АНОТАЦІЯ

Шостак Ю. М. Профілактика репродуктивних втрат у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Кваліфікаційна наукова робота 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 репродуктивних втрат у жінок з оперованими яєчниками в анамнезі на підставі вивчення клініко-лабораторних та інструментальних, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: визначити структуру, методи та обсяг оперативних втручань при різній патології яєчників; оцінити порівняльні особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі; встановити провідні причини високого рівня гестаційної патології в жінок з оперованими яєчниками в анамнезі; з’ясувати основні кореляційні залежності між лабораторними показниками у вагітних з оперованими яєчниками; удосконалити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо зниження репродуктивних втрат у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Об’єкт дослідження – репродуктивні втрати. Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Методи дослідження – клінічні, лабораторні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні.

З метою визначення взаємозв'язку виконаного оперативного втручання на яєчниках в анамнезі з розвитком акушерських ускладнень у вагітних, а також розробки патогенетично обгрунтованої схеми

лікувально-профілактичних заходів було розроблено поетапний дизайн досліджень. На I етапі була проведена оцінка впливу хірургічного втручання на яєчниках на частоту невиношування та інших акушерських ускладнень на підставі аналізу медичної документації 200 пацієнток з операціями на яєчниках, яких було розподілено на три групи: 1 група – 100 жінок, прооперованих з приводу доброякісних новоутворень яєчників та пухлиноподібних новоутворень яєчників; 2 група – 50 жінок, прооперованих з приводу полікістозних яєчників; 3 група – 50 жінок, прооперованих з приводу апоплексії яєчника. На II етапі були встановлені фактори ризику невиношування та інших акушерських ускладнень у 50 пацієнток, прооперованих з приводу патології яєчників (4 група) порівняно із 30 умовно здоровими вагітними без оперованих яєчників (контрольна група). На III етапі була проведена оцінка ефективності профілактики невиношування та інших акушерських ускладнень у 50 жінок із прооперованими яєчниками, які отримували удосконалений нами алгоритм (5 група) порівняно з 50 жінками із прооперованими яєчниками, у яких були використана загальноприйнята тактика ведення вагітності (4 група). Контрольна група була використана із II етапу досліджень. Критерії включення пацієнток в дослідження на всіх етапах були: наявність оперативних втручань на яєчниках; вік від 18 до 40 років; інформаційна згода. Критерії виключення: багатоплідна вагітність, наявність аномалій розвитку плода в анамнезі, тяжка соматична патологія. Всі пацієнтки II і III етапів проспективного дослідження були проінформовані про мету, методи дослідження, лікувально-профілактичні заходи і дали згоду на участь в них. На III етапі вагітним 5 групи протягом гестаційного періоду проводився контроль рівня гормонів крові, омоцистеїну, системи гемостазу і матково-плацентарно-плодового кровотоку, внутрішньоутробного стану плода. Пацієнткам 5 групи рекомендовано: модифікація способу життя та харчової поведінки, прийом полівітамінів, антикоагулянтів, антиагрегантів і мікронізованого

прогестерону. Рекомендації по модифікації способу життя і харчовій поведінці пердбачали включення в раціон харчувння продуктів, що містять фолієву кислоту (зелені овочі, м'ясо, горіхи, фрукти і продукти з цілісного зерна); достатній питний режим (40-50 мл на 1 кг маси тіла); раціональну фізичну активність (аеробні і силові вправи, необхідні для підтримки впродовж вагітності хорошої, але не пікової форми і з мінімальним ризиком порушення рівноваги і травми плода); відмова від куріння та надмрного вжитку кави (не більше 300 міліграма на добу). З моменту включення в дослідження і до кінця II триместра вагітним призначали антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота 75 міліграм на добу). В удосконалену схему лікувально-профілактичних заходів у вагітних з оперованими яєчниками також був включений прийом мікронізованого прогестерону 400 міліграм на добу до 28 тижнів гестації і 200 міліграм на добу з 28 до 34 тижнів. При концентрації омоцистеїну в I триместрі>7,8 мкмоль/л вагітним з оперованими яєчниками додатково призначали 800 мкг фолатів/добу, а якщо рівень був менше 7,8 мкмоль/л, то дозування фолатів було 400 мкг/добу. Тактика ведення жінок 4 групи була відповідно загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.

