АНОТАЦІЯ

*Білий Є. Є.* Прогнозування плацентарної дисфункції у жінок з хронічною респіраторною патологією. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров’я» за спеціальністю 222 «Медицина». - Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Порушення у фетоплацентарному комплексі вагітних із хронічними респіраторними захворюваннями (ХРП) - одна з найактуальніших проблем сучасного акушерства у медичному, економічному та соціальному аспектах. Респіраторні хвороби в контексті порушень у фетоплацентарному комплексі (ФПК) можуть бути коморбідним процесом, фоновим щодо патології вагітності, або преморбідним станом, який сприяє розвитку плацентарної дисфункції (ПД) або навіть ініціює її; морфофізіологічні зміни, характерні для вагітності, також впливають на стан респіраторної системи, модеруючи перебіг бронхообструктивної патології. Наявність у жінки захворювань дихальної системи, вплив засобів її лікування та особливості перебігу і медичного супроводу вагітності в цих умовах відбиваються на стані як самої жінки, так і плода, та надалі - на фізичному й нервово-психічному розвитку дитини.

Дисертаційне дослідження присвяченооптимізації прогнозування плацентарної дисфункції у вагітних із хронічною респіраторною патологією для попередження розвитку перинатальних ускладнень.

За дизайном це було проспективне когортне контрольоване дослідження клінічних, ультразвукових, допплерометричних, патоморфологічних змін у фетоплацентарному комплексі вагітних із ХРП, вивчення факторів ангіогенезу - судино-ендотеліального фактора росту (VEGF), ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), ендотеліну-1 (ЕТ-1) і розробки критеріального прогностичного комплексу за результатами обстеження 122 вагітних, з них - 63 вагітних із найбільш розповсюдженими ХРП (бронхіальна астма, хронічний бронхіт), які склали основну групу, та 27 вагітних із плацентарною дисфункцією (група порівняння). Розподіл на клінічні групи здійснено так: першу клінічну групу склали 34 (27,9 %) пацієнтки з БА І–ІІ ступеня, відповідно інтермітуюча й легка персистуюча БА. До другої клінічної групи увійшли 29 (23,8 %) вагітних із хронічним бронхітом. До третьої групи було віднесено 27 (22,1 %) вагітних із плацентарною дисфункцією без супутньої респіраторної патології. Контрольну групу склали 32 (26,2 %) вагітних, які не мали акушерської та екстрагенітальної патології.

На основі системного підходу визначено особливості перебігу вагітності та пологів у жінок, хворих на респіраторну патологію (бронхіальну астму, хронічний бронхіт) шляхом оцінки біофізичного профілю, кардіотокографії, ультразвукових та допплерометричних змін кровотоку фетоплацентарного комплексу, сироваткового вмісту факторів ангіогенезу (VEGF, eNOS, ЕТ-1), морфофункціонального дослідження плацентарної системи, оцінювання стану новонародженого. Усі клініко–лабораторні та інструментальні дослідження проведено стандартними методами з використанням функціональних, ультразвукових, імуноферментних, гістологічних методів дослідження. Застосовано відповідні методи логіко-статистичного аналізу з пороговим значенням р-рівня 0,05.

У результаті проведення дослідження в обстежених групах були отримані такі результати.

У вагітних із БА при оцінці гемодинамічних показників у порівнянні з іншими групами було встановлено достовірне превалювання частоти серцевих скорочень (ЧСС), підвищення пульсового артеріального тиску (ПАТ), що може свідчити про компенсаторні зміни при вагітності, які можуть бути передумовою для дефіциту кисню, появи і зростання задишки, що матиме негативний вплив на стан плацентарного комплексу. В 11 вагітних із БА (32,4 %) розвилося ускладнення перебігу вагітності приєднанням ПД, у цих вагітних відзначалися найвищі показники ПАТ. При проведенні допплерометрії привертали увагу зміни показників РІ в СМА, які були найвищими та становили (1,9 [1,7; 2,0]). Під час оцінки антропометричних показників у новонароджених найбільша маса визначена в новонароджених від вагітних із БА: 3455,0 [3070,0; 3720,0] г, р < 0,01. При аналізі факторів ангіогенезу у вагітних із БА було визначено кількісне превалювання ЕТ-1 9,0 [8,0; 10,2] пг/мл, підвищення показника eNOS - 91,2 [90,0; 94,0] пг/мл та підвищення концентрації VEGF 579,2 [539,2; 596,3] пг/мл (р < 0,01). Варто зауважити, що концентрації ЕТ-1 та eNOS у вагітних із БА та ПД була значно вищою, порівняно з вагітними із БА без ПД: відповідно 9,8 [8,8; 12,0] пг/мл та 8,8 [7,1; 9,4] пг/мл (р = 0,04) й 92,4 [91,0; 93,3] пг/мл та 88,2 [85,0; 90,4] пг/мл (р < 0,01). Отримані дані вказують на компенсаторні можливості судинного компоненту плаценти під час вагітності, які виникли внаслідок негативної дії супутньої хронічної респіраторної патології - бронхіальної астми.

