

## АНОТАЦІЯ

*Лубковська О. А.* Стан фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія») – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню важливого наукового та практичного завдання, яке полягає у зниженні частоти перинатальної патології у жінок, які використовували різні методи контрацепції, на підставі вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, а також удосконалення діагностичних заходів і тактики ведення вагітності. Актуальність теми дослідження зумовлена, по-перше, високою частотою розвитку означеної патології, по-друге, сучасними особливостями планування сім'ї, які, хоч і зазнають постійного вдосконалення, все таки, продовжують виступати потенційним фактором ризику порушень у вказаному комплексі, по-третє, недостатньою ефективністю діагностичних підходів та лікувально-профілактичних заходів щодо вагітних, які мають в анамнезі використання різних методів контрацепції. У зв'язку із зазначеним, у дисертаційній роботі було поставлено і розв'язано ряд завдань: дослідити акушерські та перинатальні особливості перебігу вагітності у жінок, які використовували різні методи контрацепції; порівняти клінічний перебіг пологів та перинатальні наслідки розродження у вагітних з використанням в анамнезі різних методів контрацепції; проаналізувати на основі лабораторних досліджень функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції; оцінити вплив різних методів контрацепції на функціональний стан фетоплацентарного комплексу на підставі результатів інструментальних та патоморфологічного досліджень;

визначити найбільш оптимальний метод контрацепції, мінімізуючий частоту акушерської та перинатальної патології. У процесі дослідження отримано та обґрунтовано низку результатів і положень, які характеризуються науковою новизною. Зокрема, у дисертації висвітлено нові аспекти патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, які враховують наявність в анамнезі використання різних методів контрацепції, як-от: зниження у вагітних рівня фолієвої кислоти нижче норми у 6-8 тижнів супроводжується в подальшому виникненням загрозливого абортів та розвитком плацентарної дисфункції (ПД); порушення гормональної функції плаценти, а саме синтезу хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), прогестерону (Пг), вільного естріолу (Е3) і плацентарного лактогену (ПЛ), виявлені у різні терміни гестації, особливо у жінок із внутрішньоматковою контрацепцією (ВМК) в анамнезі, виступають преклінічним проявом ПД та ускладнень, пов'язаних з нею. Встановлено, що у жінок, які перед вагітністю використовували комбіновану оральну контрацепцію, до складу якої входили фолати (КОК+Ф), середні значення фолієвої кислоти та кількість вагітних з її рівнем нижче норми були істотно кращими, у порівнянні з вагітними, які застосовували ВМК та комбіновану оральну контрацепцію (КОК), тоді як у жінок із ВМК в анамнезі середні величини ХГЛ, Пг, Е3 і ПЛ у 6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів вагітності, у переважній більшості, були істотно гіршими, ніж у жінок, які приймали КОК або КОК+Ф. Відтак, результати дослідження дали науково обґрунтовану підставу визначити наявність ВМК в анамнезі фактором ризику порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, що проявляється передчасним дозріванням плаценти, гіпо- і гіперплазією плаценти, багатоводдям, маловоддям, затримкою росту плода (ЗРП), низьким і крайовим прикріпленням плаценти, більшою кількістю вагітних із порушенням у плодово-плацентарному кровотоці, а також більш вираженими, порівняно з тими, хто приймав КОК та КОК+Ф, дистрофічними змінами у плацентах. Також у дисертаційній роботі запропоновано та обґрунтовано удосконалення діагностичних заходів і тактики ведення