Встановлено нові аспекти патогенезу репродуктивних втрат у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі, які полягають у суттєвій ролі дизгормональних порушень (зниження рівня прогестерону та естрадіолу); змін системного гемостазу (підвищення рівня фібриногену та розчинних фібрін-мономерних комплексів на тлі зниження кількості тромбоцитів і антитромбіну III), а також збільшення концентрації гомоцистеїну, які починаються з I триместру та зберігаються до розродження. Науково встановлені кореляційні залежності між лабораторними показниками у вагітних з оперованими яєчниками: зворотний взаємозв'язок між рівнем прогестерону в I триместрі і концентрацією гомоцистеїну впродовж всієї вагітності; зворотна кореляційна залежність рівня естрадіолу в I триместрі з концентрацією в I, II і III триместрі відповідно з рівнем

гомоцистеїну; зворотний середній зв'язок між рівнем гомоцистеїну в І триместрі і кількістю тромбоцитів в І триместрі; прямий взаємозв'язок між рівнем гомоцистеїну в І триместрі і концентрацією фібриногену і розчинних фібрін-мономерних комплексів впродовж всієї вагітності; значимі коефіцієнти рангової кореляції між рівнем гомоцистеїном і гормонами крові: з прогестероном протягом всієї вагітності, а в І триместрі – з естрадіолом і хоріонічним гонадотропіном людини. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі на підставі використання направленої медикаментозної корекції. Вивчено порівняльні аспекти клініко-анамнестичні даних та перебігу вагітності та пологів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Встановлено структуру, методи та обсяг оперативних втручань при різній патології яєчників та її хірургічним лікуванням. Проведено клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Представлено діагностичну інформативність різних лабораторних показників (вміст гормонів, системного гемостазу та гомоцистеїну) у ранній діагностиці гестаційних ускладнень у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із оперованими яєчниками в анамнезі щодо зниження частоти репродуктивних втрат.

Результати проведених досліджень свідчать, що в структурі операцій на яєчниках у жінок із подальшою вагітністю переважають доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення (50,0%) порівняно з полікістозними яєчниками (25,0%) та їх апоплексією (25,0%). Провідним методом оперативного лікування є лапароскопія (92,0%), при цьому частіше виконуються цистектомії (50,0%) та резекції (40,0%) порівняно з вимушеною аднексектомією (10,0%). Жінки з оперованими яєчниками в

анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку репродуктивних втрат (15,0%, з яких мимовільні аборти складають 63,3% і завмерла вагітність – 36,7%); загрози переривання у I триместрі (34,5%); у II (27,0%) та передчасних пологів (17,0%); плацентарної дисфункції (24,5%); прееклампсії (29,0%); гестаційної анемії (45,0%); передчасних пологів (13,5%); патологічних пологів (44,0%) та кесаревих розтинів (39,0%). У порівняльному аспекті в жінок із полікістозними яєчниками в анамнезі вище рівень загрози переривання у I та II триместрах (на 19,0%); плацентарної дисфункції (на 12,0%); патологічних пологів (на 38,5%) та абдомінальних розроджень (на 32,0% відповідно). Провідними причинами високого рівня гестаційної патології в жінок з оперованими яєчниками в анамнезі є дизгормональні порушення (зниження рівня прогестерону та естрадіолу); зміни системного гемостазу (підвищений рівень фібриногену та розчинних фібрін-мономерних комплексів на тлі зниження кількості тромбоцитів і антитромбіну III), а також збільшення концентрації гомоцистеїну. Ці зміни починаються з I триместру та зберігаються до розродження. При оцінці основних кореляційних залежностей між лабораторними показниками у вагітних з оперованими яєчниками в анамнезі найбільш виражені встановлені у наступних випадках: зворотний взаємозв'язок між рівнем прогестерону в I триместрі і концентрацією гомоцистеїну впродовж всієї вагітності: $\rho = -0,8$, $\rho = -0,7$, $\rho = -0,6$ ($p<0,001$); зворотна кореляційна залежність рівня естрадіолу в I триместрі з концентрацією в I, II і III триместрі відповідно з рівнем гомоцистеїну: $\rho = -0,8$, $\rho = -0,7$, $\rho = -0,7$ ($p<0,001$); зворотний середній зв'язок між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і кількістю тромбоцитів в I триместрі $\rho = -0,5$, у II $\rho = -0,5$ і в III триместрі $\rho = -0,5$ ($p<0,001$); прямий взаємозв'язок наголошується між рівнем гомоцистеїну в I триместрі і концентрацією фібриногену і розчинних фібрін-мономерних комплексів впродовж всієї вагітності: $\rho = 0,5$, $\rho = 0,5$ і $\rho = 0,4$ ($p<0,001$); і $\rho = 0,5$, $\rho = 0,6$ і $\rho = 0,5$ ($p<0,001$); значимі коефіцієнти рангової кореляції отримані