У вагітних із хронічним бронхітом (ХБ) серед гемодинамічних параметрів простежувалися найнижчі показники діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Найчастіше серед ХРП зустрічалися ускладнення вагітності ПД (24,1 %), р < 0,01. За даними УЗД, амніотичний індекс (АІ) кількісно превалював у вагітних із ХБ (13,1 [11,0; 14,1] бали). Під час допплерометрії ФПК відзначалися найнижчі показники PI в АП у вагітних із ХБ (0,7 [0,6; 0,8]). При обстеженні показників ангіогенезу отримали достовірне (р < 0,01) кількісне превалювання медіанних рівнів ЕТ-1 та eNOS у вагітних із ХБ: відповідно ЕТ-1 - 6,9 [5,5; 7,4] пг/мл та eNOS - 90,4 [84,5; 93,2] пг/мл. Водночас концентрація ЕТ-1 була значно вищою у вагітних із ХБ та ПД (7,2 [7,0; 8,6] пг/мл), ніж у вагітних із ХБ (5,7 [5,3; 7,3] пг/мл), р = 0,01. Отримані дані вказують на важливий взаємозв’язок і залежність факторів ангіогенезу та розвитку плацентарної дисфункції у вагітних із хронічним бронхітом.

У вагітних із ПД відмічався найменший гестаційний набір серед усіх груп (р < 0,01), (6,0 [2,0; 13,0] кг). Серед гемодинамічних показників у вагітних із ПД виявлено найменшу ЧСС 73,0 [69,0; 75,0] уд/хв та найбільший медіанний ДАТ (80,0 [76,0; 86,0] мм рт. ст.). При оцінці показників антропометрії новонароджених від вагітних із ПД виявлено найменші показники росту та найменша вага, відповідно 47,0 [44,0; 49,0] см, р < 0,01 та 2380 [1910,0; 2855,0] г. Саме у вагітних із ПД спостерігалося значно частіше ускладнення перебігу вагітності розвитком прееклампсії відносно вагітних інших груп: 14,8 %. Лише у вагітних із ПД було зареєстровано 7,4 % вагінальних кровотеч (р = 0,07). При оцінці стану ФПК методом допплерометрії в порівнянні з іншими групами привертали увагу PI в артерії пуповини та S/D співвідношення, ці показники були найвищими серед усіх груп (р < 0,01) PI (1,0 [0,9; 1,3]), та S/D відповідно (2,9 [2,5; 3,6]), водночас ПІ в СМА достовірно (р < 0,01) був найнижчий у вагітних із ПД (1,5 [1,3; 1,8]). Серед факторів ангіогенезу найнижча концентрація ЕТ-1 була визначена серед вагітних із ПД: 2,0 [1,2; 3,0] пг/мл, що вказує на недостатній розвиток судин та їх функційну недостатність.

Враховуючи отримані показники групи вагітних із ПД та зіставляючи їх у динаміці з показниками інших груп, простежуємо, що у вагітних із ХРП, які мали ускладнення перебігу вагітності розвитком ПД, перебіг вагітності та стан новонародженого (антропометричні показники та оцінка за шкалою Апгар) була вища за рахунок явища саме стану хронічної гіпоксії, обумовленої хронічною патологією, та мобілізації пристосувальних механізмів організму, зокрема обміну кисню, оскільки їх основне захворювання БА чи ХБ - хронічна патологія дихальної системи. Відповідно до отриманих даних щодо групи вагітних із ПД, де порушення розвивалися у процесі теперішньої вагітності, можна побачити, що саме у вагітних із ПД були більш низькі показники факторів ангіогенезу (eNOS, ET-1, VEGF). Отже, більш високі показники факторів ангіогенезу можливо асоціювати з хронічним стійким порушенням судинного компоненту та компенсаторними механізмами вагітної жінки.

