

DOI: 10.52705/2788-6190-2024-02-15  
УДК 618.3-036.1-06:618.177-089.888.11

# Вплив допоміжних репродуктивних технологій на клінічний перебіг I триместра вагітності

О. С. Кіцак

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

**Мета дослідження:** вивчити порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності у жінок після допоміжних репродуктивних технологій при безплідді різного генезу в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 160 пацієнток з безпліддям в анамнезі, вагітність в яких настала у результаті екстракорпорального запліднення. У 34 із 160 пацієнток після перенесення ембріонів відзначений розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників різного ступеня тяжкості. Усіх пацієнток було розподілено на групи залежно від етіологічного чинника безпліддя.

**Результати.** Були виявлені чинники, що спричиняють репродуктивні втрати у I триместрі вагітності у пацієнток з трубно-перитонеальним безпліддям в анамнезі, а саме: низький індекс маси тіла, первинний характер безпліддя і його тривалість більше 5 років, запальний генез непрохідної маткових труб. Додаткових чинників ризику репродуктивних втрат у I триместрі при чоловічому безплідді виявлено не було. Встановлено, що у 2 із 3 пацієнток вагітність завершила у 5–6 тиж (анембріонія). Цей факт, ймовірно, пояснюється неповноцінністю сперматозоїдів, що вводяться в цитоплазму яйцеклітини, формуванням генетично аномальних ембріонів і є відображенням природного відбору.

**Висновки.** Результати проведених досліджень свідчать, що ранні терміни вагітності є «критичними» для пацієнток з безпліддям в анамнезі, незалежно від його причини і характеризуються вищою частотою репродуктивних втрат і загрози переривання порівняно з II і III триместрами вагітності. Ризик несприятливого результату підвищується при розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, I триместр вагітності, ускладнення.

**П**роблема лікування безпліддя сьогодні набуває величезного не лише медичного, але й соціально-демографічного значення.

Як найпрогресивніший, все більше поширення в світі отримує метод лікування безпліддя шляхом допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) преовуляторних ооцитів і перенесення ембріонів на стадії дроблення у порожнину матки. Застосування ДРТ надає можливість реалізувати репродуктивну функцію за таких форм

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

жіночого безпліддя, які раніше вважалися абсолютно безперспективними для лікування, наприклад, за відсутності або повній непрохідній маткових труб на тлі їхніх анатомічних змін [1–8].

Водночас настання вагітності у програмах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є лише першим етапом, після якого не менш важливими є завдання виношування вагітності і народження здорової дитини («take home baby»). Отже, сповна закономірне збільшення кількості робіт, що досліджують особливості перебігу і результатів вагітності після ДТР [9–16]. Проте, не дивлячись на постійну увагу до проблеми ведення і перебігу вагітності після ЕКЗ, залишаються невирішеними багато питань. Зокрема, залишається невивченим питання залежності форми і частоти розвитку акушерської патології від етіологічного чинника безпліддя, не вивчена частота розвитку такого ускладнення програми ЕКЗ як синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) і його впливу на репродуктивні втрати у І триместрі у пацієнок з безпліддям різного генезу.

**Мета дослідження:** вивчити порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності у жінок з ДРТ при безплідді різного генезу в анамнезі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 160 пацієнок з безпліддям в анамнезі, вагітність в яких настала у результаті ЕКЗ. У 34 із 160 пацієнок після перенесення ембріонів відзначено розвиток СГЯ різного ступеня тяжкості. Усіх пацієнок було розподілено на групи залежно від етіологічного чинника безпліддя.

До 1-ї групи увійшли 91 пацієнтка з трубно-перитонеальним безпліддям (ТПБ), зокрема 13 (14,3%) з абсолютним трубним безпліддям (відсутність обох маткових труб). Термін інфертильності варіював у межах від 2 до 8,5 року (у середньому –  $5,4 \pm 0,6$  року). Вік усіх пацієнок з ТПБ перевищував 30 років, причому найбільше число пацієнок було віком від 31 до 34 років (52,8%).

До 2-ї групи включено 41 пацієнтку з ендокринним безпліддям в анамнезі. Гіперпролактинемія діагностована у 2 (4,9%) жінок (на тлі мікроаденоми гіпофіза), синдром полікістозу яєчників з наявністю гіперандрогенії виявлений у 29 (70,7%) пацієнок, гіперандрогенія змішаного генезу – у 24,4%). Термін інфертильності становив від 3,5 до 6 років (у середньому –  $3,8 \pm 0,5$  року). Вік пацієнок 2-ї групи варіював від 21 до 37 років, причому середній вік обстежених з ендокринним безпліддям становив  $25,2 \pm 1,2$  року, що в 1,3 разу нижче, ніж у групі з ТПБ. Найбільша кількість пацієнок (77,3%) з ендокринним безпліддям була віком до 28 років.

У 3-ю групу включено 28 пацієнок із чоловічим чинником безпліддя. Тривалість безпліддя варіювала від 4,5 до 11 років (у середньому –  $5,3 \pm 0,5$  року). Вік пацієнок 3-ї групи варіював від 20 до 38 років (у середньому –  $26,3 \pm 2,7$  року).

