [5] Rodriguez M. E. S., Silveyra P. Air Pollution Exposure as a Relevant Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Male and Female Patients. *EMJ*. 2022. <https://doi.org/10.33590/emj/21-00228>
- [6] Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss / S. Ali et al. *International Immunopharmacology* 2021. Vol. 90. P. 107118. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107118>
- [7] Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / N. Obling, V. Backer, J. R. Hurst, U. Boddter. *Respiratory Medicine*. 2022. Vol. 195. P. 106774. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106774>
- [8] Mor G., Kwon J. Y. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015. Vol. 213, Iss. 4. P. 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.039>
- [9] Severity of COPD and its relationship with IL-10 / B. S. A. Silva et al. *Cytokine*. 2018. Vol. 106. P. 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2017.10.018>
- [10] 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 / A. X. Huang, L. W. Lu, W. J. Liu, M. Huang. *Medical science monitor*. 2016. Vol. 22. P. 2800-2808. <https://doi.org/10.12659/MSM.896458>
- [11] Macnab W. R. Functions of the placenta. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2022. Vol. 23, Iss. 6. P. 344-346. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.03.003>
- [12] Žák P., Souček M. Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes. *Physiological research*. 2019. Vol. 68, Iss. 3. P. 395-408. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934002>
- [13] Azizieh F. Y., Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2017. Vol. 44, Iss. 2. P. 252-258. <https://doi.org/10.12891/ceog3456.2017>
- [14] Gupta N., Malhotra N., Ish P. GOLD 2021 guidelines for COPD – what's new and why. *Advances in respiratory medicine*. 2021. Vol. 89, Iss. 3. P. 344-346. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2021.0015>
- [15] Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes / H. K. Reddel et al. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021. Vol. 10, Iss. 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.001>
- [16] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі : Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
- [17] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень : Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13>
- [18] Зайков С. В., Гришило А. П., Гришило П. В. Бронхообструктивний синдром і можливості його ефективного корекції. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 4. С. 25-30.
- [19] Khong Y. T. Pathology of early pregnancy loss. *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. Springer International Publishing, 2015. Vol. 7. P. 165-181. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-19207-9_7
- [20] Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності / Н. Я. Скрипченко, Т. М. Мазур, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко. *Здоров'я жінки*. 2019. № 4. С. 59-63.
- [21] Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study / Y. H. Chen. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012. Vol. 207. P. 288-e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.023>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
- [3] Tamási, L., Horváth, I., Bohács, A., Müller, V., Losonczy, G., & Schatz, M. (2011). Asthma in pregnancy-immunological changes and clinical management. *Respiratory medicine*, 105(2), 159-164. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.006>
- [4] Orru, H., Ebi, K. L., & Forsberg, B. (2017). The interplay of climate change and air pollution on health. *Current environmental health reports*, 4(4), 504-513. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0168-6>
- [5] Rodriguez, M. E. S., & Silveyra, P. (2022). Editor's Pick: Air Pollution Exposure as a Relevant Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Male and Female Patients. *EMJ*. <https://doi.org/10.33590/emj/21-00228>
- [6] Ali, S., Majid, S., Ali, M. N., Taing, S., Rehman, M. U., & Arafah, A. (2021). Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss. *International Immunopharmacology*, 90, 107118. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107118>
- [7] Obling, N., Backer, V., Hurst, J. R., & Boddter, U. (2022). Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiratory Medicine*, 195, 106774. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106774>
- [8] Mor, G., & Kwon, J. Y. (2015). Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4), S131-S137. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.039>
- [9] Silva, B. S. A., Lira, F. S., Ramos, D., Uzeloto, J. S., Rossi, F. E., Freire, A. P. C. F., Silva, R. N., Trevisan, I. B., Gobbo, L. A., & Ramos, E. M. C. (2018). Severity of COPD and its relationship with IL-10. *Cytokine*, 106, 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2017.10.018>
- [10] Huang, A. X., Lu, L. W., Liu, W. J., & Huang, M. (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*, 22, 2800-2808. <https://doi.org/10.12659/msm.896458>
- [11] Macnab, W. R. (2022). Functions of the placenta. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 23(6), 344-346. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.03.003>
- [12] Žák, P., & Souček, M. (2019). Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes. *Physiological research*, 68(3), 395-408. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934002>
- [13] Azizieh, F. Y., & Raghupathy, R. (2017). IL-10 and pregnancy complications. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 44(2), 252-258. <https://doi.org/10.12891/ceog3456.2017>
- [14] Gupta, N., Malhotra, N., & Ish, P. (2021). GOLD 2021 guidelines for COPD – what's new and why. *Advances in respiratory medicine*, 89(3), 344-346. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2021.0015>
- [15] Reddel, H. K., Bacharier, L. B., Bateman, E. D., Brightling, C. E., Bruselle, G. G., Buhl, R., Cruz, A. A., Duijts, L., Drazen, J. M., FitzGerald, J. M., Fleming, L. J., Inoue, H., Ko, F. W., Krishnan, J. A., Levy, M. L., Lin, J., Mortimer, K., Pitrez, P. M., Sheikh, A., Yorgancıoğlu, A. A., ... Boulet, L. P. (2022). Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10(1S), S1-S18. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.001>
- [16] Ministry of Health of Ukraine. (2013, October 8). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry bronkhialnii astmi*. Nakaz MOZ Ukrainy vid 08.10.2013 No. 868 [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for bronchial asthma (No. 868)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
- [17] Ministry of Health of Ukraine. (2013, June 27). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoruvanni lehen*. Nakaz MOZ Ukrainy vid 27.06.2013 No. 555 [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for chronic obstructive pulmonary disease (No. 555)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13>
- [18] Zaikov, S. V., Grishylo, A. P., & Grishylo, P. V. (2014). Bronkhoobstruktyvnyi syndrom i mozhyvosti yoho efektyvnoi korektsii [Bronchial obstruction syndrome and options for its effective correction]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 4(4), 25-30. [in Ukrainian].
- [19] Khong, T. Y. (2015). Pathology of early pregnancy loss. In T. Y. Khong, & R. D. G. Malcomson (Eds.), *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19207-9_7
- [20] Skrypchenko, N., Mazur, T., Vorobiyova, I., & Tkachenko, V. (2019). Otsynuvannya tsytokinovoho statusu zhinok z nevynoshuvanniam khvoroby [Evaluation of the cytokin status of women with miscarriage]. *Zdorove zhenshchyny*, 4(4), 59-63. [in Ukrainian].
- [21] Chen, Y. H., Keller, J., Wang, I. T., Lin, C. C., & Lin, H. C. (2012). Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(4), 288-e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.023>

References

- [1] Jenkins, C. (2021). Differences between men and women with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*, 42(3), 443-456. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.06.001>
- [2] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. (2017). Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years,