У плацентах від жінок із БА спостерігалися патологічні зміни, що свідчать про порушення обміну між тканинами матері і плода, зокрема потовщення фетоплацентарного бар'єра, яке не супроводжувалося активацією капіляроґенезу, і ймовірно, свідчить про дизрегуляцію компенсаторно-пристосувальних механізмів.

Характерною ознакою для хронічних обструктивних захворювань було порушення дозрівання хоріонального дерева за типом гальмування, що проявлялося зниженням кількості зрілих ворсинок до 38,0 % відповідно. Були виявлені такі загальні риси: потовщення плацентарного бар’єра, посилення відкладання інтервільозного фібриноїду в 1,6 разів і виникнення явищ розширення судин.

У свою чергу, дослідження плацент жінок із плацентарною дисфункцією без легеневої патології виявило розлади кровообігу, дистрофічні, а також компенсаторні процеси. Порушення дозрівання ворсинок плаценти супроводжувалося набряком трофобласту та потовщенням шару фібриноїду в 50,0 %.

Проведено оцінку характеру та сили кореляційних зв’язків між досліджуваними показниками в кожній із клінічних груп та здійснено їх порівняльний аналіз. Запропоновано наукове обґрунтування та здійснено апробацію критеріального прогностичного комплексу оцінки перебігу вагітності, пологів у жінок, хворих на ХРП.

За допомогою логістичного регресійного анамнезу визначено асоціації досліджених показників між собою і з розвитком плацентарної дисфункції у вагітних із хронічною респіраторною патологією. В результаті проведеного дослідження до прогностичної моделі було включено показники функції зовнішнього дихання (ОФВ1, ПОШ), фізикальні (САТ та ДАТ), термін гестації, показники УЗД фетоплацентарного комплексу (амніотичний індекс, PI в АП, S/D та ПІ в СМА) та біохімічні маркери васкулогенезу (ET-1, eNOS та VEGF). Дослідження, на додаток до стандартних показників, також сироваткової концентрації VEGF, eNOS та ЕТ-1 дозволяє визначити прогноз розвитку плацентарної дисфункції з метою формування груп ризику і, таким чином, попередження імовірних ускладнень у вагітних із респіраторною патологією.

Ґрунтуючись на даних біноміального регресійного аналізу, розроблено регресійну математичну модель із метою прогнозування розвитку плацентарної дисфункції, використовуючи клініко-анамнестичні, фізикальні та біохімічні показники. Чутливість розробленого методу склала 83,33 %; специфічність - 95,56 %. Прогностична цінність позитивного результату - 88,24 %. Прогностична цінність негативного результату - 93,48 %.

Запропоновано оптимальні рекомендації, спрямовані на профілактику ускладнень плацентарної дисфункції шляхом застосування розробленого критеріального прогностичного комплексу, який включає, крім загальноприйнятого обстеження вагітних, характеристику кровотоку в фетоплацентарному комплексі, стан дихальної системи, дані сироваткової концентрації судиноендотеліального фактора росту, ендотеліальної синтази оксиду азоту, ендотелін-1, термін гестації, що дозволяє індивідульно підходити до прогнозування плацентарної дисфункції в кожної вагітної з хронічними респіраторними захворюваннями.

*Ключові слова:* плацентарна дисфункція, бронхіальна астма, хронічний бронхіт, фактори ангіогенезу, прогнозування.

ANNOTATION

*Bilyi Y. Y.* Placental dysfunction prognosis in women with chronic respiratory pathology. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care" in specialty 222 "Medicine". - Kharkiv National Medical University MOH of Ukraine, Kharkiv, 2021.

Disorders in the fetoplacental complex of pregnant women with chronic respiratory diseases (CRD) is one of the actual problems of modern obstetrics in medical, economic and social aspects. Respiratory diseases in the context of disorders of the fetoplacental complex (FPC) may be a comorbid process, a background to the pathology of pregnancy, or a premorbid condition that contributes to the development of placental dysfunction (PD) or even initiates it; morphophysiological changes characteristic of pregnancy also affect the state of the respiratory system, moderating the course of bronchoobstructive pathology. The presence of respiratory diseases in women, the impact of its treatment and features of the course and medical support of pregnancy in these conditions affect the condition of both the woman and the fetus, and in the future - the physical and neuropsychological development of the child.

The dissertation is devoted to optimizing the prognosis of placental dysfunction in pregnant women with chronic respiratory pathology to prevent the development of perinatal complications.

