

Прогнозування та діагностика ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком

О. М. Сусідко^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²ТОВ «Медичний центр доктора Ніколаєва», м. Дніпро

Мета дослідження: розробити сучасний алгоритм прогнозування та діагностики ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням безвибірковим методом були перебували 404 жінки з числа тих, хто встав на облік по вагітності. Критеріями включення в програму обстеження були рання явка в жіночу консультацію, одноплідна вагітність і згода вагітної на обстеження протягом всього періоду гестації. До групи контролю увійшли 50 невагітних жінок. Віковий інтервал обстежених пацієнток був у межах від 17 до 42 років, середній вік вагітних – $25,7 \pm 0,3$ року, жінок групи контролю – $24,8 \pm 0,6$ років ($p > 0,05$).

Після завершення вагітності, залежно від особливостей її перебігу і результату, жінки були розподілені на клінічні групи. Оскільки аналіз ранніх репродуктивних втрат не входив у завдання дослідження, 8 жінок були виключені внаслідок мимовільного переривання вагітності, а остаточно сформовані клінічні групи включали 396 жінок. До I групи увійшли 152 жінки, перебіг вагітності в яких був з різними акушерськими ускладненнями (загрозою переривання вагітності, гестозом, порушенням стану плода) і завершилася несприятливим перинатальним результатом: антенатальною загибеллю плода, передчасними пологами, народженням доношених дітей з пренатальною гіпотрофією і захворюваннями постгіпоксичного генезу. До II групи включено 116 жінок, вагітність в яких також мала ускладнений перебіг, але завершилася народженням здорових доношених дітей. До III групи увійшли 128 жінок з фізіологічним перебігом і результатом вагітності.

У всіх жінок проводили аналіз анамнестичних даних з урахуванням соматичної і гінекологічної захворюваності, акушерського анамнезу. Було проведено детальне оцінювання перебігу вагітності і пологів, наявності і характеру ускладнень. Усім вагітним проводили повне клініко-лабораторне обстеження, що включає обстеження на носійство інфекцій TORCH-комплексу, виконували трикратне ультразвукове дослідження з доплерометрією.

Результати. Проведене дослідження продемонструвало, що ці ускладнення є ваговитими чинниками перинатального ризику: ранній токсикоз збільшував ри-

зиск несприятливого перинатального результату в 2,1 раза, загроза переривання вагітності в I і II триместрах – в 1,6 і 1,7 раза відповідно, зокрема загроза переривання, що зажадала повторних і тривалих госпіталізацій, – у 2,1 раза. Істотно збільшували ризик перинатальних ускладнень загрози передчасні пологи, навіть у випадках успішного токолізу (відносний ризик = 1,6). Значущим чинником перинатального ризику серед ускладнень вагітності був гестоз: відносний ризик несприятливого результату з боку плода і новонародженого за наявності даного ускладнення збільшувався в 1,7 раза при гестозі легкого ступеня і в 2,5 раза за наявності у пацієнтки гестозу середнього або важкого ступеня.

Патологічні зміни морфофункціонального стану фетоплацентарного комплексу за результатами ультразвукової діагностики у II триместрі вагітності реєстрували з частотою 19,1% у пацієнток з несприятливим результатом вагітності для плода і 21,6% у жінок з гестаційними ускладненнями, що народили здорових дітей ($p > 0,05$). У III триместрі вагітності частота патологічних змін збільшилася до 48,0% і 35,3% відповідно ($p < 0,05$), тобто інформативні ультразвукові маркери у пацієнток з несприятливими перинатальними результатами достовірно частіше виявлялися на стадії клінічної маніфестації гестаційних ускладнень.

Висновки. На підставі комплексного вивчення фетоплацентарного гомеостазу визначений алгоритм обстеження жінок в рамках акушерського моніторингу для прогнозування гестаційних і перинатальних ускладнень, оптимізації лікування і розродження вагітних. Проведене дослідження дозволило визначити інформативні маркери для ранньої діагностики порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу. На основі оцінки клінічно-анамнестичних даних, доповнених інформативними лабораторними тестами дослідження фетоплацентарного гомеостазу, сформовані та впроваджені в практичну охорону здоров'я оцінково-прогностичні таблиці ризику розвитку гестаційних ускладнень (у ранні терміни вагітності) і перинатальної ризику (у 28–32 тиж і при доношеній вагітності).