між гомоцистеїном і гормонами крові: з прогестероном протягом всієї вагітності (ρ = -0,8, ρ = -0,5, ρ = -0,6, p<0,001), а в I триместрі – з естрадіолом (ρ = -0,8, p<0,001) і хоріонічним гонадотропіном людини (ρ = -0,8, p<0,001). Використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту загрози переривання вагітності (на 20,0%); загрози передчасних пологів (на 10,0%); гестаційної анемії (на 20,0%); плацентарної дисфункції (на 14,0%); прееклампсії (на 8,0%); репродуктивних втрат (на 12,0%); передчасних пологів (на 6,0%); касаревих розтинів (на 22,0%), а також попередити перинатальні втрати.

Ключові слова: репродуктивні втрати, діагностика, профілактика, операції на яєчниках.

ANNOTATION

Shostak Y. M. Prophylaxis of reproductive losses for women with the operated ovaries in anamnesis. – 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 reproductive losses for women with the operated ovaries in anamnesis on the basis of study clinical laboratory and instrumental, and also improvement of algorithm of treatment-and-prophylactic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to define structure, methods and volume of operative interferences at different pathology of ovaries; to estimate the comparative features of motion of pregnancy and births for women with the operated ovaries in anamnesis; to set leading reasons of high level of gestational pathology for women with the operated ovaries in anamnesis; to find out basic

cross-correlation dependences between laboratory indexes for pregnant with the operated ovaries; to perfect the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures on the decline of reproductive losses for women with the operated ovaries in anamnesis. A research object is reproductive losses. The article of research is motion of pregnancy and births for women with the operated ovaries in anamnesis. Research methods – clinical, laboratory, echographic, cardiotocographic, doppler, morphological and statistical.

With the purpose of determination of intercommunication of the executed operative interference on ovaries in anamnesis with development of obstetric complications for pregnant, and also developments of the nosotropic grounded chart of treatment-and-prophylactic measures were developed stage-by-stage design of researches. On I the stage there was the conducted estimation of influence of surgical interference on ovaries on frequency of unmaturing and other obstetric complications on the basis of analysis of medical document 200 patients with operations on ovaries, which were up-diffused on three groups: 1 group – 100 women, ovaries and tumular new formations of ovaries operated concerning of high quality new formations; 2 groups are 50 women, operated concerning polycystic ovaries; 3 groups are 50 women, operated concerning the apoplexy of ovary. On the II stage there were the set factors of risk of unmaturing and other obstetric complications in 50 patients, operated concerning pathology of ovaries (4 groups) by comparison to 30 de bene esse healthy pregnant without the operated ovaries (control group). On the III stage there was the conducted estimation of efficiency of prophylaxis of unmaturing and other obstetric complications in 50 women with the operated ovaries, which got the algorithm (5 group) improved by us by comparison to 50 women with the operated ovaries, in which were the used generally accepted tactic of conduct of pregnancy (4 groups). A control group was used from the II stage of researches. Criteria of including of patients in research on all stages were: a presence of operative interferences is on ovaries; age from 18 to 40 years; informative consent. Criteria of exception:

multifetation, presence of anomalies of development of fetus in anamnesis, heavy somatic pathology. All patients II and the III stages of prospective research were informed about a purpose, research methods, treatment-and-prophylactic measures and gave consent to participation in them. On the III stage to pregnant of a 5 group during a gestational period control of level of hormones of blood was conducted, homocysteine, systems to hemostasis and uteroplacental-fetal blood stream, intrauterine state of fetus. It is recommended the patients of 5 group: modification of way of life and food conduct, reception of multivitamins, anticoagulants, antiplatelet agents and micronized progesterone. Recommendations are on modification of way of life and food conduct of the anticipate plugging in the ration of food products which contain folic acid (green green-stuffs, meat, nuts, fruit and products, are from integral grain); sufficient drinkable mode (40-50 ml is on 1 kg of mass of body); rational physical activity (aerobic and power exercises, necessary for support during pregnancy of good, but form of not spades and with the minimum risk of unbalance and trauma of fetus); a waiver is of smoking and excessive consumption of coffee (a not more than 300 milligram is on days). From the moment of plugging in research and to the end of the II trimester to pregnant appointed antiplatelet agents (an acetophene is 75 milligrams on days). In the improved chart of treatment-and-prophylactic measures the pregnant with the operated ovaries also had the included reception of micronized progesteroe 400 milligrams on days to 28 weeks gestation and 200 milligrams on days from 28 to 34 weeks. During the concentration of homocysteine in I trimester>7,8 mkmmol/l pregnant with the operated ovaries additionally appointed 800 mcg folates/day, and if a level was<7,8 mkmmol/l, then a dosage of folates was 400 mkg/day. Tactic of conduct of women is 4 groups was accordingly the generally accepted treatment-and-prophylactic measures.

The new aspects of pathogeny of reproductive losses are set for women with the operated ovaries in anamnesis, which consist in substantial role is dyshormonal violations (decline of level of progesterone and estradiol);

changes system to hemostasis (increase of level of fibrinogenum and soluble fibrin monomeric complexes on a background the decline of amount of thrombocytes and antithrombin III), and also increase concentrations of homocysteine, which begin from I to the trimester and saved to delivery. Cross-correlation dependences are scientifically set between laboratory indexes for pregnant with the operated ovaries: reverse intercommunication between the level of progesterone in I trimester and by the concentration of homocysteine during all pregnancy; reverse cross-correlation dependence of level of estradiol in I trimester with a concentration in I, II and the III trimester accordingly with the level of homocysteine; middle feed-back between the level of homocysteine in I trimester and by the amount of thrombocytes in I trimester; direct intercommunication between the level of homocysteine in I trimester and by the concentration of fibrinogenum and soluble fibrin monomeric complexes during all pregnancy; meaningful coefficients of grade correlation between a level homocysteine and hormones of blood: with progesterone during all pregnancy, and in I trimester – with an estradiol and human chorionic gonadotropine. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with the operated ovaries in anamnesis on the basis of the use of the directed medicinal correction. Comparative aspects are studied clinical and anamnestic information and motion of pregnancy and births for women with the operated ovaries in anamnesis. A structure, methods and volume of operative interferences, is set at different pathology of ovaries and it by surgical treatment. The clinical analysis of motion of pregnancy, births and perinatal consequences is conducted for women with the operated ovaries in anamnesis. The diagnostic informing of different laboratory indexes (content of hormones, system to hemostasis and homocysteine) is presented in early diagnostics of gestational complications for women with the operated ovaries in anamnesis. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures is improved and inculcated for women with the

operated ovaries in anamnesis in relation to the decline of frequency of reproductive losses.