By design, it was a prospective cohort controlled study of clinical, ultrasound, Doppler, pathomorphological changes in the fetoplacental complex of pregnant women with CRD; the study of angiogenesis factors - vascular-endothelial growth factor (VEGF), endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) and development of a criterion prognostic complex based on the results of examination of 122 pregnant women, including 63 pregnant women with the most common CRD (bronchial asthma, chronic bronchitis), who formed the main group and 27 pregnant women with placental dysfunction (comparison group). The division into clinical groups is presented as follows: the first clinical group consisted of 34 (27.9 %) patients with asthma of I-II degree, respectively, intermittent and mild persistent asthma. The second clinical group included 29 (23.8 %) pregnant women with chronic bronchitis. The third group included 27 (22.1 %) pregnant women with placental dysfunction without concomitant respiratory pathology. The control group consisted of 32 (26.2 %) pregnant women who did not have obstetric and extragenital pathology.

Based on a systematic approach, the features of pregnancy and childbirth in women with respiratory pathology (bronchial asthma, chronic bronchitis) were determined by assessing the biophysical profile, cardiotocography, ultrasound and Doppler changes in blood flow of the fetoplacental complex, serum angiogenesis factors (VEGF, eNOS, ET-1), morphofunctional examination of the placental system, assessment of the newborn. All clinical-laboratory and instrumental examinations were performed by standard methods using functional, ultrasound, enzyme-linked immunosorbent assays, histological methods. Appropriate methods of logical-statistical analysis with a threshold value of p-level of 0.05 were used.

As a result of the study in the surveyed groups, the following results were obtained.

In pregnant women with asthma in the assessment of hemodynamic parameters in comparison with other groups was found a significant prevalence of heart rate (HR), increased pulse blood pressure (PBP), which may indicate compensatory changes in pregnancy, which may be a prerequisite for oxygen deficiency, and increased shortness of breath, which will have a negative impact on the state of the placental complex. Eleven pregnant women with asthma (32.4 %) developed complications during pregnancy as PD, these pregnant women had the highest rates of PAP. When performing dopplerometry, changes in RI parameters in the SBA were observed, which were the highest and amounted to 1.9 [1.7; 2.0]. When assessing anthropometric parameters in newborns, the highest weight was determined in newborns from pregnant women with asthma: 3455.0 [3070.0; 3720.0] g, p < 0.01. In the analysis of angiogenesis factors in pregnant women with asthma there was determined the quantitative prevalence of ET-1 9.0 [8.0; 10.2] pg/ml, an increase in eNOS - 91.2 [90.0; 94.0] pg/ml and increase of concentration of VEGF 579.2 [539.2; 596.3] pg/ml (p < 0.01). It should be noted that the concentrations of ET-1 and eNOS in pregnant women with asthma and PD were significantly higher compared to pregnant women with asthma without PD: respectively 9.8 [8.8; 12.0] pg/ml and 8.8 [7.1; 9.4] pg/ml (p = 0.04) and 92.4 [91.0; 93.3] pg/ml and 88.2 [85.0; 90.4] pg/ml (p < 0.01). The obtained data indicate the compensatory capabilities of the vascular component of the placenta during pregnancy, which arose due to the negative effects of concomitant chronic respiratory pathology - bronchial asthma.

In pregnant women with chronic bronchitis (CB), the lowest indices of diastolic blood pressure (DBP) were observed. The most common complicationwas PD (24.1 %), p < 0.01. According to ultrasound, the amniotic index (AI) was quantitatively prevalent in pregnant women with CB (13.1 [11.0; 14.1] points). During Doppler of FPC, the lowest values of PI in AP were observed in pregnant women with CB (0.7 [0.6; 0.8]). When studying the indicators of angiogenesis, a significant (p < 0.01) quantitative prevalence of median levels of ET-1 and eNOS in pregnant women with HC was obtained: ET-1 - 6.9 [5.5; 7.4] ng/ml, eNOS - 90.4 [84.5; 93.2] pg/ml. At the same time, the concentration of ET-1 was significantly higher in pregnant women with CB and PD (7.2 [7.0; 8.6] pg/ml) than in pregnant women with CB [5.7 [5.3; 7.3] ng/ml), p = 0.01. The data indicate an important relationship and dependence between angiogenesis and placental dysfunction in pregnant women with chronic bronchitis.

