

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису


КІЦАК ОЛЬГА СЕРГІЇВНА

УДК 618.17/.5-06:618.17-089.888.11

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПРОФІЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК
З НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ДОПОМІЖНИХ
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В АНАМНЕЗІ**

в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело  Ольга КІЦАК

Науковий керівник: Вдовиченко Ю. П., чл.-кор. НАМН України, доктор
медичних наук професор

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Кіцак О. С. Профілактика репродуктивних втрат у жінок з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій 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»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України; 2026.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти невиношування у жінок із репродуктивними втратами та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: встановити причини безпліддя у жінок, які використовують допоміжні репродуктивні технології; з'ясувати особливості гінекологічної захворюваності у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі; представити основні аспекти клінічної симптоматики невиношування вагітності у жінок після екстракорпорального запліднення; показати роль артіфіційних абортів та внутрішньоматкових втручань у розвитку репродуктивних втрат у жінок після допоміжних репродуктивних технологій; оцінити структуру по триместрам вагітності репродуктивних втрат після екстракорпорального запліднення; удосконалити та показати ефективність алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Об'єкт дослідження – репродуктивні втрати. Предмет дослідження – перебіг прегравідарного періоду, вагітності та пологів у жінок з допоміжними репродуктивними технологіями. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

Науково обґрунтовано проведення комплексного дослідження причин репродуктивних втрат у жінок, що пройшли процедуру екстракорпорального запліднення, що враховує, окрім соціальних і медичних причин, показники чоловічої фертильності. Науково обґрунтовано необхідність комплексного підходу до оцінки перспектив виношування вагітності, що настала в результаті екстракорпорального запліднення, що ґрунтується на результатах доплерографії матково-плодового кровотоку, морфологічного, імуногістохімічного, гормонального досліджень. Визначена етіологічна структура гестаційних втрат I, II і III триместру. Представлені предиктори звичного невиношування вагітності після екстракорпорального запліднення. Науково обґрунтовано необхідність удосконалення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Проведено порівняльний клінічний аналіз перебігу прегравідарного періоду, вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з екстракорпоральним заплідненням, які отримували різні алгоритми діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій на підставі індивідуального підходу до використання імуногістохімічних маркерів та направленої медикаментозної корекції. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2023 по 2025 рр. Авторкою проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 143 пацієнток, що пройшли один або декілька (не більше трьох) циклів екстракорпорального запліднення. Залежно від результату вагітності жінки були розділені на дві групи. До першої (основної) групи увійшли 81 пацієнтка, чия вагітність мимоволі перервалася або завмерла на різних термінах після імплантації ембріона, другу групу (порівняння) склали 62 жінки, гестація яких

розвивалася і закінчилася народженням живого плода. У складі основної групи була виділена підгрупа 1.1 з 21 жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Авторкою написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Авторкою виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали, отримані дисертанткою, викладено в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни. Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на науково-практичних конференціях молодих вчених НУОЗ України імені П. Л. Шупика (2023–2025 рр.), на засіданнях асоціації акушерів-гінекологів Буковини (2023–2025 рр.). За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких одна стаття у співавторстві, 5 – самостійні статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України.

Результати проведених досліджень свідчать, що безпліддя жінок після екстракорпорального запліднення розвивається на тлі екстрагенітальних захворювань. Проте, в групі пацієнок з неблагополучним результатом гестації було статистично значимо більше жінок із захворюваннями щитоподібної залози, ожирінням і підвищеним індексом маси тіла, порушеннями системи гемостазу й імунологічними порушеннями. Ожиріння і високий індекс маси тіла спостерігалися у 31,5 % жінок основної групи і лише у 26,6 % жінок групи порівняння, гіпотиреоз – у 14,2 і 9,7 %) відповідно. Статистично значимі відмінності між групами отримані по таких нозологіях як тромбофілія – у 19,8 % жінок основної групи і 10,5 % жінок групи порівняння, антифосфоліпідний синдром – у 26,5 і 16,9 %, а також інфекції, що передаються статевим шляхом, які були зареєстровані у 35,2 і 26,6 % пацієнок відповідно. У гінекологічному анамнезі пацієнок як з вагітністю, що не розвива-

лася, так і з прогресуючою вагітністю, провідне місце займав хронічний ендометрит, діагностований у 48,1 % жінок основної групи і 34,7 % жінок групи порівняння ($p < 0,05$). Статистично значимі відмінності спостерігалися по наступних нозологіях: ендометріоз – у 5,6 і 8,9 % жінок, міома матки – у 8,0 і 4,8 %, поліпи ендометрія – у 30,2 і 19,4 %, аномалії розвитку матки – у 17,3 і 7,3 % відповідно. У жінок з неефективними спробами екстракорпорального запліднення частіше спостерігалися і були більш вираженими симптоми загрози переривання вагітності, такі як кров'янисті виділення зі статевих шляхів – на них вказували 67,3 % пацієток основної групи і 38,7 % пацієток групи порівняння; тягнучі або переймоподібні болі в нижній частині живота і поперековій області – 97,5 і 27,4 % відповідно. Кількість мимовільних викиднів і артифіційних абортів частіше реєструвалась у пацієток з неефективними спробами екстракорпорального запліднення. У середньому, на одну жінку основної групи припадало 3,1 вагітностей, тоді як в групі порівняння – 2,4. Проте, гестація у пацієток основної групи частіше переривалася (завмирала) на різних термінах. Кількість артифіційних абортів в групі пацієток з вагітністю, що не розвивалася, перевищувала аналогічний показник групи жінок з благополучним результатом вагітності після екстракорпорального запліднення більш ніж на 40,0 %, а кількість лікувально-діагностичних вишкрібань – в 5,2 рази. Внутрішньоматкові втручання негативно вплинули на стан ендометрія і в цілому на репродуктивну функцію жінок. Мимовільне переривання (завмирання) вагітності після екстракорпорального запліднення може мати місце в будь-якому триместрі, в нашому дослідженні найбільша кількість індукованих вагітностей (72,8 %) припинили розвиватися в I триместрі. Основними причинами стали хромосомні аномалії і вроджені вади розвитку плода – вони спостерігалися в 58,5 і 26,3 % випадків основної і групи порівняння відповідно. У II триместрі вагітність завмерла у 23,4 % пацієток,

найчастіше причиною слугувала первинна або вторинна плацентарна дисфункція, ознаки якої були виявлені в ході доплерографії у більшості пацієнок. В етіологічній структурі гестаційних втрат II триместру провідне місце займали захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, ожиріння і надлишкова маса тіла, патологія матки, тромбофілія, а також багатоплідна вагітність. У III триместрі вагітність перервалася у 9,3 % жінок. Провідною причиною втрати плода залишалася плацентарна дисфункція, що часто виникає як ускладнення прееклампсії, і відшарування або передлежання плаценти у пацієнок з аномаліями матки та ендометритом. Отримані дані дозволяють говорити про провідну роль ендокринної патології в припиненні розвитку вагітності на різних термінах після невдалих спроб екстракорпорального запліднення. Визначальну роль відіграють також первинне безпліддя і переривання вагітності (мимовільний викидень) на ранніх термінах в анамнезі. Жінкам, підготовленим до циклу екстракорпорального запліднення, незалежно від числа зроблених спроб рекомендується пройти повне обстеження і отримати висновок фахівця з використанням удосконаленого нами алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. У разі отримання висновку про низький або середній ризик невиношування вагітності необхідно пройти в повному обсязі прегравідарну підготовку за запропонованим у даному дослідженні алгоритмом. Особливу увагу в ході підготовки до циклу екстракорпорального запліднення рекомендується приділити зниженню маси тіла при підвищеному індексу маси тіла і стабілізації гормонального фону. В процесі підготовки до чергового циклу екстракорпорального запліднення слід призначити пацієнтці комбіновані оральні контрацептиви, а за наявності протипоказань – негормональні засоби контрацепції. Удосконалений нами алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів профілактики невиношування у жінок зі звичною втратою

вагітності, підготовлюваних до проведення програми екстракорпорального запліднення, що використовує як маркер невиношування результати імуногістохімічного аналізу, дозволяє оперативно визначити ризик мимовільного переривання гестації у кожному конкретному випадку, визначити тактику ведення пацієнтки і негайно видати їй необхідні рекомендації. Запропонований удосконалений алгоритм персоніфікованої прегравідарної підготовки, що включає як медикаментозні, так і немедикаментозні методи, дозволяє досягти збільшення товщини ендометрія до параметрів, необхідних для введення тригера овуляції (понад 8 мм), і підвищення показника частоти настання вагітності в наступному циклі екстракорпорального запліднення. В результаті такої підготовки вагітність настала і завершилася народженням життєздатного плода у 68,5 % пацієток із втратою гестації в анамнезі, зокрема у 29,6 % жінок з ендокринними порушеннями і підвищеним індексом маси тіла – після зниження маси тіла і корекції інсулінорезистентності.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, хірургічні втручання на матці, вагінальні інфекції, імунітет, патологія ендометрія, допоміжні репродуктивні технології, ускладнення вагітності, репродуктивні втрати, профілактика.