Ключові слова: ускладнення вагітності, прогнозування, діагностика, високий перинатальний ризик.

Резервами зниження материнської і перинатальної захворюваності і смертності є прогнозування і доклінічна діагностика гестаційних ускладнень. На сьогодні не викликає сумніву, що вибір найбільш оптимального методу ведення вагітності і пологів неможливий без урахування ступеня акушерського і перинатального ризику [1, 2]. Проте методологічні підходи до виділення групи жінок, вагітність і пологи в яких можуть супроводжуватися акушерськими ускладненнями або порушенням життєдіяльності плода, залишаються недостатньо розробленими і в практичній діяльності обмежуються переважно рутинним аналізом клініко-анамнестичних даних, що дезорієнтує лікарів, вимушених здійснювати профілактичні заходи у більшості вагітних.

У сучасному акушерстві складання прогнозу гестаційних і перинатальних ускладнень базується на концепції високої ризику [3, 4], але складність патогенетичних механізмів їх формування утруднює можливість цілеспрямованого прогнозування. Основним досягненням сучасного етапу вивчення патогенезу акушерських ускладнень є кардинальне розширення уявлень про ангіогенний дисбаланс і судинні порушення, супутні початковим стадіям плацентарної дисфункції та асоційованих з нею гестаційних ускладнень [5, 6].

Виявлення доклінічних системних змін в організмі жінки відкриває перспективу верифікації передвісників гестаційних ускладнень на підставі скринінг-досліджен-

ная біохімічних і біофізичних показників [7, 8]. Проте жоден з методів ранньої діагностики не може претендувати на ідеальний скринінг, індивідуальна прогностична цінність кожного з тестів невисока, а багатофакторність ускладнень вагітності визначає необхідність пошуку комплексних методів їх ефективного прогнозування з перспективою використання не одного, а цілої низки клінічних і біохімічних маркерів [9, 10].

Для оптимізації антенатального обстеження з метою формування груп ризику доцільно використовувати найбільш інформативні з доступних тестів оцінки фетоплацентарного гомеостазу, а обґрунтування необхідності всіх видів досліджень повинно мати доказову базу, засновану на епідеміологічному підході до верифікації окремих чинників ризику. Більш точна ідентифікація груп ризику на основі комплексного підходу до вибору прогностичних стратегій може сприяти розробленню цілеспрямованих заходів профілактичної і лікувальної дії і обмеженню «акушерської агресії» по відношенню до практично здорових вагітних [11, 12].

Мета дослідження: розробити сучасний алгоритм прогнозування та діагностики ускладнень гестації в жінок з високим перинатальним ризиком.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням безвибірковим методом були узяті 404 жінки з числа тих, що встали на облік по вагітності.

Критерії включення в дослідження:

- рання явка в жіночу консультацію,
- одноплідна вагітність,
- згода вагітної на обстеження протягом всього періоду гестації.

До групи контролю увійшли 50 невагітних жінок. Віковий інтервал обстежених пацієнток був у межах від 17 до 42 років, середній вік вагітних становив $25,7 \pm 0,3$ року, жінок групи контролю – $24,8 \pm 0,6$ року ($p > 0,05$).

Після завершення вагітності, залежно від особливостей її перебігу і результату, жінок було розподілено на клінічні групи. Оскільки аналіз ранніх репродуктивних втрат не входив в завдання дослідження, 8 жінок були виключені з дослідження унаслідок мимовільного переривання вагітності.

Остаточні сформовані клінічні групи включали 396 жінок, розподілених на три групи:

- I група – 152 жінки, вагітність в яких перебігала з різними акушерськими ускладненнями (загрозою переривання вагітності, гестозом, порушенням стану плода) і завершилася несприятливим перинатальним результатом: антенатальною загибеллю плода, передчасними пологам, народженням доношених дітей з пренатальною гіпотрофією і захворюваннями постгіпоксичного генезу.
- II група – 116 жінок, вагітність в яких також мала ускладнений перебіг, але завершилася народженням здорових доношених дітей.
- III група – 128 жінок з фізіологічним перебігом і результатом вагітності.