вагітності у жінок, які мають в анамнезі використання різних методів контрацепції, шляхом додаткового включення оцінки рівня фолієвої кислоти, із подальшою її корекцією у разі необхідності, та визначення найбільш інформативних ендокринологічних показників у їхній різній комбінації залежно від терміну гестації, що дає можливість преклінічно, особливо на ранніх термінах вагітності, визначити жінок групи ризику порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу та знизити частоту перинатальної патології у таких жінок. Завдяки отриманим результатам з'ясовано, що використання в анамнезі КОК+Ф є найбільш оптимальним методом контрацепції для жінок різних груп ризику, який дає змогу суттєво знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень, у порівнянні із застосуванням ВМК, а також попередити порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Практична значущість проведеного наукового дослідження і отриманих результатів полягає у з'ясуванні впливу використання жінками перед вагітністю різних методів контрацепції, причому, як на перебіг вагітності, пологів, так і на перинатальні наслідки розродження. Зокрема, виявлено високий рівень акушерських та перинатальних ускладнень серед жінок з ВМК в анамнезі. Крім того, показано, що прийом перед вагітністю КОК+Ф забезпечує у 6-8 тижнів істотно кращі показники щодо середніх значень фолієвої кислоти, у порівнянні із застосуванням ВМК і КОК. Кількість вагітних з її рівнем нижче норми є істотно меншою серед жінок, які приймали КОК+Ф. Середні показники ХГЛ, Пг, Е3 і ПЛ у 6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів вагітності є значно гіршими у переважній більшості жінок із ВМК в анамнезі проти осіб, які використовували КОК або КОК+Ф. Вказані результати дали можливість обґрунтувати необхідність, у цілях підвищення ефективності преклінічної діагностики, особливо на ранніх термінах гестації, порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу і тактики ведення вагітності, додаткового використання ендокринологічних показників, зокрема ХГЛ, Пг, Е3 та ПЛ як одних із найбільш інформативних, а також

визначення рівня фолієвої кислоти, особливо в I триместрі вагітності, у жінок, які використовували різні методи контрацепції. Також обґрунтовано, що з метою зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень, під час взяття вагітних на облік необхідно з'ясувати наявність в анамнезі методів контрацепції. Також тим, хто застосовував КОК і ВМК перед вагітністю необхідно проводити відповідну прегравідарну підготовку: призначення фолієвої кислоти за 2-3 місяці до виникнення вагітності й протягом I триместру, лікування хронічних запальних захворювань органів малого тазу і корекції мікробіоценозу статевих шляхів. Таким вагітним здійснювати більш ретельний нагляд під час вагітності та пологів. Впровадження удосконалених діагностичних заходів і тактики ведення вагітності виступило основою більш глибокого дослідження функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок, які використовували різні методи контрацепції, що забезпечило можливість зниження частоти акушерської та перинатальної патології у таких жінок і попередити порушення у функціонуванні вказаного комплексу, а також визначити КОК+Ф найбільш оптимальним методом контрацепції, який мінімізує такі порушення. Означені наукові та практичні результати, висвітлені в дисертації, отримано в процесі дослідження клінічного перебігу вагітності, пологів у 140 жінок, розподілених відповідним чином на групи, а саме на контрольну і тих, хто використовував КОК, КОК+Ф та ВМК, а також оцінки стану новонароджених. Воно засвідчило, що у жінок, в анамнезі яких було застосування ВМК, порівняно з особами, які приймали КОК та КОК+Ф, спостерігали більш високий рівень ускладнень, зокрема загрозового аборту (31,4% проти 11,4% і 0% відповідно), бактеріального вагінозу (17,1% проти 2,9% в обох групах), загрози передчасних пологів (28,6% проти 5,7% в обох групах), низького прикріплення плаценти (17,1% проти 2,9% та 0% відповідно), ПД (40% проти 17,1% і 2,9% відповідно), ЗРП (17,1% проти 2,9% та 0% відповідно). Під час здійснення порівняльної оцінки клінічного перебігу пологів було виявлено, що найбільш висока частота ускладнень