ANNOTATION

Kitsak O. S. Prophylaxis of reproductive losses for women with the unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies 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). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2026.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of miscarriage for women with reproductive losses and unsuccessful attempts in vitro fertilization in anamnesis on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures.

For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to set reasons of infertility for women which use assisted reproductive technologies; to find out the features of gynaecological morbidity for women with reproductive losses in anamnesis; to present the basic aspects of clinical symptoms of miscarriage of pregnancy for women after in vitro fertilization; to rotin the role of artificial abortions and intrauterine interferences in development of reproductive losses for women after assisted reproductive technologies; to estimate a structure for trimester pregnancies of reproductive losses after in vitro fertilization; to perfect and rotin efficiency of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures for women after the unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies. A research object is reproductive losses. Article of research is motion pregravide period, pregnancy and births for women with assisted reproductive technologies. Research methods – clinical, echographic, endocrinology, immunological, microbiological, morphological and statistical.

Scientifically grounded conducting of complex research of reasons of reproductive losses for women, which passed procedure in vitro fertilization, which takes into account, except for social and medical reasons, the indexes of masculine fertility. Scientifically grounded necessity of the complex going near the estimation of prospects of maturing of pregnancy, which came as a result in vitro fertilization, which is based on the results of dopplerography fallopian-fetus blood stream, morphological, immunohistochemical, hormonal researches. The etiologic structure of gestational losses is certain I, II and III trimester. Predictors of the usual miscarriage of pregnancy is presented after in vitro fertilization. Scientifically grounded necessity of improvement of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures for women after the unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies. The comparative clinical analysis of motion of pregravide period, pregnancy, births and perinatal consequences is conducted for women

with in vitro fertilization, which got the different algorithms of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures. The algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures is improved and inculcated for women after the unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies on the basis of the individual going near the use of immunohistochemical markers and directed medicinal correction. Planning and conducting of all researches is executed for period from 2023 to 2025 years. It is conducted an author clinical-and-laboratory and functional inspection of 143 patients which passed one or a few (not more than three) cycles in vitro fertilization. Depending on the result of pregnancy of woman parted on two groups. In first – basic group 81 patient entered, whose pregnancy involuntarily intermitted or stopped beating on different terms after implantation of embryo, second group – comparison was made by 62 women, gestation which developed and made off birth of live fetus. In composition a basic group there was the selected sub-group 1.1 from 21 women with the usual miscarriage of pregnancy. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, the algorithm of treatment-and-prophylactic measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree set out in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch a scientific and practical novelty. The substantive provisions of work were given a report and came into question on the scientific and practical conferences of young scientists of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (2023–2025 years); on meetings of association of obstetric gynaecologists of Bukovyna (2023–2025 years). On the topic of dissertation the 6 advanced studies from which one article is in a co-authorship are published, 5 articles are the independent articles in scientific editions, ratified Personnel Certification Department MES of Ukraine.

The results of the conducted researches testify that infertility of women after in vitro fertilization develops on a background extragenital diseases. However in the group of patients with the unhappy result of gestation statistically meaningful more women with the diseases of thyroid gland, obesity and enhanceable body mass index, by violations of the system to hemostasis and by immunological violations. Obesity and high body mass index was marked in 31.5 % women of basic group and only in 26.6 % women of group of comparison, hypothyroidism– in 14.2 % and 9.7 %) respectively. Statistically meaningful differences between groups are got on such nosologies, as a thrombophilia, which is marked in 19.8 % and 10.5 % women, antiphospholipid syndrome – in 26.5 % and 16.9 %, and also infections which are passed by a sexual way, which were registered in 35.2 % and 26.6 % patients respectively. In gynaecological anamnesis of patients both with pregnancy which did not develop and with making progress, a leading place occupies chronic endometritis, diagnosed in 48.1 % women of basic group and 34.7 % women of group of comparison ($p < 0.05$). Statistically meaningful differences are marked on the followings nosologies: endometriosis – in 5.6 % and 8.9 %, uterine fibroids – in 8.0 % and 4.8 %, endometrial polyps – in 30.2 % and 19.4 %), anomalies of development of uterus – in 17.3 % and 7.3 % respectively. For women with the uneffective attempts in vitro fertilization more frequent observed and were more expressed symptoms of threat of terminating pregnancy, such as bloody excretions from sexual ways – 67.3 % patients of basic group and 38.7 % patients of group of comparison, pains which pulling or cramping, specified on them, in the underbody of stomach and in a lumbar region – 97.5 % and 27,4 %) respectively. Number of involuntary abortions and artificial abortions statistically meaningfully anymore for patients with the uneffective attempts in vitro fertilization. In middle, on one woman there were 3.1 pregnancies in

a basic group, on a one woman in the group of comparison – 2.4. However gestation for the patients of basic group more frequent interrupted (stopped beating) on different terms. The number of artificial abortions in the group of patients with pregnancy which did not develop, exceeds the analogical index of group of women with the happy result of pregnancy after in vitro fertilization more than on 40.0 %, but number therapeutic-and- diagnostic curettage – at 5.2 time. Endometrial interferences negatively influenced on the state of endometrium and on the whole on the reproductive function of women. The spontaneous abortion (missed) after in vitro fertilization can take place in any trimester. Most of the induced pregnancies (72.8 %) broke off to develop in I trimester. Principal reasons were become by chromosomal anomalies and innate teratosis of fetus – they were marked in 58.5 % and 26.3 % case respectively. In II trimester pregnancy missed in 23.4 % patients, more frequent all reason primary or second placenta dysfunction the signs of which were found out during dopplerography in most patients served as. In the etiologic structure of gestational losses to the II trimester a leading place is occupied by diseases of thyroid gland, saccharine diabetes, obesity and surplus mass of body, pathology of uterus, thrombophilia, and also multiple pregnancy. In III trimester pregnancy intermitted in 9,3 % women. Leading reason of fetal loss was placenta dysfunction, which often arises up as complication of preeclampsia, and placental abruption and placenta previa for patients with the anomalies of uterus and endometritis. Obtained data allow to talk about the leading role of endocrine pathology in stopping of development of pregnancy on different terms after the unsuccessful attempts in vitro fertilization. A determining role is played also by primary infertility and termination pregnancy (spontaneous abortion), that was in anamnesis, on early terms. To the women, prepared to the cycle in vitro fertilization, regardless of number of the done attempts it is recommended to be a complete

inspection and get the conclusion of specialist with the use of the algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures improved by us. In the case of receipt of conclusion about the low or middle risk of miscarriage of pregnancy to be in full pregravid preparation on the algorithm offered in this research. Special attention during preparation to the cycle in vitro fertilization it is recommended to spare to the decline of mass of body at to the enhanceable body mass index to proceeding in a hormonal background. In the process of preparation to the duty cycle in vitro fertilization it follows to appoint the combined oral contraceptives to the patient, and at presence of contra-indications are unhormonal facilities of contraception. The algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures of prophylaxis of miscarriage is improved by us for women with the usual loss of pregnancy, prepared to the conduct of the program in vitro fertilization which uses as a marker of miscarriage results of immunohistochemical analysis, allows operatively to define the risk of the spontaneous abortion of gestation in every case, to define tactic of conduct of patient and immediately to give out recommendations to it.

