АНОТАЦІЯ

Лещова О.Д. Профілактика невиношування вагітності та перинатальної патології в жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. – 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 зниженню частоти невиношування вагітності та перинатальних ускладнень у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних та мікробіологічних досліджень, а також розробки удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: визначити частота та терміни мимовільного переривання вагітності у І триместрі у жінок залежно від кількості невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій; оцінити зміни ендокринологічного статусу на протязі вагітності у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі; показати інформативність ехографічних маркерів у жінок після різної кількості невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій для ранньої діагностики невиношування вагітності; представити частота та структуру репродуктивних втрат у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі; з'ясувати рівень та провідні причини перинатальних втрат та постнатальної захворюваності у жінок із різною кількістю невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі; удосконалити та впровадити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. Об'єкт дослідження –

невиношування вагітності, перинатальна патологія. Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні та статистичні. Встановлено нові аспекти патогенезу невиношування вагітності у І триместрі у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій, які полягають у високому рівні дисгормональних порушень в залежності в кількості спроб: достовірне зниження рівня естрадіолу та прогестерону незалежно від кількості спроб та додаткове зменшення хоріонічного гонадотропіну у жінок із 3 та більше невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. Показано, що високий рівень невиношування вагітності, передчасних пологів та перинатальної патології у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій обумовлений ендокринологічними, імунологічними та мікробіологічними змінами внаслідок масивної гормонізації при використанні неодноразових спроб допоміжних репродуктивних технологій. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі з метою зниження частоти невиношування вагітності та перинатальної патології. Вивчено клініко-анамнестичні особливості порушень репродуктивної функції у жінок, які використовували допоміжних репродуктивних технологій. Показано порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності, пологів та перинатальної патології у жінок із різною кількістю допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. Проведено порівняльний аналіз інформативності ехографічних, ендокринологічних, імунологічних та мікробіологічних показників у жінок із різною кількістю спроб допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі в аспекті ранньої діагностики невиношування вагітності та передчасних пологів. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими

спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі щодо зниження частоти невиношування вагітності та перинатальної патології. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2016 по 2020 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 100 жінок із безпліддям в анамнезі, у яких були використані допоміжних репродуктивних технологій. Усі жінки були розподілені на відповідні групи та підгрупи в залежності від кількості спроб допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі та використовуваних лікувально-профілактичних заходів. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни. Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017-2020 рр.); на науково-практичному семінарі із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 29 листопада 2017 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький.

Результати проведених досліджень свідчать, що частота мимовільного переривання вагітності залежить від кількості невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі: 8,0% у жінок із 1-2 та 16,0% – при 3 та більше. При цьому частіше це має місце у 8 тижнів вагітності (66,7%) у порівнянні із 10-12 (33,3% відповідно). При оцінці ендокринологічних показників встановлено наявність вже з 1 триместру зниженого вмісту естрадіолу та прогестерону незалежно від кількості спроб допоміжних репродуктивних технологій, рівень хоріонічного гонадотропіну зменшується

тільки у жінок із 3 та більше спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі. Невиношування вагітності у І триместрі у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій відбувається на фоні виражених ехографічних змін (гіпоплазія амніону, дострокова облітерація екзацелома, прискорене зростання або ранній гідроамніон і гіпоплазія хоріона), частота яких залежить від кількості спроб допоміжних репродуктивних технологій: на 10-20% вище у жінок із 3 та більше невдалими спробами в анамнезі. Сумарна частота репродуктивних втрат у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій складає 31,1% (мимовільне переривання у І триместрі – 12,0%; недоношування у ІІ триместрі – 9,1%; передчасні пологи у ІІІ триместрі – 10,0%). У жінок із 3 та більше невдалими спробами рівень репродуктивних втрат вище на 24,8% (43,5% та 18,7% відповідно). Перинатальні втрати складають 86,9‰ у жінок із 1-2 невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій та 95,2‰ – при 3 та більше. Провідними причинами є респіраторний дистрес синдром на фоні інтраамніального інфікування та передчасне відшарування нормальнорозташованої плаценти. Провідними формами постнатальної захворюваності новонароджених від жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій є постгіпоксічна енцефалопатія (31,4% – при 3 та більше невдалих спроб та 28,6% – при 1-2) і реалізація внутрішньоутробного інфікування (18,9% та 14,2% відповідно). З метою зниження частоти невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій необхідно використовувати впродовж 3-6 місяців до настання вагітності, а також у І та ІІ триместрах наступні заходи: направлена психологічна корекція із залученням репродуктивного та перинатального психолога; для профілактики порушень біоценозу статевих шляхів до та у І триместрі вагітності слід використовувати загальний пробіотик, до вмсіту якого входять лактобацили та біфідобактерії та комплексний препарат, до вмісту якого входть аскорбінова кіслота, вітамін Е,