мала місце у жінок, які використовували перед вагітністю ВМК, на відміну від тих, хто застосовував КОК та КОК+Ф, а саме: передчасний розрив плодових оболонок (17,1% проти 0% і 2,9% відповідно), аномалії пологової діяльності (17,1% проти 2,9% в обох групах), дистрес плода (11,4% проти 2,9% та 0% відповідно), а також, як наслідок, кесаревого розтину (22,9% проти 5,7% і 2,9% відповідно). Аналіз результатів визначення стану новонароджених засвідчив, що їх кількість із задовільним станом при розродженні була меншою у жінок із ВМК в анамнезі, порівняно з КОК та КОК+Ф (82,9% проти 97,1% і 100% відповідно). Функціональний стан фетоплацентарного комплексу вивчали на основі оцінки рівня фолієвої кислоти та ендокринологічних показників (з різною комбінацією останніх у різні терміни гестації). Результати показали, що у жінок, які перед вагітністю використовували КОК+Ф, у 6-8 тижнів середні значення фолієвої кислоти і кількість вагітних з її рівнем нижче норми були значущо кращими, у порівнянні з жінками, які застосовували ВМК та КОК. Також було виявлено, що у жінок із ВМК в анамнезі середні величини ХГЛ, Пг, Е3 і ПЛ у 6-8, 18-22, 30-32 і 37-40 тижнів вагітності, у переважній більшості, були істотно гіршими, ніж у жінок, які використовували КОК або КОК+Ф. Це зумовило визнання наявності ВМК в анамнезі фактором ризику порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, про що свідчить висока питома вага вагітних із такими станами, як передчасне дозрівання плаценти, гіпо- і гіперплазія плаценти, багатоводдя, маловоддя, ЗРП, низьке та крайове прикріплення плаценти, а також більша кількість вагітних із порушенням у плодово-плацентарному кровотоці, ніж серед тих, хто приймав КОК та КОК+Ф. Усе зазначене також підтвердилося патоморфологічним дослідженням, яке показало, що плаценти жінок, які використовували ВМК, особливо, в яких була під час вагітності ПД, характеризувалися більш вираженими дистрофічними змінами, на відміну від більшості плацент породіль, які перед вагітністю застосовували КОК та КОК+Ф, де були незначні інволютивно-дистрофічні зміни. У результаті, у

дисертаційній роботі, на підставі вивчення функціонального стану фетоплацентарного комплексу, обґрунтовано, що використання в анамнезі КОК+Ф є найбільш оптимальним варіантом для жінок різних груп ризику, оскільки дає змогу суттєво знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень (у середньому відповідно на 17,1 та 11,2 в.п. у порівнянні із застосуванням ВМК), а також попередити порушення функціонального стану цього комплексу.

**Ключові слова:** фетоплацентарний комплекс, плацента, плацентарна дисфункція, методи контрацепції, комбінована оральна контрацепція, внутрішньоматкова контрацепція, комбінована оральна контрацепція, до складу якої входять фолати.

## ABSTRACT

Lubkovska O. A. The state of fetoplacental complex in women who used various methods of contraception. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the Degree of Philosophy Doctor in the Field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Science specialty «Obstetrics and Gynecology»). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation focuses on the solution to an important scientific and practical problem related to a reduction in the occurrence of perinatal pathology among women who are contraceptive users. The research is based on studying the functional condition of their fetoplacental complex. It also addresses the improved diagnostic measures and pregnancy care tactics. The research topic is relevant for a number of reasons. Firstly, the frequency of the perinatal pathology is still high. Secondly, although the modern features of family planning are being continuously improved, they remain a potential risk factor for the occurrence of the fetoplacental complex disorders. Furthermore, the efficacy of diagnostic approaches, therapeutic and prophylactic measures for pregnant women who have a history of using

various methods of contraception is insufficient. Given the aforementioned, a number of problem-solving objectives were set, including the investigation of obstetric and perinatal features of pregnancy in contraceptive users; the comparison of the clinical course of labour and the perinatal outcomes of delivery in the pregnant who had had a history of using various methods of contraception; the assessment of laboratory testing results so as to investigate the functional condition of fetoplacental complex in women who had used various contraceptives; the evaluation of the effect of various contraceptive methods on the functional condition of the fetoplacental complex based on the results of instrumental and pathomorphological studies; the determination of the most optimal method of contraception, minimizing the occurrence of obstetric and perinatal pathology. While conducting the study, we obtained a number of findings and justified provisions that have scientific novelty. In particular, the dissertation highlights new aspects of the pathogenesis of contraceptive-related functional disorders of the fetoplacental complex, as follows: a decrease in folic acid levels at 6-8 weeks of pregnancy is accompanied by the subsequent occurrence of threatening abortion and development of placental dysfunction (PD); the impaired placental function, specifically, the disturbed synthesis of human chorionic gonadotropin (HCG), progesterone (P), free estriol (E3), and placental lactogen (PL), which are revealed at different gestational age, and more likely in women with a history of intrauterine contraception, are preclinical manifestations of PD and the related complications. It was found that the mean values of folic acid in women who had taken combined folate-containing oral contraceptives (COC + F) before pregnancy were significantly better compared to those who had used intrauterine contraception (IUDs) or combined oral contraceptives (COCs). The number of pregnant women who had below-normal mean values of folic acid was also lower among COC + F users. The vast majority of women with a history of IUDs had significantly worse mean values of HGL, P, E3, and PL values at 6-8, 18-22, 30-32, and 37-40 weeks of pregnancy than those having a history of COCs or COC + F. Thus, the results of the study provided scientifically sound evidence