The improved algorithm of personalized pregravid preparation, which includes both medicinal and unmedicinal methods, allows to attain the increase of thickness of endometrium to the parameters, necessary for introduction of trigger of ovulation (over 8 mm), and increase of index of frequency of offensive of pregnancy in the next loop in vitro fertilization, is offered. As a result of such preparation pregnancy came and completed by birth of viable fetus in 68.5 % patients with the loss of gestation in anamnesis, including in 29.6 % women with endocrine violations and enhanceable body mass index after the decline of mass of body and correction of insulin resistance.

Keywords: reproductive health, uterine surgery, vaginal infections, immunity, endometrial pathology, assisted reproductive technologies, pregnancy complications, reproductive losses, prevention.

.СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сусідко ОМ, Кіцак ОС. Невиношування та перинатальна патологія у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;1:38–44. doi: 10.52705/2788-6190-2023-01-04 (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)

2. Кіцак ОС. Сучасна тактика прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3:75–9. doi: 10.52705/2788-6190-2023-03-10

3. Кіцак ОС. Оцінка ефективності допоміжних репродуктивних технологій при порушеннях гомеостаза. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;4:86–91. doi: 10.52705/2788-6190-2023-04-13

4. Кіцак ОС. Акушерські наслідки розродження жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;1:5–8. doi: 10.52705/2788-6190-2024-01-01

5. Кіцак ОС. Вплив допоміжних репродуктивних технологій на клінічний перебіг I триместру вагітності. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;2:95–100. doi: 10.52705/2788-6190-2024-02-15

6. Кіцак ОС. Етіологічні та анамнестичні аспекти ранніх втрат вагітності. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика].. 2025;1:60–3. doi: 10.52705/2788-6190-2025-01.1-09

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ РЕПРОДУКТИВНИХ	
ВТРАТ У ЖІНОК З НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ДОПОМІЖНИХ	
РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В АНАМНЕЗІ	
	22
1.1 Вагітність, що не розвивається, та звичне невиношування	22
1.2 Діагностика завмерлої вагітності.....	23
1.3 Причини невиношування.....	25
1.3.1 Генетичні та хромосомні аномалії ембріона	26
1.3.2 Патологія ендометрія як чинник невиношування	
вагітності	28
1.3.3 Тромбофілічні порушення в патогенезі невиношування	
вагітності	30
1.3.4 Імунологічні та інфекційні чинники невиношування вагітності..	35
1.3.5 Ендокринні причини втрати вагітності	37
1.4 Деякі окремі аспекти ризику репродуктивних втрат у жінок	
з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій	
в анамнезі	40
1.4.1 Багатоплідна вагітність.....	40
1.4.2 Рівень прогестерону та ефективність екстракторпорального	
запліднення	41
1.4.3 Чоловічий чинник безпліддя в епоху ДРТ	42
Висновки до розділу 1.....	43
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
	45
2.1 Клінічні групи пацієнток	45
2.2 Методи дослідження	46

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ТА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

ЖІНОК З ВАГІТНІСТЮ, ЩО НЕ РОЗВИВАЄТЬСЯ,

ПІСЛЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ 52

Висновки до розділу 3..... 68

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ НЕВИНОШУВАННЯ ІНДУКОВАНОЇ ВАГІТНОСТІ.... 70

4.1 Невиношування індукованої вагітності в I триместрі..... 71

4.2 Невиношування індукованої вагітності в II триместрі..... 73

4.3 Невиношування індукованої вагітності в III триместрі 79

4.4 Індукована вагітність у жінок групи порівняння..... 82

Висновки до розділу 4..... 85

РОЗДІЛ 5

ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ

РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ 87

5.1 Реабілітація після втрати індукованої вагітності..... 87

5.2 Прегравідарна підготовка до індукованої вагітності 88

5.3 Результати гестації після проведення прегравідарної підготовки 95

5.4 Оптимізація заходів профілактики невиншування вагітності 96

Висновки до розділу 5..... 97

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 99

ВИСНОВКИ.....120

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ123

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....124

ДОДАТКИ.....154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

Е – естроген

Е2 – естрадіол

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ЕР – естрогенові рецептори

ІГХ – імуногістохімічне

ІКСІ – інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда

ІР – індекс резистентності

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МЦ – менструальний цикл

П – прогестерон

ПГ – прогестеронові рецептори

ПД – плацентарна дисфункція

ПІ – пульсаційний індекс

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

Прл – пролактин

СДВ – систоло-діастолічне відношення

СМА – середня мозкова артерія

Т – тестостерон

Т4 – вільний тироксин

ТТГ – тиреотропний гормон

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми

Проблема репродуктивних втрат є однією з найбільш важливих в сучасному акушерстві через постійно зростаючу частоту за відсутності суттєвого зниження перинатальних втрат [4, 31]. Серед основних причин такої тенденції виділяють наступні: збільшення частоти початкових дисгормональних порушень, жіночого безпліддя тощо [6, 96].

Особливу групу ризику щодо розвитку репродуктивних втрат складають жінки після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), особливо після невдалих спроб [19, 99]. Зростання частоти ДРТ, яке має місце останніми роками, пов'язують зі збільшенням частоти жіночого та чоловічого безпліддя, підвищенням ефективності діагностики за рахунок сучасних ехографічних та ендоскопічних технологій тощо [52, 117].

Зважаючи на значну кількість наукових публікацій з проблеми репродуктивних втрат у жінок різних груп не можна вважати її повністю вирішеною, особливо в плані діагностики, а також ефективності використовуваних лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок після невдалих спроб ДРТ.

Все вищевикладене з'явилося для нас підставою до проведення наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом ініціативно-пошукової роботи кафедри акушерства і гінекології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Профілактика репродуктивних втрат у жінок з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі», номер державної реєстрації 0123U102448, термін виконання 2023–2027 роки.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було зниження частоти невиношування у жінок із репродуктивними втратами та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі **завдання**.

1. Встановити причини безпліддя у жінок, які використовують допоміжні репродуктивні технології.
2. З'ясувати особливості гінекологічної захворюваності у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі.
3. Представити основні аспекти клінічної симптоматики невиношування вагітності у жінок після екстракорпорального запліднення.
4. Показати роль артіфіційних абортів та внутрішньо маткових втручань у розвитку репродуктивних втрат у жінок після використання допоміжних репродуктивних технологій.
5. Оцінити структуру репродуктивних втрат після екстракорпорального запліднення по триместрах вагітності.
6. Удосконалити та показати ефективність алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок після невдалих спроб використання допоміжних репродуктивних технологій.

Об'єкт дослідження – репродуктивні втрати.

Предмет дослідження – перебіг прегравідарного періоду, вагітності та пологів у жінок при використанні ДРТ.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Науково обґрунтовано проведення комплексного дослідження причин репродуктивних втрат у жінок, що пройшли процедуру екстракор-

порального запліднення (ЕКЗ), що враховує, окрім соціальних і медичних причин, показники чоловічої фертильності.

Науково обґрунтовано необхідність комплексного підходу до оцінки перспектив виношування вагітності, що настала в результаті ЕКЗ, яка ґрунтується на результатах доплерографії матково-плодового кровотоку, морфологічного, імуногістохімічного (ІГХ) і гормонального досліджень. Визначена етіологічна структура гестаційних втрат I, II і III триместру. Представлені предиктори звичного невиношування вагітності після ЕКЗ.

Науково обґрунтована необхідність удосконалення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок після невдалих спроб використання ДРТ.

Практичне значення одержаних результатів

Проведено порівняльний клінічний аналіз перебігу прегравідарного періоду, вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з ЕКЗ, які отримували різні алгоритми діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок після невдалих спроб ДРТ на підставі індивідуального підходу до використання ІГХ маркерів та направленої медикаментозної корекції.