У всіх жінок було проведено аналіз анамнестичних даних з урахуванням соматичної і гінекологічної захворюваності, акушерського анамнезу. Проводили детальне оцінювання перебігу вагітності і пологів, наявності і характеру ускладнень. Усім вагітним проводили повне клініко-лабораторне обстеження, що включає обстеження на носійство інфекцій TORCH-комплексу, виконували трикратне ультразвукове дослідження з доплерометрією.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз анамнестичних даних продемонстрував, що за віком, акушерським паритетом і соціальним статусом вагітні груп порівняння істотно не розрізнялися. Із соціальних чинників єдиною достовірно ознакою було куріння: жінок, що курять і відмовилися від куріння в період вагітності, серед пацієнток з гестаційними ускладненнями було значно більше (15,8% і 6,9%), ніж у групі жінок з фізіологічною вагітністю (1,6%; $p < 0,01$ і $p < 0,05$).

Результати оцінювання акушерсько-гінекологічного анамнезу вагітних порівнюваних груп зафіксували істотні відмінності в частоті мимовільних абортів (15,1%, 16,4% і 5,5% відповідно; $p < 0,05$), передчасних пологів (27,0%, 3,7% і 3,2%; $p < 0,05$) і гестозу (35,1%, 22,2% і 12,9% відповідно; $p < 0,05$). З гінекологічних захворювань у пацієнток з гестаційними ускладненнями дещо частіше реєструвалися безпліддя (6,6%, 7,8% і 5,5% відповідно; $p > 0,05$), вади розвитку матки і рубець на матці (5,9%, 5,2% і 3,9% відповідно; $p > 0,05$). Аналіз соматичних захворювань виявив у пацієнток з ускладненим перебігом вагітності вищу частоту, ніж у жінок фізіологічною вагітністю, гіпертонічної хвороби (9,9%, 3,4% і 1,6% відповідно; $p < 0,05$) і ожиріння (14,5%, 10,3% і 6,3% відповідно; $p < 0,05$).

Крім того, у пацієнток з несприятливим перинатальним результатом достовірно частіше, ніж у жінок, що народили здорових дітей, виявлялася мультигенна форма тромбофілії (43,8%, 18,8% і 20,7% відповідно; $p < 0,05$). Обстеження на перинатально значущі інфекції (TORCH-комплекс), проведене в I триместрі вагітності в рамках стандартної скринінг-програми, показало, що у пацієнток з гестаційними ускладненнями, особливо у випадках несприятливого результату вагітності для плода, частота виявлення антитіл класу IgG до *Chlamydia trachomatis* була істотно вища, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності (20,7%, 15,3% і 9,4% відповідно; $p < 0,05$). Подібна закономірність встановлена і щодо частоти виявлення анамнестичних антитіл до *Toxoplasma gondii* (24,3%, 21,4% і 11,3% відповідно; $p < 0,05$).

Епідеміологічна оцінка ризику розвитку гестаційних ускладнень дозволила виявити найбільш значущі чинники, що сприяють виникненню ускладнень вагітності. Такими соматичними захворюваннями були гіпертонічна хвороба (відносний ризик (BP) = 1,4) і ожиріння (BP = 1,2). Впливу віку вагітної (юного і старше 35 років) та акушерського паритету на ризик розвитку ускладнень вагітності у рамках цього дослідження не встановлено.

Анамнестичними чинниками, що помірно підвищують ризик, були рубець на матці (BP = 1,1), безпліддя (BP = 1,1) гестоз (BP = 1,3), мимовільні аборти (BP = 1,3), передчасні пологи (BP = 1,4) і наявність в анамнезі три і більше випадків спонтанного і штучного переривання вагітності (BP = 1,3). Більшою мірою підвищення ризику розвитку гестаційних ускладнень було пов'язано з курінням (BP = 1,4). Факт виявлення у вагітних гетерозиготного носійства тромбофілічних мутацій істотно не впливав на величину ризику (BP = 1,0), проте наявність генетичного поліморфізму PAI-1 і, особливо, мультигенних асоціацій спадкових тромбофілічних станів дещо збільшувало ризик ускладненого перебігу вагітності (BP = 1,2 і BP = 1,4 відповідно). Крім того, частота гестаційних ускладнень була пов'язана з виявленням анамнестичних антитіл до *Chlamydia trachomatis* (BP = 1,2) і *Toxoplasma gondii* (BP = 1,2).