that a history of IUDs poses a risk for the occurrence of impaired functional condition of the fetoplacental complex, including premature placental maturation, hypo- and hyperplasia of the placenta, polyhydramnios, oligohydramnios, intrauterine growth restriction, low-lying and marginal placenta, impaired placental blood flow, as well as more pronounced dystrophic changes in the placenta compared to the use of COCs or COC + F. In our dissertation, we also offer and justify the improved diagnostic measures and tactics of pregnancy care in women who have a history of various contraceptives by analysis level of folic acid and testing the most informative endocrinological indices in the different combinations depending on the gestational age, which allows preclinical identifying women at risk of impaired functional condition of the fetoplacental complex especially in the early stages of pregnancy, and reducing the occurrence of perinatal pathology in these women. The results obtained showed that COC + F before pregnancy is the most optimal method of contraception for women of various risk groups which can significantly reduce the occurrence of obstetric and perinatal complications compared to the use of IUDs, as well as prevent impaired functional status of the fetoplacental complex. The practical significance of the scientific research and the results obtained is in the justification of the impact of the use of various contraception methods on pregnancy, labour, and perinatal outcomes of delivery. In particular, the use of IUDs was found to lead to a high level of obstetric and perinatal complications. On the contrary, pre-pregnancy administration of COC + F was shown to ensure significantly better values of folic acid at 6-8 weeks of pregnancy and reduce the number of pregnant women with below-normal values of folic acid compared to those who had had a history of IUDs or COCs. Furthermore, the vast majority of women who had used IUDs were revealed to have significantly worse mean values of HGL, P, E3, and PL at 6-8, 18-22, 30-32 and 37-40 weeks of pregnancy than COCs or COC + F users. These findings made it possible to substantiate the need for additional testing endocrinological indices, in particular HCG, P, E3 and PL, as well as folic acid levels, especially in the first trimester of pregnancy, in women having a history of



contraception in order to improve the efficacy of preclinical diagnostics of the impaired functional status of the fetoplacental complex and tactics of pregnancy care, specifically in the early stages of gestation. To reduce the incidence of obstetric and perinatal complications in such women, while taking a history of pregnant women, we also found it necessary to identify the method of contraception they experienced. Pregnant women who used COCs or IUDs, conduct appropriate pregravid preparation, including prescribing folic acid 2-3 months before the onset of pregnancy and during the first trimester, treatment of chronic pelvic inflammatory diseases, and correction of the genital tract microbiocenosis, as well as more careful management during pregnancy and childbirth. The introduction of advanced diagnostic measures and tactics of pregnancy care was the basis for a deeper study of the functional status of the fetoplacental complex in women who had used various contraceptives, which made it possible to reduce the frequency of obstetric and perinatal pathologies in such women and prevent impairments in the functioning of this complex, as well as recognise COC + F to be the most optimal method of contraception, minimizing above mentioned pathologies. The above-mentioned scientific and practical results, which are highlighted in the dissertation, were obtained during the study of the clinical course of pregnancy, childbirth in 140 women appropriately divided into four groups (35 women each), including controls and those who used COCs, COC + F or IUDs, as well as during the assessment of their newborns. It was shown that compared to COCs and COC + F users, the women with history of using IUDs had a higher rate of complications, in particular, threatening abortion, (31.4% versus 11.4% and 0%, respectively), bacterial vaginosis (17.1% versus 2.9% in both groups), threatened preterm labour (28.6% versus 5.7% in both groups), low placentation (17.1% versus 2.9% and 0%, respectively) ), PD (40% versus 17.1% and 2.9%, respectively), and intrauterine growth restriction (17.1% versus 2.9% and 0%, respectively). Unlike the women taking COCs or COC + F, those who had used IUDs before pregnancy showed the highest rate of complications during the childbirth, including premature rupture of the fetal membranes (17.1% versus 0%