Особистий внесок дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2023 по 2025 рр. Авторкою проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 143 пацієток, які пройшли один або декілька (не більше трьох) циклів ЕКЗ. Залежно від результату вагітності жінки були розділені на дві групи: група 1 (основна) – 81 пацієтка, чия вагітність мимоволі перервалася або завмерла на різних термінах після імплантації ембріона; група 2 (порівняння) – 62 жінки, гестація яких розвивалася і закінчилася народженням живого плода. У складі основної групи була

виділена підгрупа 1.1 із 21 жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Авторкою написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Авторкою виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертантки викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи доповідалися й обговорювалися на науково-практичних конференціях молодих вчених Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (2023–2025 рр.), на засіданнях асоціації акушерів-гінекологів Буковини (2023–2025 рр.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні питання акушерства та гінекології» (4 квітня 2025 року, м. Харків).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких одна стаття у співавторстві, 5 – самостійні статті в наукових фахових виданнях категорії Б, рекомендованих МОН України.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 156 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 123 сторінки), складається із анотацій, вступу, аналізу сучасного стану проблеми профілактики репродуктивних втрат у жінок з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел, що включає 238 джерел; з них 96 – кирилицею і 142 – латиною. Робота ілюстрована 17 таблицями та 4 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ
РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК З НЕВДАЛИМИ
СПРОБАМИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ
ТЕХНОЛОГІЙ В АНАМНЕЗИ

Згідно із статистичними даними, щорічно до 20 % усіх вагітностей завершуються мимовільним абортom, при цьому в структурі невиношування неухильно зростає доля вагітності, що не розвивається [26, 141, 142]. У структурі причин невиношування вагітності, особливо в першому триместрі, як показують численні дослідження, провідне місце займає завмерла вагітність – від 40 до 85 % випадків [31, 90, 118, 121].

Актуальність проблеми обумовлена не лише масштабом репродуктивних втрат, але й несприятливим прогнозом: у багатьох випадках у жінок, в анамнезі яких відзначалася завмерла вагітність, формується звичне невиношування. Більшість випадків невиношування і вагітностей (до 80 %), що не розвиваються, припадають на I триместр гестації [4, 72, 203].

1.1 Вагітність, що не розвивається, та звичне невиношування

Вагітність, що не розвивається або завмерла вагітність – це вагітність, яка спочатку відповідала усім медичним нормам, але в певний період несподівано перестала розвиватися. Припинення прогресу в розвитку плода призводить до його загибелі, але він залишається в порожнині матки. З цієї причини таку патологію ще іменують викиднем, що не відбувся.

Відповідно до МКХ-10, до ранніх репродуктивних втрат (до 20 тиж.) відносять такі патологічні стани: O02.1 – викидень, що не відбувся (завмерла вагітність); O03 – спонтанний аборт.

У 2006 році на XVIII Конгресі Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (Куала-Лумпур, Малайзія) вперше було запропоновано вважати завмерлу вагітність поєднаною з хронічним ендометритом у пацієнток незалежно від головної причини припинення розвитку гестації. При цьому відзначалося, що ендометрит може і не бути причиною вагітності, що не розвивається, але запальна реакція завжди супроводжує відторгнення некротизованих ворсин хоріону [79, 111].

При невиношуванні вагітності можливі два варіанти розвитку подій – припинення розвитку гестації та мимовільний аборт (викидень). Зупинка розвитку гестації найчастіше і з високим ступенем достовірності виявляється на основі даних ультразвукового дослідження (УЗД) [3, 52, 88, 174].

Згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), невиношування вагітності підрозділяють на наступні категорії: мимовільний викидень – втрата вагітності в строк до 22 тиж. (ранні викидні – до 12 тиж. вагітності, пізні викидні – 12–22 тиж.), передчасні пологи – переривання вагітності в строк з 22 до 37 повних тиж. вагітності з масою плода понад 500 г (22–27 тиж. – дуже ранні передчасні пологи; 28–33 тиж. – ранні передчасні пологи; 34–37 тиж. – передчасні пологи) [84, 213].

Діагноз «звичне невиношування вагітності» в Україні, за дефініцією American Society for Reproductive Medicine (2015), ставиться за наявності двох або більше мимовільних переривань гестації підряд, які відбулися до 22 тиж. вагітності (за дефініцією ВООЗ ≥ 3 мимовільних абортів поспіль) [31, 118].

1.2 Діагностика завмерлої вагітності

Ультразвукове дослідження дає можливість діагностувати завмерлу вагітність задовго до появи скарг у пацієнтки. Ознаками завмерлої

гестації є відсутність ембріона в порожнини плодового яйця після семи тижнів або відсутність серцебиття плода. Проте, відсутність серцебиття не можна вважати єдиною і головною ознакою вагітності, що не розвивається, оскільки при малому терміні серцебиття ще не спостерігають [75, 92].

До діагностичних критеріїв вагітності, що не розвивається, при трансвагінальному УЗД в I триместрі відносять: куприко-тім'яний розмір плода ≥ 7 мм за відсутності серцебиття; середній діаметр плодового яйця ≥ 25 мм за відсутності ембріона; відсутність ембріона з серцебиттям через 2 тиж. після того, як УЗД показало плодове яйце без жовткового мішка; відсутність ембріона з серцебиттям через 11 діб після того, як УЗД показало плодове яйце з жовтковим мішком. Трансвагінальне УЗД є інформативним з п'ятого тижня вагітності. Вагінальний датчик допомагає виключити позаматкову вагітність, візуалізувати залишки плодового яйця тощо [52, 59, 76, 92].

Ультразвукове дослідження в II та III триместрах виявляє наступні ознаки загибелі плода: зміна голівки, черепицеподібне накладення кісток черепа, розбіжність країв кісток черепа, сплющення зведень, асиметрія контурів черепа, зникнення контурів голівки, відвисання нижньої щелепи, ненормальна ротація та згинання голівки, зміна хребта плода – патологічне кутове, дугоподібне викривлення його окремих ділянок, зміна форми грудної клітки, невиразні, розпливчаті контури скелета, невідповідність розміру плода передбачуваному терміну вагітності тощо [3, 52, 106].

Для ранньої діагностики завмерлої вагітності, окрім трансвагінального УЗД, проводять визначення рівня β -хоріонічного гонадотропіну (ХГЧ), синтез якого при фізіологічній вагітності починається вже через добу після імплантації. Цей гормон відбиває функціональну активність трофобласта. При завмерлій вагітності вміст ХГЧ знижений в 3–9 разів

(залежно від терміну) у порівнянні з показниками гестації, що розвивається [75, 146, 228]. Визначають також концентрацію α -фетопротейну (АФП), яка при загибелі плода зростає в 1,5–4,0 рази, і рівень трофобластичного β 1-глікопротеїну (маркер плодової частини плаценти) – він, навпаки, зменшується в 6–18 разів [57]. Концентрація плацентоспецифічного α 1-мікроглобуліну (маркер материнської частини плаценти) при вагітності, що завмерла, приблизно в 2,5 рази перевищує норму. Вміст прогестерону при вагітності, що не розвивається, може зберігатися на відносно високому рівні, а рівень естрадіолу різко знижується.

1.3 Причини невиношування

Нині в літературі наведено різні чинники (як медичні, так і соціальні), що впливають на розвиток гестації і вагітності та призводять до невиношування. Основні з них: генетичні і хромосомні аномалії ембріона; патологія ендометрія; порушення анатомії статевих органів пацієнтки; порушення згортальної системи крові; ендокринні захворювання і порушення; інфекційні процеси; істміко-цервікальна недостатність; пізній репродуктивний вік пацієнтки; викидні в анамнезі; патологія сперми (чоловічий чинник); шкідливі звички жінки [16, 25, 27, 46, 49, 63, 68, 93, 99, 124, 164, 189, 197, 199, 202, 216].