За підсумками проведеного дослідження також розраховано відносний ризик розвитку гестозу: із соматичних захворювань достовірними клінічними чинниками ризику розвитку цього ускладнення є лише ожиріння і гіпертонічна хвороба. Наявність ожиріння збільшує ризик розвитку гестозу в 1,9 раза, гіпертонічної хвороби — у

2,2 раза. Інші екстрагенітальні захворювання істотного впливу на ризик розвитку гестозу не надавали. Так, відносний ризик при захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів становив 1,1; при варикозній хворобі – 0,7. З анамнестичних чинників істотно збільшував ризик розвитку цього ускладнення вагітності гестоз в анамнезі (у 2,6 раза). Значно збільшували ризик гестозу мимовільні аборти в анамнезі (BP = 1,5) і куріння (BP = 1,9).

Отримані в ході проведеного дослідження результати продемонстрували, що ускладнений перебіг вагітності не завжди знаходить реалізацію у вигляді несприятливого результату для плода. У пацієнок з гестаційними ускладненнями, залежно від перинатального результату, були встановлені істотні відмінності в частоті гіпертонічної хвороби (9,9% і 3,4%; $p < 0,05$), анемії в ранні терміни вагітності (15,8% і 6,9%; $p < 0,05$) і дефіциті маси тіла (11,8% і 3,5%; $p < 0,05$). У групі жінок з несприятливими перинатальними результатами достовірно частіше реєстрували мультигенну форму тромбофілії (43,8% і 18,8%; $p < 0,05$) і було більше жінок, що як курять, так і відмовилися від куріння в період вагітності (15,8% і 6,9%; $p < 0,05$).

Результати епідеміологічної оцінки перинатального ризику довели, що несприятливий результат вагітності для плода був асоційований з чинниками, аналогічними встановленим чинникам у процесі оцінки ризику розвитку гестаційних ускладнень. Так, із соматичних захворювань чинником, що значно збільшує перинатальний ризик, була гіпертонічна хвороба (BP = 2,0), а чинниками, що помірно впливають на збільшення ризику, були ожиріння (BP = 1,4) і анемія, що виявляється в I триместрі вагітності (BP = 1,4). Значно більше ризик несприятливого перинатального результату підвищувало куріння (BP = 2,0). З анамнестичних показників істотним чинником ризику був дефіцит маси тіла до вагітності (BP = 1,6).

У рамках проведеного дослідження вказівка на штучні аборти в анамнезі трохи підвищувала перинатальний ризик (BP = 1,1), але ранні репродуктивні втрати збільшували ризик в 1,3 раза, а наявність три і більше випадків переривання вагітності сприяло збільшенню ризику в 1,4 раза.

Факт наявності мультигенних асоціацій спадкових тромбофілічних станів майже удвічі збільшував ризик несприятливого перинатального результату (BP = 1,9). Крім того, детальний аналіз наявності у пацієнок окремих мутацій дозволив встановити, що 75% обстежених пацієнок, що народили дітей з пренатальною гіпотрофією I-II ступеня, виявилися гетерозиготними носійками генетичного поліморфізму PAI-1: цей тромбофілічний стан збільшував перинатальний ризик в 1,2 раза.

Серед клінічних особливостей перебігу гестаційного процесу у пацієнок з несприятливим перинатальним результатом можна виділити ранній токсикоз (11,2% і 4,3%; $p < 0,05$), гестоз середнього і важкого ступеня (11,8% і 1,7%; $p < 0,01$) і «рецидивуючу» загрозу переривання вагітності (25,7% і 15,5%; $p < 0,05$). Проведене дослідження продемонструвало, що ці ускладнення є ваговитими чинниками перинатального ризику: ранній токсикоз збільшував ризик несприятливого перинатального результату у 2,1 раза, загроза переривання вагітності в I і II триместрах – в 1,6 і 1,7 раза відповідно, зокрема загроза переривання, що зажадала повторних і тривалих госпіталізацій, – у 2,1 раза. Істотно збільшували ризик перинатальних ускладнень загрозові передчасні пологи, навіть у випадках успішного токолізу (BP = 1,6).

