

# Невиношування та перинатальна патологія у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій

О.М. Сусідко, О. Кіцок

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,  
м. Київ

**Мета дослідження:** зниження 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.

**Матеріали та методи.** Усього було обстежено 100 жінок, що завагітніли після допоміжних репродуктивних технологій, яких було розподілено на відповідні групи та підгрупи.

До 1-ї групи увійшли 50 жінок, що завагітніли після застосування допоміжних репродуктивних технологій і у них були використаний традиційний алгоритм: підгрупа 1.1 – 25 жінок, у яких були 1–2 невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій і підгрупа 1.2 – 25 пацієнток після трьох і більше невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій.

До 2-ї групи включено 50 жінок, які завагітніли після застосування допоміжних репродуктивних технологій та проведених за удосконаленим нами алгоритмом профілактики невиношування: підгрупа 2.1 – 25 жінок, у яких були 1–2 невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій і підгрупа 2.2 – 25 пацієнток після трьох і більше невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій.

До контрольної групи увійшли 25 жінок, які народжують у віці з 21 до 30 років, репродуктивно та соматично здорові.

У ході дослідження були застосовані клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні та статистичні методи.

**Результати.** Сумарна частота репродуктивних втрат у жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій становить 31,1% (мимовільне переривання у I триместрі – 12,0%; недоношування у II триместрі – 9,1%; передчасні пологи у III триместрі – 10,0%). У жінок із трьома та більше невдалими спробами рівень репродуктивних втрат вище на 24,8% (43,5% та 18,7% відповідно). Перинатальні втрати становлять 86,9‰ у жінок з 1–2 невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій та 95,2‰ – при трьох та більше.

Провідними причинами перинатальних втрат є респіраторний дистрес-синдром на фоні інтраамніального інфікування та передчасне відшарування нормально-розташованої плаценти. Провідними формами постнатальної захворюваності новонароджених від жінок із невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій є постгіпоксична енцефалопатія (31,4% – при трьох та більше невдалих спроб та 28,6% – при 1–2) і реалізація внутрішньоутробного інфікування (18,9% та 14,2% відповідно).

**Висновки.** Продемонстровано, 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.

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

**Р**епродуктивні втрати та перинатальна патологія сьогодні є найбільш важливими в сучасній медицині, особливо з високими показниками в останні роки [1–4]. За даними літератури, провідні причини включають високу частоту генітальної і соматичної патології з дисгормональними порушеннями, жіночого безпліддя тощо [5–8].

Серед різних груп ризику невиношування вагітності особливі складнощі мають жінки після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [9–12]. Зростання частоти ДРТ, яке реєструють останніми роками, пов'язують зі збільшенням частоти жіночого та чоловічого безпліддя, підвищенням ефективності діагностики за рахунок сучасних ехографічних та ендоскопічних технологій тощо [13–16]. Тактика ведення вагітності та пологів у жінок після застосування ДРТ широко обговорюється у літературі [17–19], однак єдиної думки з цього приводу, на жаль, не існує.

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій у даному напрямку, на сьогодні ефективність різних алгоритмів ведення таких жінок є недостатньо результативною. На нашу думку, це дозволяє ставити завдання щодо розробки та впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок після невдалих спроб ДРТ.

**Мета дослідження:** зниження частоти невиношування вагітності та перинатальних ускладнень у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних та мікробіологічних досліджень, а також розробки удосконаленого алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усього було обстежено 100 жінок, що завагітніли після застосування ДРТ, яких було розподілено на відповідні групи та підгрупи:

- 1-а група – 50 жінок, які завагітніли після ДРТ та у них були використаний традиційний алгоритм:
  - підгрупа 1.1 – 25 жінок, у яких були 1–2 невдалих спроб ДРТ,
  - підгрупа 1.2 – 25 пацієнток після трьох та більше невдалих спроб ДРТ;

- 2-а група – 50 жінок, які завагітніли після ДРТ та проведених за удосконаленим нами алгоритмом профілактики невиношування:
  - підгрупа 2.1 – 25 жінок, у яких були 1–2 невдалих спроб ДРТ,
  - підгрупа 2.2 – 25 пацієнок після трьох та більше невдалих спроб ДРТ.

До контрольної групи увійшли 25 жінок, які народжують у віці з 21 до 30 років, репродуктивно та соматично здорові.