При виключенні усіх вказаних причин генез звичного викидня вважають неясним (ідіопатичний). За даними численних досліджень, в основі 80 % ідіопатичних викиднів лежать нерозпізнані імунні порушення. Безумовно, на репродуктивні можливості впливають і хронічні захворювання жінки – як екстрагенітальні, так і гінекологічні, що могли спричинити безпліддя. Розглянемо медичні фактори, які найчастіше є причиною репродуктивних втрат у жінок, при використанні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

1.3.1 Генетичні та хромосомні аномалії ембріона. Одною з головних причин втрат вагітності на ранніх термінах, часто при використанні ДРТ, дослідники називають генетичні та хромосомні аномалії ембріона, з якими пов'язано 80 % усіх випадків невиношування вагітності [25, 34, 80, 162, 208, 223] У літературі вказується, що у спонтанних абортусів першого триместру вагітності частота хромосомних аномалій сягає 80 %, при цьому при повторних втратах частота генетично неповноцінних ембріонів становить 60–70 % [34, 122, 129, 216].

Для встановлення або виключення генетичних причин спонтанного переривання вагітності застосовується цитогенетичний аналіз хромосом в абортивному матеріалі – хоріоні та плаценті. Найчастіше хромосомні порушення зводяться до зміни набору хромосом – моносомії, трисомії, поліплоїдії, при яких нормальний розвиток плода неможливий. У ряді досліджень розглядається вплив на хромосомний набір таких чинників, як кількість клітин у ембріона на третій день розвитку, наявність фрагментації і багатоядерних еластомерів [11, 14, 67, 162].

Найчастіше хромосомні порушення зводяться до зміни набору хромосом – моносомії, трисомії, поліплоїдії, при яких нормальний розвиток плода унеможлиблюються. В деяких дослідженнях розглядається вплив на хромосомний набір таких чинників, як кількість клітин у ембріона на третій день розвитку, наявність фрагментації і багатоядерних еластомерів [8, 162].

Широко обговорюється питання про те, чи частіше вагітність переривається унаслідок генетичної і хромосомної неповноцінності ембріонів у разі використання ДРТ в порівнянні із спонтанним зачаттям. Ґрунтуючись на результатах власного дослідження, J. Ма та співавтори (2023) відмічають, що найчастіше зустрічається хромосомна аномалія у пацієток із завмерлою вагітністю як після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), так і після природного зачаття, – це трисомія із залученням

однієї з аутосом [183]. В той же час, за даними досліджень N. Zhang та співавторів (2024), кількість поліплоїдій при гестації, яка не розвивається, після ЕКЗ становить 3–5 %, тоді як при спонтанній вагітності – до 30 % [237], що автори пояснюють відбором гамет для запліднення та обліком кількості пронуклеусів у зигот. Порушення кількості статевих хромосом зареєстровані в 12,1 і 7,3 % випадків відповідно, поєднані порушення – в 21,4 і 6,1 % випадків. Отже, не можна однозначно розставляти акценти, потрібні подальші дослідження в цьому напрямі.

Ряд дослідників при цьому акцентують увагу на віці вагітної: при зростанні віку жінки зростає ризик анеуплоїдії – зміни каріотипу, при якому число хромосом не кратне гаплоїдному набору [11, 94, 157, 162, 179]. Основним методом неінвазивної пренатальної діагностики анеуплоїдії по крові матері є тест на визначення біохімічних маркерів, який рекомендується проводити двічі впродовж вагітності. У разі великої вірогідності відхилень в розвитку плода виконується неінвазивний пренатальний ДНК-тест після дев'яти тижнів вагітності.

За даними Американського спілки акушерів-гінекологів (ACOG), ризик мимовільного абортів у жінок у віці 20–24 років сягає 9 %, 24–30 років – до 20 %, 30–40 років – до 40 %, а у віці 45 років – вже ≥ 75 %; якщо ж ризик викидня після двох втрат вагітності сягає майже 30 %, то після трьох він підвищується до 35 % [20, 48, 215, 216].

З точки зору більшості авторів, до групи ризику щодо виникнення хромосомної патології в ембріонів у програмах ДРТ входять пацієнтки з надмірною масою тіла і ожирінням. За даними A.J. Voxen та співавторів (2024), середній індекс маси тіла у пацієнток з благополучним результатом вагітності становив $24,21 \pm 0,56$ кг/м², тоді як у пацієнток із замерлою вагітністю – $28,73 \pm 0,91$ кг/м² [113].

Багато авторів підкреслюють важливість проведення цитогенетичного аналізу хромосом при плануванні вагітності [11, 162]. З метою

попередження невдалих імплантацій в циклах ЕКЗ рекомендовано аналіз результатів KIR-генотипування у жінок, що дозволить оцінити ризики відторгнення ембріону материнською імунною системою та обрати метод лікування для досягнення успішної вагітності [77, 78]. Для підвищення ефективності програм ЕКЗ рекомендується перевірка усього хромосомного набору ембріонів з використанням методів молекулярно-генетичної діагностики.

1.3.2 Патологія ендометрія як чинник невиношування вагітності. Доведено, що незалежним чинником безпліддя і невиношування вагітності є порушення стану ендометрія, які є причиною невдач в програмах ЕКЗ в 70 % випадків [1, 16, 63, 111, 165, 166, 207].

Набагато частіше, ніж абсолютна недостатність прогестерону, причиною невиношування вагітності буває дефіцит рецепторного поля ендометрія, типового для жінок, що перенесли кюретаж стінок порожнини матки, і хронічний ендометрит (ХЕ) [17, 67, 196]. Таким чином, найбільш типовими станами, що обумовлюють невиношування, у тому числі по варіанту вагітності, що завмерла, виступають два: хронічний аутоімунний ендометрит; синдром регенераторно-пластичної недостатності ендометрія.

Внаслідок прогресування синдрому регенераторно-пластичної недостатності, характерними рисами якого є зниження секреторної активності епітеліоцитів, зниження експресії рецепторів до естрогену і прогестерону з втратою або різким зменшенням їх чутливості, аутоімунні реакції, відбувається атрофія слизової оболонки матки [67, 140, 193].

Вважається, що в двох звичних викиднях з трьох (63 %) винний саме хронічний аутоімунний ендометрит [16, 69, 173], який часто має безсимптомний перебіг. Головна причина несвоєчасної діагностики захворювання, на думку багатьох авторів, полягає в тому, що «золотий

стандарт» в діагностиці ХЕ – морфологічне дослідження біоптату з порожнини матки – в рутинній практиці обмежений в застосуванні [22, 24, 57,69, 124].

Фахівці вважають, що внаслідок внутрішньоматкової загибелі ембріона ендометрит необхідно лікувати без зволікання впродовж перших трьох місяців після втрати гестації, оскільки надалі ефективність реабілітації знижується у міру збільшення проміжку часу від загибелі плодового яйця до старту лікувально-профілактичних заходів Своєчасна реабілітація, зокрема на етапі прегравідарної підготовки, дозволяє зберегти подальшу вагітність більш ніж у 70 % жінок, тоді як без терапії успішний результат чекає менше 20 % [16, 17, 31, 75, 219, 229].

Комплекс реабілітаційних заходів при ХЕ у жінок із завмерлою вагітністю ґрунтується на протизапальній терапії, що включає застосування нестероїдних протизапальних препаратів, корекцію імунних порушень, нормалізацію мікроциркуляції та метаболічних процесів і корекцію мікробіоценозу [75, 154, 155, 196, 201, 230].

Найважливішу роль відіграє гормональна терапія, спрямована на відновлення структури, секреторної функції і рецептивності ендометрія. Комбіновані естроген-гестагенні засоби або препарати прогестерону застосовують упродовж 3–6 місяців і більше [30, 31, 75].

Практику призначення антибіотиків кожній пацієнтці з вагітністю, що не розвивається, слід визнати нераціональною. Антибіотикотерапія препаратами широкого спектру дії потрібна при доведеному етіологічному чиннику гострого процесу або загострення ХЕ. У цьому випадку призначають антибіотики широкого спектру дії: захищені пеніциліни, цефалоспорини, макроліди, похідні імідазолу [123, 138, 149, 175, 207, 234].

У рамках фізіотерапевтичного лікування на прегравідарному етапі використовують грязьові аплікації, методи акупунктури на ранніх термі-

нах вагітності, інноваційні методики аутогемотерапії (парацервікальна місцева імунна дія), плазмотерапію і внутрішньоматкове зрошування кавітованими розчинами [220, 232]. Інноваційними методами реабілітації ендометрія після втрати вагітності є внутрішньоматковий лаваж кавітованими розчинами та ультразвукове кавітаційне зрошування порожнини матки [75, 102].