Значущим чинником перинатального ризику серед ускладнень вагітності був гестоз: відносний ризик несприятливого результату з боку плода і новонародженого за наявності цього ускладнення збільшувався в 1,7 раза при гестозі легкого ступеня і в 2,5 раза за наявності у пацієнтки гестозу середнього або важкого ступе-

ня. Патологічні зміни морфофункціонального стану фетоплацентарного комплексу за результатами ультразвукової діагностики в II триместрі вагітності реєстрували з частотою 19,1% у пацієнок з несприятливим результатом вагітності для плода і 21,6% у жінок з гестаційними ускладненнями, що народили здорових дітей ($p > 0,05$). У III триместрі вагітності частота патологічних змін збільшилася до 48,0% і 35,3% відповідно ($p < 0,05$), тобто інформативні ультразвукові маркери у пацієнок з несприятливими перинатальними результатами достовірно частіше виявлялися на стадії клінічної маніфестації гестаційних ускладнень.

Детальний порівняльний аналіз ультразвукових параметрів стану фетоплацентарної системи у вагітних з гестаційними ускладненнями дозволив встановити, що у пацієнок з несприятливими перинатальними результатами частота виявлення маловоддя в II триместрі вагітності в 4 рази перевищувала таку у жінок з фізіологічним результатом вагітності для плода (7,2% і 1,7%; $p < 0,05$). У III триместрі гестації ця закономірність зберіглася: маловоддя було зареєстроване в 15,1% і 4,3% вагітних відповідно ($p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

На підставі комплексного вивчення фетоплацентарного гомеостазу визначений алгоритм обстеження жінок у рамках акушерського моніторингу для прогнозування гестаційних і перинатальних ускладнень, оптимізації лікування і розродження вагітних. Проведене дослідження дозволило визначити інформативні маркери для ранньої діагностики порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу. На підставі оцінки клініко-анамнестичних даних, доповнених інформативними лабораторними тестами дослідження фетоплацентарного гомеостазу, сформовані й упроваджені в практичну охорону здоров'я оцінково-прогностичні таблиці ризику розвитку гестаційних ускладнень (у ранні терміни вагітності) і перинатальної ризику (у 28–32 тиж і при доношеній вагітності).

Women have prognostication and diagnostics of complications of gestation with a high perinatal risk O. M. Susidko

The objective: to develop modern algorithm of prognostication and diagnostics of complications of gestation for women with a high perinatal risk.

Materials and methods. Under our supervision by a randomization 404 women were taken from a number those which got up on an account for pregnancies. The criteria of plugging in the program of inspection were early appearance in womanish consultation, singleton pregnancy and consent of pregnant on an inspection during all period of gestation. A control group was made by 50 unpregnant women. An age-old interval of the inspected patients was scope from 17 to 42 years, middle age of pregnant made $25,7 \pm 0,3$ years, women of control group – $24,8 \pm 0,6$ years ($p > 0,05$).

After completion of pregnancy, depending on the features of its course and result, distributing of women was mine-out on clinical groups. As an analysis of early reproductive losses was not included in the task of research, 8 women were excluded from development as a result of the involuntary breaking of pregnancy and finally formed clinical groups were included by 396 women. I a group was made by 152 women, pregnancy in which flowed with different obstetric complications (by the threat of terminating pregnancy, gestosis, violation of the state of fetus) and completed by an unfavorable perinatal result: by antenatal fetal death, premature births, birth of the worn children with a prenatal hypotrophy and diseases of post-hypoxic genesis. The II group was made by 116 women, pregnancy in which also had complicated course, but completed by birth of the healthy worn children.

The III group was made by 128 women with physiology course and result of pregnancy. For all women the analysis of anamnestic data was conducted taking into account somatic and gynaecological morbidity, obstetric anamnesis. The detailed estimation of course of pregnancy and births, presence and character of complications was conducted. The complete was conducted all pregnant clinical-and-laboratory inspection which includes an inspection on the transmitter of infections of TORCH-complex, executed triple ultrasonic research from dopplermetry.