and 2.9 %, respectively), abnormal labour (17.1% versus 2.9% in both groups), fetal distress (11.4% versus 2.9% and 0%, respectively), and, caesarean section (22.9% versus 5.7% and 2.9%, respectively). The percentage of infants in a satisfactory condition during delivery was lower among those born to mothers with a history of IUDs as compared with COCs and COC + F users (82.9% versus 97.1% and 100%, respectively). We studied the functional condition of the fetoplacental complex based on the level of folic acid and endocrinological indices (with a different combination of the latter at different gestational ages). The results showed that the average values of folic acid were significantly better at 6-8 weeks of pregnancy in women who had taken COC + F before pregnancy in comparison to the women who had used IUDs or COCs; the number of pregnant women with folic acid level below the norm was lower among COC + F users. It was also revealed that the average values of HCG, P, E3 and PL at 6-8, 18-22, 30-32 and 37-40 weeks of pregnancy were significantly worse in the vast majority of women with a history of IUDs against those who used COCs or COC + F. These findings suggest that a history of IUDs is a risk factor for impaired functional status of the fetoplacental complex, as evidenced by the high proportion of pregnant women with conditions such as premature placental maturation, hypo- and hyperplasia of the placenta, polyhydramnios, oligohydramnios, low-lying and marginal placentation, as well as an increase in the number of pregnant women with the impaired fetal-placental circulation than among those COCs or COC + F users. All of the above was also confirmed by pathomorphologic examination, which showed that the placentas of women who had used IUDs, especially those who experienced PD during pregnancy, were characterized by more pronounced dystrophic changes as against most birthing mothers having a history of COCs or COC + F before pregnancy whose placentas had minor involutinal and dystrophic changes. Resulting from the investigation of the functional status of the fetal-placental complex, the use of COC + F before pregnancy was found to be the most optimal option for women of different risk groups, which can significantly reduce the incidence of obstetric and perinatal complications (on average by 17,1 and 11,2

p.p., respectively) as compared with the use of IUDs, as well as prevent the impaired functional condition of the above complex.

**Keywords:** fetoplacental complex, placenta, placental dysfunction, methods of contraception, combined oral contraception, intrauterine contraception, folate-containing combined oral contraceptives.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лубковська О. А. Плацентарна дисфункція у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Здоров'я жінки*. 2016. № 3. С. 66-70.

2. Лубковська О. А. Особливості впливу гормональної та внутрішньоматкової контрацепції на репродуктивне здоров'я жінки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 2. С. 99-106.

3. Лубковська О. А. Порушення стану фетоплацентарного комплексу: класифікація, патогенез, діагностика. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2017. Вип. 28. Ч. 3. С. 25-32.

4. Лубковська О. А. Перинатальні наслідки у жінок, які використовували різні методи контрацепції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 2. С. 30-34.

5. Лубковська О. А. Стан фетоплацентарного комплексу та перебіг пологів після застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2018. Вип. 29. Ч. 3. С. 45-50.

6. Lubkovska O. Comparative aspects of placental dysfunction in women using different methods of contraception in anamnesis. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 5. P. 34-40.

7. Лубковська О. А. Вплив різних методів контрацепції та перинатальні наслідки. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені*

*П.Л. Шутика* : тези матеріалів наук.-практ. семінару у форматі телемости «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги», 7 черв. 2018 р. Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. 2018. Вип. 29. Ч. 2. С. 174-175.

8. Лубковська О. А. Фетоплацентарні наслідки застосування гормональної контрацепції перед вагітністю. *Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети* : матеріали Пленуму Асоціації ак.-гін. України та наук.-практ. конф. з міжн. участю, 21-22 верес. 2018 р. Київ, 2018. С. 21-22.