Комплексне своєчасне лікування дозволяє нормалізувати стан ендометрія, що підтверджують результати досліджень. За даними сучасної літератури, у 80 % пацієток вагітність, зокрема з використанням технологій ДРТ, настає впродовж року і має успішне завершення [57, 64, 75, 85, 115, 220, 223].

1.3.3 Тромбофілічні порушення в патогенезі невиношування вагітності. Серед причин, що призводять до втрати вагітності, одне з провідних місць займають тромбофілічні порушення. Згідно з даними досліджень, при антифосфоліпідному синдромі (АФС) – набутій формі тромбофілії – частота невиношування вагітності досягає 50–75 %, а при природженій формі тромбофілії – 10–30 %. Серед причин природжених тромбофілій домінують мутація гена MTHFR C677T і ДНК-тромбогенний поліморфізм PAI-1 [9, 33, 191].

Підозрювати антифосфоліпідний синдром, згідно з положеннями Міжнародного консенсусу про діагностику АФС, діючого з 2006 року по теперішній час, слід вже за наявності хоч би одного з наступних критеріїв: тромбоз, пізній викидень, передчасні пологи, серцевні шуми або вегетація на клапанах серця в анамнезі, гематологічні порушення в анамнезі (тромбоцитопенія, гемолітична анемія), прееклампсія в анамнезі, нетромботичні неврологічні симптоми – головний біль, мігрень, хорея, судоми, поперековий мієліт та ін., нез'ясовна надниркова залозиста недостатність, асептичний некроз за відсутності інших чинників ризику, гіпертензія [33, 97, 101, 168, 186, 198]. І.Ю. Головач та співавтори (2021)

уточнюють цей перелік щодо акушерської патології (репродуктивних втрат, зокрема у жінок з невдалими спробами ДРТ): неояснені епізоди загибелі морфологічно нормального плода в терміні ≥ 10 тиж. вагітності за нормальної морфології плода, задокументованої при УЗД/патоморфологічному дослідженні плода; передчасні пологи морфологічно нормального новонародженого до 34-го тижня вагітності внаслідок еклампсії або тяжкої прееклампсії, яку діагностовано на підставі стандартних критеріїв або діагностичних ознак плацентарної дисфункції; ≥ 3 неояснених спонтанних абортів поспіль в терміні ≤ 10 тиж. вагітності за відсутності у матері анатомічних і гормональних порушень та хромосомних причин по материнській або батьківській лінії, а також акушерські прояви: відшарування плаценти, плацентарна гематома [18, 73, 163].

Багато вітчизняних зарубіжних дослідників відводять порушенням в системі гемостазу провідну роль в патогенезі безпліддя і невиношування вагітності [9, 10, 12, 97, 101, 186]. Як наголошують В.О. Заболотнов та співавтори (2019), тромбофілії чинять негативний вплив вже на початкових етапах імплантації плодового яйця, перешкоджаючи ендотеліально-гемостазіологічній взаємодії, внаслідок чого недостатня глибина інвазії трофобласта і виражені порушення мікроциркуляції можуть призвести до фатальних наслідків – передчасного відшарування хоріону і загибелі плода [33].

За даними Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко (2018), у першому триместрі вагітності відшарування хоріону з утворенням ретрохоріальної гематоми спостерігалось у майже половини пацієнток із спадковою формою тромбофілії, що брали участь у програмі ДРТ, і третини жінок з гіперкоагуляцією, при цьому в підгрупі з тромбофілією розмір гематоми майже в третині випадків перевищував 10 мм [72]. Репродуктивні втрати (завмерла вагітність або мимовільний викидень) зареєстровано у 8 пацієнток з тромбофілією і 6 пацієнток з гіперкоагуляцією, в яких об'єм

гематоми перевищував 2/3 об'єму плодового яйця. У підгрупі без порушень гемостазу репродуктивних втрат, пов'язаних з відшаруванням хоріону, не спостерігалось.

Велика питома вага репродуктивних втрат у жінок, що беруть участь у програмах ДРТ і мають відхилення в системі гемостазу, дослідники пов'язують з активацією цієї системи через велике гормонального навантаження в процесі стимуляції овуляції. Наслідком гормонального навантаження є не лише пряма активація системи гемостазу, але й вторинна гіперкоагуляція, хронічний ДВС-синдром [9, 72, 133, 136].

Т.Л. Весіч, Д.Ш. Таравнех (2020) спостерігали настання вагітності за три цикли екстракорпорального запліднення у 76 % пацієток з порушеннями в системі гемостазу, з них 32,1 % з тромбофілією, 33,3 % з гіперкоагуляцією і 35,6 % жінок без порушень гемостазу [12]. Загрозою переривання характеризувалася вагітність усіх жінок з тромбофілією і хронічним ДВС-синдромом, у першому триместрі вона перервалася у 15,3 %, 10,8 % і 6,1 % вагітних відповідно, завмерла вагітність була зареєстрована у 70,4 % пацієток з тромбофілією і у 68,7 % з гіперкоагуляцією. Надалі у більшості вагітних з подовженням гестації діагностовано фетоплацентарну недостатність (ФПН) і гестоз. Оцінку кровотоку в судинах проводили з використанням доплерографії [3, 52, 167, 174]. Частота реєстрації мутацій гемостазу у пацієток з ранніми втратами вагітності виявилася вищою порівняно з групами пацієток з вагітністю, що нормально розвивається [12]. Найчастіше у обстежених пацієток виявлялися мутації гена MTHFR C677 T (у 71 % випадків) і тромбогенний поліморфізм PAI-1 (у 64 % випадків), також мали місце в анамнезі мутації Лейдена, MTR, фібриногену, що співпадає з даними досліджень зарубіжних науковців [114, 176, 191, 235].

Дослідження L. Liu, D. Sun (2019) присвячено виявленню зв'язків між порушеннями в системі гемостазу і результатами програм ДРТ [176].

Метааналіз ґрунтувався на результатах 33 досліджень щодо антифосфоліпідного синдрому, спадковим тромбофіліям. Виявлено, що частота мутацій чинника Лейдена у пацієток з неефективними циклами ДРТ була достовірно вищою, ніж у фертильних пацієток і жінок, які завагітніли після ЕКЗ. Зв'язок між іншими тромбофілічними станами (мутації протромбіну, МТНFR С677Т, дефіцит протеїну S, протеїну С, антитромбіну III) та невдалими спробами застосування ДРТ не виявлений. У жінок з неефективними циклами ЕКЗ частіше зустрічається АФС, проте автори метааналізу відмічають дуже високий ступінь гетерогенності між дослідженнями, тому проведений метааналіз не дозволив зробити остаточні висновки з проблеми.

У різних країнах прийнято різні підходи до обстеження пацієток перед реалізацією програм ДРТ.

Так, рекомендації Американської асоціації з репродуктивної медицині (ASRM) вважає обстеження на тромбофілії перед програмою ЕКЗ недоцільним, оскільки, на їх думку, безсимптомне підвищення рівня антитіл до фосфоліпідів не впливає на результати ДРТ. Цієї ж думки дотримується й Американська колегія акушерів-гінекологів (ACOG), згідно з рекомендаціями якої через відсутність переконливих доказів обстеження на тромбофілії не повинне проводитися навіть при звичному невиношуванні [104, 227]. Королівська колегія акушерів-гінекологів, що представляє думку фахівців з Великобританії, рекомендує обстеження на природжені тромбофілії (мутації чинника Лейдена, протромбіну і протеїну S) і АФС лише при звичному невиношуванні в II триместрі вагітності [235]. Американська асоціація з репродуктивної імунології (ASRI) визнає роль тромбофілій в патогенезі безпліддя і невдалих результатів програм ДРТ. В Ізраїлі обстеження на тромбофілію проводять усім пацієнткам з невдалими спробами ЕКЗ, і ці дослідження навіть фінансуються трьома основними страховими компаніями країни. Європейська

асоціація з репродукції людини і ембріології (ESHRE) відносить обстеження на тромбофілію до розряду поглиблених досліджень при звичному невиношуванні [134].