інулін та гіалуронова кіслота у загальнопрійнятій дозировці; для корекції дисгормональних порушень – до вагітності: екстракт прутняка звичайного, під час вагітності: вагінальні форми прогестерону у індивідуально підібраній дозировці; з метою корекції порушень гемостазу та метаболізму препарат амінокіслоти аргінін у загальноприйнятій дозировці. Для ранньої діагностики невиношування вагітності у I триместрі необхідно додатково використовувати ехографічний маркер (гіпоплазія хоріона) та ендокрінологічні показники (вміст естрадіолу, прогестерону та хоріонічного гонадотропіну). Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє зменшити у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій частоту мимовільного переривання вагітності в I триместрі у 2 рази (з 16,0% до 8,0%); передчасних пологів в 4,5 разу (з 22,2% до 4,9%) та сумарних перинатальних втрат в 2,1 разу (з 90,6‰ до 43,5‰ відповідно).

Ключові слова: невиношування вагітності, перинатальна патологія, профілактика, допоміжні репродуктивні технології.

ANNOTATION

Leschova O.D. Prophylaxis of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology for women after the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine. – Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of unmaturing of pregnancy and perinatal complications for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis on the basis of clinical, instrumental, laboratory and microbiological researches, and also development of the improved algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to define frequency and terms of the involuntary breaking of pregnancy in I trimester for

women depending on the amount of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies; to estimate the changes of endocrinology status during pregnancy for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis; to rotin informing of echographic markers for women after the different amount of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies for early diagnostics of unmaturing of pregnancy; to present frequency and structure of genesial losses for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis; to find out level and leading reasons of perinatal losses and postnatal morbidity for women with the different amount of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis; to perfect and inculcate the algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis. A research object is unmaturing of pregnancy, perinatal pathology. Article of research of current pregnancy and births. Research methods – clinical, echographic, cardiotocographic, dopplerometric, endocrinology, immunological, microbiological and statistical. The new aspects of pathogenese of unmaturing of pregnancy are set in II trimester for women after the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies which consist in the high level of dyshormonal violations in dependence in an amount attempts: reliable decline of level of estradiol and progesterone regardless of amount of attempts and additional diminishing of chorionic gonadotropin for women from 3 and anymore by the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis. It is rotined that high level of unmaturing of pregnancy, premature births and perinatal pathology for women after the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies conditioned by endocrinological, immunological and microbiological changes as result of massive hormonization at the use of the repeated attempts of auxiliary genesial technologies. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treanment-and-preventive measures for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis with the purpose of decline of frequency of unmaturing

of pregnancy and perinatal pathology. The clinical-anamnestic features of violations of genesial function are studied for women, using auxiliary genesial technologies. The comparative aspects of clinical flow of pregnancy are rotined, births and perinatal pathology for women with the different amount of auxiliary genesial technologies in anamnesis. The comparative analysis of informing of echographic is conducted, endocrinology, immunological and microbiological indexes for women with the different amount of attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis in the aspect of early diagnostics of unmaturing of pregnancy and premature births. Improved and inculcated algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis in relation to the decline of frequency of unmaturing of pregnancy and perinatal pathology. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2016 to 2020 An author is conduct a clinical-laboratory and functional inspection 100 women with bornlessness in anamnesis, which auxiliary genesial technologies were used at. All women were up-diffused on the proper groups and sub-groups depending on the amount of attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis and in-use treatment-and-preventive measures. A fence and preparation of biological material is independently executed. An author all sections of dissertation are written with, conclusions are formulated, the algorithm of diagnostic and treatment-and-preventive measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree are expounded in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, touching a scientific and practical novelty. The substantive provisions of work were given a report and came into question on the scientific conferences of the P.L. Shupyk National medical academy of postdegree education of MH of Ukraine (Kyiv, 2017-2020); on scientific and practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant to the gynaecological help» of November, 29, 2017, Kyiv; on a scientific and practical seminar in the format of teleconference the «International and domestic standards of grant to the obstetric-

gynaecological help» of March, 20, 2018, Kyiv-Ternopil-Khmelnitskiy.