Удосконалений алгоритм включав протягом півроку до гестації, а також до 24 тиж використання наступних моментів:

- направлена психологічна корекція із залученням репродуктивного та перинатального психолога;
- використання комплексного пробіотика – лактобацили та біфідобактерії; аскорбінова кислота, вітамін Е, інулін та гіалуронова кислота у загальноприйнятому дозуванні;
- для усунення ендокринологічних змін до вагітності: фітопрепарат (екстракт прутняка звичайного), під час вагітності: вагінальні форми прогестерону дозування індивідуально підбрано;
- препарат аргінін, який дозволяє зменшити рівень порушень гемостазу та метаболізму;
- з ранніх термінів вагітності визначали УЗ-маркер (гіпоплазія хоріона) та ендокринологічні параметри (вміст естрадіолу, прогестерону та кортизолу).

У ході дослідження застосовували клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні та статистичні методи.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати проведених досліджень свідчать, що частота мимовільного переривання вагітності залежить від кількості невдалих спроб ДРТ в анамнезі: 8,0% у жінок із 1–2 та 16,0% – при 3 та більше. Водночас частіше це відбувається у 8 тиж вагітності (66,7%) порівняно із 10–12 (33,3% відповідно).

При оцінюванні ендокринологічних показників встановлено наявність вже з I триместра зниженого вмісту естрадіолу та прогестерону незалежно від кількості спроб ДРТ, рівень хоріонічного гонадотропіну зменшується тільки у жінок із 3 та більше спробами ДРТ в анамнезі.

Невиношування вагітності у I триместрі у жінок із невдалими спробами ДРТ відбувається на фоні виражених ехографічних змін (гіпоплазія амніону, дострокова облітерація ексцеллома, прискорене зростання або ранній гідроамніон і гіпоплазія хоріона), частота яких залежить від кількості спроб ДРТ: на 10–20% вище у жінок із 3 та більше невдалими спробами в анамнезі.

Сумарна частота репродуктивних втрат у жінок із невдалими спробами ДРТ становить 31,1% (мимовільне переривання у I триместрі – 12,0%; недоношування у II триместрі – 9,1%; передчасні пологи у III 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 становлять 86,9‰ у жінок із 1–2 невдалими спробами ДРТ та 95,2‰ – при трьох та більше. Провідними причинами є респіраторний дистрес-синдром на фоні інтраамніального інфікування та передчасне відшарування нормально-розташованої плаценти.

Провідними формами постнатальної захворюваності новонароджених від жінок із невдалими спробами ДРТ є постгіпоксична енцефалопатія (31,4% – при трьох та

більше невдалих спроб та 28,6% – при 1–2) і реалізація внутрішньоутробного інфікування (18,9% та 14,2% відповідно).

## ВИСНОВКИ

Встановлено нові аспекти патогенезу невиношування вагітності у I триместрі у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), які полягають у високому рівні дисгормональних порушень залежно від кількості спроб: достовірне зниження рівня естрадіолу та прогестерону незалежно від кількості спроб та додаткове зменшення хоріонічного гонадотропіну у жінок із трьома та більше невдалими спробами ДРТ в анамнезі.

Показано, що високий рівень невиношування вагітності, передчасних пологів та перинатальної патології у жінок після невдалих спроб ДРТ обумовлений ендокринологічними, імунологічними та мікробіологічними змінами внаслідок масивної гормонізації при використанні неодноразових спроб ДРТ.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі з метою зниження частоти невиношування вагітності та перинатальної патології.

### **Women have unmaturing and perinatal pathology after the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies.**

**O.M. Susidko, O. Kizok**

**The objective:** to study influence of auxiliary genesial technologies on the perinatal results of delivery at a singleton and multifetation.

**Materials and methods.** All was inspected 100 women, which became pregnant after auxiliary genesial technologies which were up-diffused on the proper groups and sub-groups.

1 a group is 50 women which became pregnant after auxiliary genesial technologies and for them were the used traditional algorithm: a sub-group is 1.1 – 25 women in which were 1-2 unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies and sub-group 1.2 – 25 patients after 3 and anymore unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies.

2 a group is 50 women which became pregnant after auxiliary genesial technologies and conducted after improved by us by the algorithm of prophylaxis of unmaturing: a sub-group is 2.1 – 25 women in which were 1-2 unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies and sub-group 2.2 – 25 patients 3 and more unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies. A control group was made by 25 women which give birth in age from 21 to 30, genesial and somatically healthy.

Research methods: clinical, echographic, cariotocographic, doppler, endocrinology, immunological, microbiological and statistical.