З точки зору більшості вітчизняних учених, думку яких ми розділяємо, зусилля медиків мають бути спрямовані на раннє виявлення порушень в системі гемостазу в жінок, яких готують до вступу в програму ЕКЗ.

Для корекції можливих порушень необхідно провести контроль системи згортання крові. Аналіз крові у жінок із завмерлою вагітністю показує збільшення кількості моноцитів, зменшення рівня базофілів та еозинофілів і підвищення ШОЕ [72, 114]. Окрім визначення тромбофілічного статусу, за наявності показань потрібна своєчасна діагностика зміни рівнів ангіогенних чинників росту (розчинного рецептора васкулоендотеліального чинника росту 1 і чинника росту плаценти) в першому триместрі гестації, яка настала в результаті застосування ДРТ, що дозволяє виявити чинники ризику переривання вагітності, фетоплацентарної недостатності та гестозу у вагітних [51, 126]. У ході досліджень було показано, що обстеження системи гемостазу й адекватна корекція виявлених тромбофілічних порушень на етапі підготовки до програми ЕКЗ і переносу ембріона дозволяє більшості пацієнток, які мають такий чинник ризику, запобігти раннім репродуктивним втратам.

За відсутності єдиної думки щодо ролі тромбофілії у невдалих результатах ДРТ немає і єдиних підходів до ведення пацієнток з тромбофіліями в програмі ЕКЗ. З урахуванням того, що в основі патогенезу усіх тромбофілій лежить гіперкоагуляція, у вітчизняній практиці найчастіше призначають препарати, що знижують здатність крові згущуватися. Терапевтична корекція впливає на частоту ранніх репродуктивних втрат у жінок, що завагітніли. Останнім часом у клінічну практику активно впроваджуються низькомолекулярні гепарини (НМГ) жінкам

з виявленими порушеннями гемостазу і фібринолізу в циклі екстракорпорального запліднення, що сприяє зменшенню долі неефективних циклів ЕКЗ майже на третину [51]. Актуальність досліджень з вивчення ролі тромбофілій в циклах ЕКЗ зберігається.

1.3.4 Імунологічні та інфекційні чинники невиношування вагітності. Останнім часом доведена роль різних імунологічних чинників в процесах запліднення, імплантації і плацентації. На думку деяких дослідників, серед репродуктивних невдач неясної етіології імунологічні причини складають 50–80 % [109, 127, 135].

Нині імунологічні взаємовідносини матері і плода розглядають як двосторонній процес, при якому відбувається презентація фетальних антигенів і розпізнавання, реагування на ці гени імунної системи матері. У світових клініках обов'язковим діагностичним маркером для визначення ризику невдачі вагітності служить аналіз на вміст та активність НК-клітин, які свідчать про імунологічне неблагополуччя в процесі настання і розвитку вагітності.

Функціональна активність НК-клітин може бути критерієм для призначення імуномодуючої терапії – внутрішньовенного введення імуноглобулінів. При цьому слід зазначити, що НК – це інтегральний показник, який залежить від цілого ряду чинників: віку пацієнтки, фази менструального циклу, стресу, наявності вірусних інфекцій тощо [194, 221, 224, 233].

В акушерській практиці не існує обов'язкових показань для призначення імуноглобулінів, але допускається їх використання як замісної терапії при імунному захисті від інфекційних захворювань і для регуляції або модуляції імунітету при станах, в основі яких лежать імунологічні механізми. Як вказує Х.О. Ліщук-Якимович (2020), у пацієнток з верифікованим АФС ефективність внутрішньовенного введення імуноглобулінів сягає 70–80 % [51].

Звертає на себе увагу факт: число ускладнень вагітності, пологів і раннього післяпологового періоду особливо збільшується у сурогатних матерів і жінок після запліднення донорськими ооцитами. Можливо, ці особливості обумовлені реакцією імунної системи жінки на перенесення повністю аlogenного ембріона [28].

Як відомо, передчасні пологи відбуваються у разі, якщо існує високий ризик для життя плода, що збільшується у міру наростання гіпоксії. Амніотична рідина реагує на усі патологічні процеси, змінюючи свій склад. Як зазначено у дослідженні Z. Chen та співавторів (2023), у жінок, чиї пологи були передчасними, вміст кахектину в амніотичній рідині достовірно перевищував такий при фізіологічній вагітності в 1,24 рази ($p < 0,02$), в той же час рівень анексину відповідав показникам, характерним для термінових пологів; вміст метаболітів оксиду азота був знижений в 1,35 рази, як і активність NO-синтази – в 1,87 рази; рівень судинно-ендотеліального фактора росту СЕФР-А був збільшений відносно норми в 12 разів ($p < 0,0001$), що відповідає вираженому стану гіпоксії плода [122].

Велике значення надається й інфекційному чиннику, що асоціюється з порушенням мікробіоценозу піхви. Недооцінювання перенесених ще до планування вагітності порушень мікробіоценозу піхви та інфекції як верхніх, так і нижніх відділів жіночої статеві системи може слугувати причиною ускладненого перебігу вагітності і навіть її переривання [23, 62, 201, 233]. З точки зору багатьох авторів, своєчасно поставлений діагноз «бактерійний вагіноз», «вульвовагінальний кандидоз», а також «вагініт» зі змішаною умовно-патогенною мікрофлорою з подальшим комплексним лікуванням і відновленням нормальної мікрофлори піхви є важливим профілактичним етапом на шляху відновлення порушеної репродуктивної функції [158]. На особливу увагу в цьому плані заслуго-

вують пацієнтки із завмерлою вагітністю, у тому числі після ЕКЗ [69, 194, 230].

До 40 % передчасних пологів і пізніх викиднів також обумовлені інфекційним процесом. Більшість авторів рекомендують для виявлення пацієнток групи ризику в інфекційному плані необхідно проводити детальне обстеження на інфекції жінок, що мають в анамнезі запальні захворювання геніталій, переривання вагітності будь-якого ґенезу, передчасні пологи, мертвонародження, вади розвитку плода, часті інфекційні захворювання – бронхіт, тонзиліт, захворювання сечової системи та ін. [50, 83, 108, 150, 195, 204, 210].

1.3.5 Ендокринні причини втрати вагітності. Ендокринні захворювання часто стають тим підґрунтям, на основі якого надалі розвивається жіноче безпліддя. У разі, якщо вагітність настає після застосування ДРТ на тлі ендокринної патології, вона має перебіг з вираженими ускладненнями. Наслідком порушення функції щитовидної залози можуть бути токсикоз, мимовільні викидні і навіть народження мертвого плода. За даними досліджень D. Li та співавторів (2021), більш ніж у 75 % пацієнток з патологією щитовидної залози пологи були передчасними [170], причому у 70 %, проводилося оперативне розродження, що пов'язано з ускладненим перебігом вагітності [178].

Велика увага приділяється масі тіла пацієнток з безплідністю. На думку значного числа дослідників, індекс маси тіла (ІМТ) понад 25 кг/м² перешкоджає настанню як природної, так і індукованої вагітності. За даними нідерландські науковців А.Ж. Вохет та співавторів (2024), середній індекс маси тіла у пацієнток із благополучним результатом вагітності склав 24,21±0,56 кг/м², а у пацієнток із завмерлою вагітністю – 28,73±0,91 кг/м² [113]. У пацієнток з ІМТ від 25 до 35 кг/м² викидні трапляються вдвічі частіше, ніж у жінок з нормальною масою тіла. Y. Сао та співавтори (2025) вказують, що високий ІМТ пов'язаний з гіпер-

інсулінемією, яка є незалежним чинником ризику мимовільного викидня [118].

Однією з найбільш частих причин ановуляторного безпліддя і ранніх втрат вагітності називають метаболічний синдром (МС), при якому має місце комплекс гормональних, метаболічних і клінічних порушень, які розвиваються внаслідок зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну [118]. Як правило, пацієнтки з МС характеризуються абдомінальним ожирінням [55, 113].