Results. The conducted research retined that these complications were the weighty factors of perinatal risk: early toxicosis was increased by the risk of unfavorable perinatal result at 2,1 time, threat of terminating pregnancy in I and II trimesters – in 1,6 and 1,7 time respectively, including threat of breaking, which requested the repeated and protracted hospitalizations, – at 2,1 time. Substantially threatenings premature births increased the risk of perinatal complications, even in the cases of successful tocolysis (relative risk = 1,6). The meaningful factor of perinatal risk among complications of pregnancy was a gestosis: relative risk of unfavorable result from the side of fetus and new-born at presence of this complication increased at 1,7 time at the gestosis of easy degree and at 2,5 time at presence of for the patient of gestosis of middle or heavy degree. Pathological changes morpho-functional to the state of fetoplacental complex as a result of ultrasonic diagnostics in the II trimester of pregnancy registered with frequency 19,1% for patients with the unfavorable result of pregnancy for fetus and 21,6% for women with gestational complications which gave healthy children ($p > 0,05$). In the III trimester of pregnancy frequency of pathological changes was increased to 48,0% and 35,3% respectively ($p < 0,05$), that informing ultrasonic markers for patients with unfavorable perinatal results for certain more frequent appeared on the stage of clinical manifestation of gestational complications.

Conclusions. On the basis of complex study of fetoplacental homeostasis a certain algorithm of inspection of women is within the framework of the obstetric monitoring for prognostication of gestational and perinatal complications, optimization of treatment and delivery of pregnant. The conducted research allowed to define informing markers for early diagnostics of violation of the functional state of fetoplacental complex. On the basis of estimation clinically anamnestic information, complemented by informing laboratory tests researches of fetoplacental homeostasis, formed and inculcated in a practical health protection score-prognostic tables of risk of development of gestational complications (in the early terms of pregnancy) and perinatal to the risk (in 28–32 weeks and at the worn pregnancy).

Keywords: complication of pregnancy, prognostication, diagnostics, high perinatal risk.

Відомості про автора

Сусідко Олена Миколаївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-4840-0033; e-mail: Elena2910801@gmail.com

Information about the author

Susidko Olena M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-4840-0033; e-mail: Elena2910801@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alasmari NM, Son WY, Dahan MH. The effect on pregnancy and multiples of transferring 1-3 embryos in women at least 40 years old. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Sep;33(9):1195-202. doi: 10.1007/s10815-016-0749-6.
2. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: maternal versus fetal clinical presentations by gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug;23(8):887-93. doi: 10.3109/14767050903334885.
3. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Nov;159(1):77-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.025.
4. Aoki S, Hashimoto K, Ogawa K, Horikawa R, Sago H. Developmental outcomes of Japanese children born through Assisted Reproductive Technology (ART) in toddlerhood. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 May;44(5):929-35. doi: 10.1111/jog.13613.

5. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernandez-Martinez A. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Dec;36(12):2435-45. doi: 10.1007/s10815-019-01631-6.
6. Benard J, Calvo J, Comtet M, Benoit A, Sifer C, Grynberg M. Fertility preservation in women of the childbearing age: Indications and strategies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2019 May;45(5):424-44. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.005.
7. Bergh C, Wennerholm UB. Obstetric outcome and long-term follow up of children conceived through assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Dec;26(6):841-52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.05.001.
8. Bertoni Tanaka M, Agarwal A, Esteves SC. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? *Panminerva Med.* 2019 Jun;61(2):138-51. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03512-7.
9. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, De Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2019: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2021 Aug;31(8):1638-52. doi: 10.1093/humrep/dew151.
10. Carusi DA. The placenta accreta spectrum: epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec;61(4):733-42. doi: 10.1097/GRF.0000000000000391.
11. Cavoretto PI, Giorgione V, Sotiriadis A, Viganò P, Papaleo E, Galdini A, et al. IVF/ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jun 4;1-10. doi: 10.1080/14767058.2020.1771690.
12. Chambers GM, Hoang VP, Sullivan EA, Chapman MG, Ishihara O, Zegers-Hochschild F, et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis. *Fertil Steril.* 2019 Jan;101(1):191-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.005.