Усім пацієнткам окрім клінічного обстеження проводили низку додаткових досліджень. У терміни 3–4, 6–7 і 8–10 тиж вагітності проводили визначення рівня естрадіолу, прогестерону і  $\beta$ -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ) у сироватці крові з метою оцінювання функції жовтого тіла і трофобласта, а також корекції дози гестагенів за показаннями, дослідження системи гемостазу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз перебігу вагітності у пацієнок з безпліддям різного генезу дозволив виявити значущі відмінності у частоті ускладнень в різні терміни гестації. Нами також встановлено, що саме І триместр вагітності, незалежно від етіології безпліддя, характеризувався найбільшою частотою репродуктивних втрат вагітності (таблиця).

## Частота репродуктивних втрат і причина безпліддя

| Триместр вагітності | Трубно-перитонеальне безпліддя | Ендокринне безпліддя | Чоловіче безпліддя |
|---------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------|
| I                   | 7,1%                           | 29,2%                | 5,4%               |
| II                  | 1,2%                           | 5,3%                 | 0                  |
| III                 | 0                              | 3,7%                 | 0                  |

При ендокринному безплідді в анамнезі частота репродуктивних втрат перевищувала таку у групах з ТПБ і чоловічим безпліддям у 4,1 і 5,4 разу відповідно.

З метою виявлення причин несприятливих результатів вагітності нами проведений моніторинг гормональних параметрів у I триместрі. Встановлено, що при вагітності після ЕКЗ співвідношення концентрацій прогестерону та естрадіолу в ранні терміни перевищує такі при мимовільній вагітності, причому в 1,6 разу при чоловічому генезі безпліддя, у 2,5 разу – при ТПБ, у 4,3 разу – при ендокринному безплідді в анамнезі.

Слід зазначити переважання концентрації прогестерону на тлі відносної гіпоестрогенемії при чоловічому і ТПБ в анамнезі (у 2,3 і 2,1 разу відповідно) і схожі концентрації даних стероїдних гормонів у пацієнок з ендокринним безпліддям в анамнезі. В основі відносної гіперестрогенемії у всіх пацієнок з ендокринним і в деяких пацієнок з ТПБ лежить стимуляція суперовуляції за допомогою агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) і людських менопауз гонадотропінів.

Крім того, відносна гіперестрогенемія у пацієнок в ендокринним безпліддям може створювати умови для розвитку такого ускладнення програми ЕКЗ як СГЯ. Зафіксовано, що частота розвитку СГЯ залежала від причини безпліддя (схема стимуляції суперовуляції з а-ГнРГ, наявність вихідної гіперестрогенії) і була найвищою у групі пацієнок з ендокринним безпліддям в анамнезі – 36,6%, що в 2,4 і в 1,4 разу вище, ніж при ТПБ і чоловічому безплідді в анамнезі відповідно.

Слід зазначити, що у пацієнок з ендокринним безпліддям при оперативному лікуванні синдрому полікістозу яєчників протягом 1–2 років до застосування програми ДРТ ризик виникнення СГЯ прогресивно знижується (1 пацієнтка з 7 прооперованих). Водночас термін давності операції більше 3 років не знижує частоту виникнення СГЯ (4 пацієнтки з 16 прооперованих), але зменшує тяжкість стану – усі пацієнтки перенесли синдром СГЯ легкого ступеня.

Дисбалансом стероїдних гормонів (відносна гіперестрогенемія), найбільш вираженим при ендокринних захворюваннях, пояснюється не лише велика частота розвитку СГЯ, але і більш виражена тяжкість даного синдрому.

Окрім вихідного гормонального дисбалансу і відносної гіперестрогенії після стимуляції суперовуляції з використанням аГнРГ, чинниками ризику розвитку СГЯ (за нашими даними) є також молодий вік пацієнок (менше 25 років) і дефіцит маси тіла. Так, вік пацієнок з ендокринним безпліддям в анамнезі, програма ЕКЗ в яких ускладнилася розвитком СГЯ, був достовірно нижче, ніж у пацієнок з відсутністю даного ускладнення:  $22,2 \pm 0,8$  року проти  $26,8 \pm 1,8$  року. У 78,9% пацієнок з розвитком СГЯ у I триместрі спостерігали вихідний дефіцит маси тіла. Середній індекс маси тіла (ІМТ) у цій підгрупі становив  $20,2 \pm 1,8$  (ІМТ у нормі – 24–26,5), що достовірно нижче, ніж у групі з ендокринним безпліддям в анамнезі загалом ( $25,2 \pm 5,6$ ). При безплідді іншого генезу (трубно-

перитонеальне і чоловіче) пацієнтки з СГЯ у I триместрі вагітності також характеризувалися молодшим віком і нижчою масою тіла, ніж за відсутності такого ускладнення програми ДРТ.

Розвиток СГЯ середнього і важкого ступеня несприятливо впливав не лише на результати, але і на перебіг вагітності у I триместрі. У всіх пацієнток із СГЯ незалежно від причини безпліддя наголошувалася загроза переривання вагітності.