**Results.** 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%; miscarriage in a II trimester – 9,1%; premature births in a 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 intra-amniotic infection and premature removing layer by layer normally located placentas. The leading forms of postnatal morbidity of new-born from women with the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies is posthypoxic encephalopathy (31,4% - at 3 and more unsuccessful attempts and 28,6% - at 1-2) and realization of the intrauterine infection (18,9% and 14,2% respectively).

**Перинатологія та репродуктологія:** від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

**Conclusions.** It is rotined that the high level of unmaturing of pregnancy, premature births and perinatal pathology for women after the unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies is conditioned by endocrinology, immunological and microbiological changes as a result of massive hormone use 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 treatment-and-prophylactic 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.

**Keywords:** *unmaturing, perinatal pathology, auxiliary genesial technologies, prophylaxis.*

### **Відомості про авторів**

**Сусідко Олена Миколаївна** – доктор філософії, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікар акушер-гінеколог, ТОВ «Медичний центр доктора Ніколаєва», м. Дніпро. *E-mail.: Elena2910801@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4840-0033

**Кіцок Ольга** – кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

### **Information about authors**

**Susidko Olena M.** – Ph.D., department of obstetric, gynecology and perinatology Shupyk National Healthcare University of Ukraine; doctor obstetrician-gynecologist Company limited liability the “Medical center of doctor Nikolaev” Dnepr. *E-mail.: Elena2910801@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4840-0033

**Kizok Olga** – department of obstetric, gynecology and perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Alecsandru D, Garc a-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (3): 231–4.
2. Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 Mar;28(3):220–33. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32112-0.
3. Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol.* 2021;67(4):319–25.
4. Broussin B. The clinical value of ultrasound for endometrial receptivity assessment in Assisted Reproductive Techniques (ART). *Gynecol Obstet Fertil.* 2017;35(6):570–5.
5. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol.* 2018 Sep;80:49–59. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.06.001.
6. Cameron NJ, Bhattacharya S, Bhattacharya S, McLernon DJ. Cumulative live birth rates following miscarriage in an initial complete cycle of IVF: a retrospective cohort study of 112 549 women. *Hum Reprod.* 2017 Nov 1;32(11):2287–97. DOI: 10.1093/humrep/dex293.
7. Catalozzi M. Attitudes towards Microbicide Use for Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *Sex Health.* 2019;11(4):305–12.
8. Cheung CWC, Saravelos SH, Chan TYA, Sahota DS, Wang CC, Chung PW, Li TC. A prospective observational study on the stress levels at the time of embryo transfer and pregnancy testing following in vitro fertilisation treatment: a comparison between women with different treatment outcomes. *BJOG.* 2019 Jan;126(2):271–9. DOI: 10.1111/1471-0528.15434.
9. Chin TH, Hsu YC, Soong YK, Lee CL, Wang HS, Huang HY, Wu HM, et al. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancy in patients with repeated implantation failure. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Jul;58(4):487–91. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.010.
10. Choux C, Carmignac V, Bruno C, Sagot P, Vaiman D, Fauque P. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. *Clin Epigenetics.* 2019 Aug 21;7:87. DOI: 10.1186/s13148-015-0120-2.

11. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2021 May; 21(5): 640–47.
12. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 2018;17(1):151–60.
13. Coulam CB, Krysa LW, Sten J. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2019;34:333–7.
14. Cox MA, Kahan SM, Zajac AJ. Anti-viral CD8 T-cells and the cytokines that they love. *Virology.* 2019;435(1):157–69.
15. Crawford S, Boulet SL, Kawwass JF, Jamieson DJ, Kissin DM. Cryopreserved oocyte versus fresh oocyte assisted reproductive technology cycles, United States, 2013. *Fertil Steril.* 2017 Jan;107(1):110–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.002.
16. Cruz M, Alecsandru D, Garcia-Velasco JA, Requena A. Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes [Electronic resource]. *Reprod Biomed Online.* 2019 Dec;39(6):976–80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.09.008.
17. Desjardins MK, Stephenson MD. «Information-rich» reproductive outcomes in carriers of a structural chromosome rearrangement ascertained on the basis of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2021;97(4):894–903.
18. Dondorp Wde Wert G. Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities. *Hum. Reprod.* 2021;26(7):1604-160.
19. Du B, Takahashi K, Ishida GM, et al. Usefulness of intraovarian artery pulsatility and resistance indices measurement on the day of follicle aspiration for the assessment of oocyte quality. *Fertil Steril.* 2020.;85(2):366–70.