The results of the conducted researches testify that in the structure of operations on ovaries for women with subsequent pregnancy of high quality tumours and tumular educations (50,0%) prevail by comparison to polycystic ovaries (25,0%) and their apoplexy (25,0%). The leading method of operative treatment is laparoscopy (92,0%), here cystectomies (50,0%) and resections (40,0%) are more frequent executed by comparison to forced adnexectomy (10,0%). Women with the operated ovaries in anamnesis make the group of high risk in relation to development of reproductive losses (15,0%, from which involuntary abortions are 63,3% and stopping beating pregnancy – 36,7%); threats of breaking in I trimester (34,5%); in II (27,0%) and premature births (17,0%); placenta disfunction (24,5%); preeclampsia (29,0%); gestational anaemia (45,0%); premature births (13,5%); pathological labours (44,0%) and caesarian sections (39,0%). In a comparative aspect for women with polycystic ovaries in anamnesis higher level of threat of breaking in I and II trimesters (on 19,0%); placenta disfunction (on 12,0%); pathological labours (on 38,5%) and abdominal deliveries (on 32,0% accordingly). By leading reasons of high level of gestational pathology women with the operated ovaries in anamnesis have dyshormonal violation (decline of level of progesterone and estradiol); changes system to hemostasis (enhanceable level of fibrinogenum and soluble fibrin monomeric complexes on a background the decline of amount of thrombocytes and antithrombin III), and also increase of concentration of homocysteine. These changes begin from I to the trimester and saved to delivery. At the estimation of basic cross-correlation dependences between laboratory indexes for pregnant with the operated ovaries in anamnesis the most expressed is set in the followings cases: reverse intercommunication between the level of progesterone in I trimester and by the concentration of homocysteine during all pregnancy: $\rho = -0,8$, $\rho = -0,7$, $\rho = -0,6$ ($p<0,001$); reverse cross-correlation dependence of level of estradiol in I trimester with a

concentration in I, II and the III trimester accordingly with the level of homocysteine: ρ = -0,8, ρ = -0,7, ρ = -0,7 (p<0,001); middle feed-back between the level of homocysteine in I trimester and by the amount of thrombocytes in I trimester ρ = -0,5, in II ρ = -0,5 and in the III trimester ρ = -0,5 (p<0,001); is direct intercommunication marked between the level of homocysteine in I trimester and by the concentration of fibrinogenum and soluble fibrin monomeric complexes during all pregnancy: ρ = 0,5 ρ = 0,5 and ρ = 0,4 (p<0,001); and ρ = 0,5 ρ = 0,6 and ρ ρ = 0,5 (p<0,001); the meaningful coefficients of grade correlation are got between homocysteine and hormones of blood: with progesterone during all pregnancy (ρ = -0,8, ρ = -0,5, ρ = -0,6, p<0,001), and in I trimester – with an estradiol (ρ = -0,8, p<0,001) and human chorionic gonadotropine (ρ = -0,8, p<0,001). The use of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us allows to reduce frequency of threat of terminating pregnancy (on 20,0%); threats of premature births (on 10,0%); gestational anaemia (on 20,0%); placenta disfunction (on 14,0%); preeclampsia (on 8,0%); reproductive losses (on 12,0%); premature births (on 6,0%); caesarean sections (on 22,0%), and also to warn perinatal losses.

Keywords: reproductive losses, diagnostics, prophylaxis, operations on ovaries.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шостак Ю. Н. Тактика восстановления репродуктивной функции у женщин с оперированными яичниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 173-177.

2. Шостак Ю. М. Особливості плацентарної дисфункції у жінок з оперованими яєчниками з приводу ендометріозу. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С. 196-199.

3. Шостак Ю. М. Особливості перебігу вагітності у жінок з оперованими яєчниками та матковими трубами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 2. С. 61-65.

4. Шостак Ю.М. Оптимізація тактики ведення пацієнток с ановуляторним безпліддям на фоні оперованих яєчників. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2017. Вип. 28, ч. 3. С. 165-170.

5. Salmanov A. G., Shostak Y. M., Rud V. O. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021.Vol. 74, No. 6. 1355-1359.

6. Шостак Ю. Н. Особливості лікування безпліддя у жінок з оперованими яєчниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 жовтня 2016 року, м. Київ). Київ, 2016. Вип. 27, ч. 2. С. 261.

7. Шостак Ю. М. Репродуктивні наслідки у жінок з оперованими яєчниками. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25 травня 2017 року, м.Київ). Київ, 2017. Вип. 28, ч. 1. С.233.