In pregnant women with PD there was the lowest gestational weight gain among all groups (p <0.01), (6.0 [2.0; 13.0] kg). Among hemodynamic parameters in pregnant women with PD we revealed the lowest heart rate 73.0 [69.0; 75.0] BPM and the largest median DBP (80.0 [76.0; 86.0] mm Hg). When assessing the indicators of anthropometry of newborns from pregnant women with PD, the lowest growth rates and the lowest weight were observed, respectively 47.0 [44.0; 49.0] cm, p < 0.01 and 2380 [1910.0; 2855,0] g. It is in pregnant women with PD that complications of pregnancy with the development of preeclampsia were observed much more often compared to pregnant women of other groups: 14.8 %. Only in pregnant women with PD 7.4 % of vaginal bleeding was registered (p = 0.07). Assessing the state of FPC by Doppler in comparison with other groups drew attention to the PI in the umbilical artery and the S/D ratio. These indicators were the highest among all groups (p <0.01): PI - 1.0 [0.9; 1.3] and S/D - 2.9 [2.5; 3.6]; in addition, PI in MBA was significantly (p <0.01) lowest in pregnant women with PD: 1.5 [1,3; 1,8]). Among the factors of angiogenesis, the lowest concentration of ET-1 was determined among pregnant women with PD: 2.0 [1,2; 3.0] pg/ml, which indicates insufficient vascular development and their functional insufficiency.

Considering the obtained indicators of the group of pregnant women with PD and comparing them in dynamics with other groups, it can be noted that pregnant women with CRD who had complications during pregnancy as a development of PD, pregnancy and newborn status (anthropometric indicators and Apgar score) were higher due to the phenomenon of chronic hypoxia caused by chronic pathology and the mobilization of adaptive mechanisms of the body, in particular oxygen metabolism, as their main disease is asthma or chronic bronchitis - chronic pathology of the respiratory system. According to the data obtained on the group of pregnant women with PD, where disorders have developed recently - only during the current pregnancy, it can be seen that pregnant women with PD had lower angiogenesis factors (eNOS, ET-1, VEGF). Therefore, higher numbers of angiogenesis may be associated with chronic persistent vascular disorders and compensatory mechanisms of the pregnant woman.

In placentas from women with asthma, pathological changes were observed, indicating a violation of metabolism between tissues of the mother and fetus, in particular, thickening of the fetoplacental barrier, which was not accompanied by activation of capillarogenesis, may indicate dysregulation of compensatory-adaptive mechanisms.

A characteristic feature of chronic obstructive diseases was a violation of the maturation of the chorionic tree by type of inhibition, which was manifested by a decrease in the number of mature villi to 38 %, respectively. The following general features were found, including thickening of the placental barrier, 1.6-fold increase in intervillous fibrinoid deposition, and vasodilation.

In turn, the study of the placenta of women with placental dysfunction without pulmonary pathology revealed circulatory disorders, dystrophic and compensatory processes. Impaired maturation of placental villi was accompanied by trophoblast edema and thickening of the fibrinoid layer by 50 %.

The nature and strength of correlations between the studied indicators in each of the clinical groups were assessed and compared. The scientific substantiation is offered and the approbation of the criterion prognostic complex of an estimation of a course of pregnancy, childbirth at women with CRD is carried out.

With the help of logistic regression anamnesis, the associations of the studied indicators with each other and with the development of placental dysfunction in pregnant women with chronic respiratory pathology were determined. As a result of the study, the prognostic model included indicators of respiratory function (FEV1, PVV), physical (SBP and DBP), gestational age, ultrasound of the fetoplacental complex (amniotic index, PI in UA, S/D and PI in MBA) and biochemical markers of vasculogenesis (ET-1, eNOS and VEGF). The study, in addition to standard values, also serum concentrations of VEGF, eNOS and ET-1 allows to determine the prognosis of placental dysfunction in order to form risk groups and, thus, to prevent possible complications in pregnant women with respiratory pathology.

Based on the data of binomial regression analysis, a regression mathematical model was developed to predict the development of placental dysfunction, using clinical history, physical and biochemical parameters. The sensitivity of the developed method was 91.11 %; specificity - 93.33 %. Prognostic value of a positive result: 78.57 %. Prognostic value of a negative result: 85.71 %.

The optimal recommendations for the prevention of placental dysfunction by applying the developed criterion prognostic complex. It includes in addition to the generally accepted examination of pregnant women the characteristics of blood flow in the fetoplacental complex, the state of the respiratory system, serum concentrations of vascular endothelial growth factor 1, endothelin-1 and gestational age, which allows approaching individually to the prediction of placental dysfunction in each pregnant woman with chronic respiratory diseases.

*Key words*: placental dysfunction, bronchial asthma, chronic bronchitis, angiogenesis factors, prognosis.