The results of the conducted researches testify that frequency of the involuntary breaking of pregnancy depends on the amount of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis: 8,0% for women from 1-2 and 16,0% – at 3 and anymore. Thus more frequent it takes place in 8 weeks of pregnancy (66,7%) by comparison to 10-12 (33,3% accordingly). At the estimation of endocrinology indexes presence is set already from a 1 trimester of mionectic content of estradiol and progesterone regardless of amount of attempts of auxiliary genesial technologies, the level of chorionic gonadotropin diminishes only for women from 3 and anymore by the attempts of auxiliary genesial technologies in anamnesis. Unmaturing of pregnancy in II trimester for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies take place on a background the expressed echographic changes (hypoplasia of amnion, pre-schedule obliteration of exachelome, speed-up growth or early hydroamnion and hypoplasia of chorion) frequency of which depends on the amount of attempts of auxiliary genesial technologies: on 10-20% higher for women from 3 and anymore by unsuccessful attempts in anamnesis. Total frequency of genesial losses for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies is 31,1% (involuntary breaking in I trimester – 12,0%; prematurity in II trimester – 9,1%; premature births in III trimester – 10,0%). For women from 3 and anymore by unsuccessful attempts level of genesial losses higher on 24,8% (43,5% and 18,7% accordingly). Perinatal losses make 86,9‰ for women with 1-2 unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies and 95,2‰ – at 3 and anymore. Leading reasons is a respirator distress syndrome on a background intraamnial infecting and premature removing layer by layer of normally located placenta. By the leading forms of postnatal morbidity new-born from women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies there is post-hypoxic encephalopathy (31,4% – at 3 and more unsuccessful attempts and 28,6% – at 1-2) and realization of the intrauterine infecting (18,9% and 14,2% accordingly). With the purpose of decline of frequency of unmaturing of pregnancy and perinatal

pathology for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies it is necessary to use during 3-6 months to the offensive of pregnancy, and also in I and II trimesters the followings measures: directed psychological correction with bringing in of genesial and perinatal psychologist; for the prophylaxis of violations of biocenosise of sexual ways to and in II trimester of pregnancy it is necessary to use generalproiotic, containing lactobacilli and bifidobacteria and complex preparation, ascorbic acid, vitamin of Å, inuln and hyaluronic acid in generally accepted dose, is included in which; for the correction of dyshormonal violations – to pregnancy: extract of rod ordinary, during pregnancy: vaginal forms of progesterone are in an individually neat dose; with the purpose of correction of violations of gomeostasis and metabolism preparation of amino acid arginine in the generally accepted dosage. For early diagnostics of unmaturing of pregnancy in I trimester it is necessary additionally to use echographical marker (hypoplasia of chorion) and endocrinology indexes (table of contents of estradiol, progesterone and chorionic gjnadotropin). The use of the algorithm improved by us allows to decrease for women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies frequency of the involuntary breaking of pregnancy in I trimester in 2 times (from 16,0% to 8,0%); premature births in 4,5 time (from 22,2% to 4,9%) and total perinatal losses in 2,1 time (with 90,6‰ to 43,5‰ accordingly).

Keywords: unmaturing of pregnancy, perinatal pathology, prophylaxis, auxiliary genesial technologies.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лещова ОВ. Імунологічні аспекти неефективності допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017:28(ч. 3):142–8.

2. Лещова ОД. Роль порушень гомеостазу в генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018:31(ч. 1):187–94.

3. Лещова ОД. Роль клініко-лабораторних та морфологічних змін у генезі невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018:31(ч. 3):136–43.

4. Лещова ОД. Порівняльний кореляційний аналіз невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019:35:147–54.

5. Лещова ОД. Причини невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021:1(2):42–6.

6. Salmanov A, Gorbunova O, Leshchova O, Govseev D. Urinary tract infection in pregnant women and antivicrobial resistence of responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2016-2018). GinPolMedProject. 2020;3(57):14–9.

7. Лещова ОД. Вплив імунологічних порушень на ефективность допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29 листопада 2017 року, м. Київ). 2017:28(ч. 3):194.

8. Лещова ОД. Клініко-патогенетичні аспекти невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький). 2018:31(ч. 1):204.