Отже, незалежно від етіологічного чинника безпліддя розвиток СГЯ несприятливо впливав як на результати, так і на перебіг вагітності у I триместрі. Водночас слід зазначити, що за відсутності СГЯ загроза переривання вагітності виявлялася з більшою частотою при ендокринному безплідді, ніж при ТПБ і чоловічому безплідді в анамнезі (41,5% проти 33,5% і 12,7% відповідно). Вища частота загрози переривання вагітності у I триместрі у пацієнток з ендокринним безпліддям в анамнезі, ймовірно, обумовлено високою частотою і вираженістю аутоімунних процесів і порушень гемостазу (частота гіперкоагуляції в плазмовій і тромбоцитарній ланці в 1,5 разу перевищувала аналогічну частоту у пацієнток з ТПБ в анамнезі).

Окрім розвитку СГЯ, чинниками ризику несприятливого результату вагітності у пацієнток з ендокринним безпліддям в анамнезі були вік менше 25 років, дефіцит маси тіла, гіперпролактинемія.

Під час аналізу чинників ризику несприятливого перебігу і результату вагітності у пацієнток із ТПБ в анамнезі було встановлено, що окрім СГЯ важливе значення має «запальний» генез непрохідної маткових труб і персистенція хронічної уrogenітальної інфекції у ранні терміни вагітності. Так, у 76,9% вагітних з репродуктивними втратами причиною безпліддя були сальпінгоофорит і пельвіоперитоніт специфічної етіології в анамнезі. Крім того, важливо зазначити, що у пацієнток з ТПБ в анамнезі і втратою вагітності у I триместрі виявлена висока частота активації вірусної і хламідійної інфекції (у 85,2%). У пацієнток зі сприятливим результатом I триместра частота запального генезу непрохідної маткових труб була в 3,3 разу нижче і становила 23,1%.

Отже, окрім СГЯ, нами виявлені чинники, що сприяють репродуктивним втратам у I триместрі вагітності у пацієнток із ТПБ в анамнезі: низький індекс маси тіла, первинний характер безпліддя і його тривалість більше 5 років, запальний генез непрохідної маткових труб.

Додаткових чинників ризику репродуктивних втрат у I триместрі при чоловічому безплідді виявлено не було. Встановлено, що у 2 із 3 пацієнток вагітність завмерла у 5–6 тиж (анембріонія). Даний факт, ймовірно, пояснюється неповноцінністю сперматозоїдів, що вводяться в цитоплазму яйцеклітини, формуванням генетично аномальних ембріонів і є віддзеркаленням природного відбору.

## **ВИСНОВКИ**

Результати проведених досліджень свідчать, що ранні терміни вагітності є «критичними» для пацієнток з безпліддям в анамнезі, незалежно від його причини і характеризуються вищою частотою репродуктивних втрат і загрози переривання порівняно з II і III триместрами вагітності. Ризик несприятливого результату підвищується при розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

## Influence of assisted reproductive technologies is on clinical motion to a 1 trimester of pregnancy

O. S. Kitsak

**The objective:** to learn the comparative aspects of clinical motion of pregnancy for women after assisted reproductive technologies at infertility of different genesis in anamnesis.

**Materials and methods.** 160 patients with infertility in anamnesis, pregnancy were inspected in which came as a result in vitro fertilization. In 34 from 160 patients after transference of embryos the noted development of ovarion hyperstimulation syndrome of different degree of severity. All patients were up-diffused on groups depending on the etiologic factor of infertility.

**Results.** By us found out factors which are instrumental in reproductive losses in a 1 trimester of pregnancy for patients from pipe peritoneal by infertility in anamnesis: low body mass index, primary character of infertility and his duration more than 5 years, inflammatory genesis of impassable salpinxs. Additional factors of risk of reproductive losses in a 1 trimester at masculine infertility discovered it was not. It is set that in 2 from 3 patients pregnancy intermitted in 5–6 weeks on a type that stopped beating (anembryony). This fact, probably, is explained by inferiority of spermatozoa which are entered in the cytoplasm of ovule, forming genetically of anomalous embryos and is to the reflections of natural selection.

**Conclusion.** The results of the conducted researches testify that early terms of pregnancy are «critical» for patients with infertility in anamnesis, regardless of his reason characterized by higher frequency of reproductive losses and threat of breaking as compared to II and by III trimesters of pregnancy. The risk of unfavorable result rises at development of ovarion hyperstimulation syndrome. The got results must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, 1 trimester of pregnancy, complication.

### Інформація про автора

**Кіцак Ольга Сергіївна** – аспірант, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: 2191.mf1.12@bsmu.edu.ua

ORCID: 0009-0002-0029-3993

### Information about the author

**Kitsak Olga S.** – graduate student department of obstetric, gynecology and perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: 2191.mf1.12@bsmu.edu.ua

ORCID: 0009-0002-0029-3993

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alecsandru D, García-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. Catallozzi 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, Indraco 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.