Встановлено, що компонентами метаболічного синдрому є схильність до тромбозів і підвищений рівень PAI-1, який відіграє важливу роль в процесі імплантації плодового яйця, а, крім того, є незалежним чинником тромбофілії [9, 33, 191]. Розробка основних принципів ведення вагітності та оптимального розродження у жінок з метаболічним синдромом є актуальною проблемою, що привертає увагу багатьох дослідників.

Ендокринологічними чинниками, що займають важливе місце серед причин завмирання вагітності, є також синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) і гіперандрогенія в різних формах, зокрема відкорегована медикаментозно до початку циклу ЕКЗ. За даними Y. Guo та співавторів (2023), частота мимовільних викиднів у пацієток із СПКЯ вдвічі вища, ніж в популяції, і складає до 30 % [153]. В. Sun та співавтори (2021) вважають перспективним використання при синдромі полікістозних яєчників гормонального препаратів на основі мелатоніну, який забезпечує більш високу якість ооцитів, що є запорукою успіху в лікуванні безпліддя [222].

Вплив гіперандрогенії, тісно пов'язаної із СПКЯ, на результат програм екстракорпорального запліднення сьогодні активно обговорюється дослідниками [35, 120, 143, 190]. Форми гіперандрогенії з переважним ураженням надниркових залоз, яєчників або обох органів є проявом

клінічного поліморфізму єдиної патології, який залежить від тривалості та перебігу патологічного процесу і має одну першопричину – порушення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-яєчникових взаємовідносин на різних етапах розвитку жіночого організму [35, 164]. Підвищення рівня андрогенів призводить до плацентарної недостатності і безпосередньо до загибелі ембріона (плода). Нерідко загибель плода настає і за наявності цукрового діабету у матері [187].

Гіперандрогенія надниркового залозистого генезу, її стерті форми (некласичні, стерті форми аденогенітального синдрому) є провідним чинником невиношування у 30 % жінок з гіперандрогенією. Ці стани пов'язані з природженим дефектом ферменту 21-гидроксилази, що порушує синтез гормонів в корі надниркових залоз і призводить до функціональної гіперандрогенії [110]. U. Eze та співавтори (2018) відмічають, що у жінок з явищами гірсутизму в 6 разів частіше спостерігалися ранні мимовільні викидні, в 10 разів частіше – невиношування вагітності [143]

Гіперандрогенія (синдром Штейна–Левенталя, аденогенітальний синдром), гіпо- і гіперфункція щитовидної залози обумовлюють неповноцінну імплантацію плодового яйця, що вимагає проведення гормональної корекції. Знизити ступінь гіперандрогенії дозволяє прийом таких ліків як, наприклад, метформін, що призначається для корекції інсулінорезистентності, – стану, який часто супроводжує полікістоз яєчників [39, 170, 187].

Серед причин репродуктивних втрат необхідно відмітити і такі ендокринні чинники, як порушення формування і гіпофункція жовтого тіла, що пов'язані з дефіцитом прогестерону і слабкою децидуалізацією стромы ендометрія [15, 68, 09, 141, 146, 152, 159, 183].

У всіх випадках жінки з ендокринною патологією входять до групи ризику і потребують особливої підготовки до проведення циклу ЕКЗ.

1.4 Деякі окремі аспекти ризику репродуктивних втрат у жінок з невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій в анамнезі

1.4.1 Багатоплідна вагітність. Доведено, що багатоплідна індукована вагітність є вагітністю високого ризику, оскільки її часто супроводжують гестаційні та акушерські ускладнення. Якщо при перенесенні одного ембріона частота настання вагітності становить 20–24 %, то при перенесенні двох ембріонів – 40–42 %. І хоча при перенесенні більше одного ембріона ефективність лікувального циклу вища, при цьому зростає і частота багатоплідної вагітності, яка розглядається як ускладнення [65, 91, 236].

Вивчення особливостей такої гестації потрібне для оптимізації тактики ведення вагітності і пологів при багатоплідді, що настало в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій.

При багатоплідній вагітності зростає частота виникнення гестаційного цукрового діабету, прееклампсії, анемії, передчасних пологів [88, 89, 205, 225, 236]. За результатами досліджень О.М. Суліменко (2022), прееклампсія спостерігається у випадку багатоплідності в 4 рази частіше у порівнянні з одноплідною вагітністю [81].

Крім того, в строк вагітності від 17 до 22 тижнів часто виникають морфофункціональні зміни шийки матки, що вимагає детальної оцінки її стану (можливо, із застосуванням цервікометрії) і подальшої корекції виявленої істміко-цервікальної недостатності [36, 49, 66, 88, 125].

З урахуванням цієї обставини дослідники рекомендують обмежувати число переносимих ембріонів в циклах ЕКЗ і зводити до мінімуму кількість багатоплідних вагітностей [193, 200]. Селективна редукція є ефективним методом, який використовують для зменшення кількості плодів, що покращує перинатальні результати багатоплідної вагітності [38, 206], проте є дані про те, що наслідком подібної процедури у 65 %

жінок є загроза викидня і третині пацієток при цьому не вдається зберегти вагітність [19, 37, 91, 218].

На думку деяких авторів, провідним механізмом в розвитку невиношування багатоплідної вагітності є не гормональний дисбаланс, а порушення локальних чинників протиінфекційного захисту [48, 112, 206, 210, 231].

1.4.2 Рівень прогестерону та ефективність екстракорпорального запліднення. Питання щодо впливу підвищеного рівня прогестерону на результативність екстракорпорального запліднення залишається дискусійним вже понад двох десятиліть. Серед дослідників немає узгодженості думок в оцінці цього явища. Деякі автори вказують на зниження ефективності програм ЕКЗ у пацієток з високою концентрацією прогестерону в день введення хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) [87, 103, 136, 146], інші вважають вплив цього чинника позитивним [11, 19, 127, 141, 152].

Н. Tournae та співавтори (2017) підкреслюють, що з практичної точки зору немає переконливих доказів того, що абсолютне кількісне значення рівня прогестерону може розцінюватися як вказівка на доцільність продовження протоколу ДРТ або, навпаки, на його припинення на ембріологічному етапі [226]. У статті D. Glujovsky та співавторів (2023) зазначено, що при дослідженні найбільш важливих супутніх чинників, таких як вік, кількість ооцитів, число ембріонів, стадія розвитку ембріонів на момент передачі (дроблення або бластоцисти), ІМТ пацієтки, сумарна доза ФСГ, тип використовуваного аналога ГнРГ, а також відповіді яєчників, продемонстровано зменшення вірогідності пологів живим плодом в групі пацієток з підвищеним рівнем прогестерону в день введення тригера. При цьому показано, що у рамках класичного двомірного аналізу цієї ж вибірки отримані коефіцієнти живонародження істотно не розрізнялися після циклів з підвищенням рівня прогестерону і без такого [152].

Останнім часом проводяться дослідження в області патологічної сенсibilізації до прогестерону при звичному невиношуванні вагітності. За даними американських акушерів, аутоантитіла до прогестерону відіграють негативну роль в генезі звичного невиношування вагітності [119, 130, 145, 212]. Результати скринінгу, проведеного О.В. Булавенко (2019), показали сенсibilізацію до прогестерону у 42 % жінок із звичним невиношуванням вагітності. Аналіз особливостей перебігу вагітності у цієї групи жінок виявив в якості найбільш частого ускладнення гестації гіпоплазію хоріону (у 28,3 % пацієнток) з подальшим розвитком плацентарної недостатності (у 20,1 % вагітних). У період прегравідарної підготовки таким жінкам потрібна корекція імунного статусу і підготовка ендометрія за допомогою гормональних препаратів, а починаючи з першого триместру вагітності – профілактика плацентарної дисфункції [2, 15, 53, 72, 105, 131].

1.4.3 Чоловічий чинник безпліддя в епоху ДРТ. За даними сучасних досліджень, жіночі та чоловічі чинники безпліддя виявляють приблизно з однаковою частотою. Доля чоловічого чинника в структурі безпліддя досягає 50 %. Причинами чоловічого безпліддя можуть бути секреторні (порушення сперматогенезу) і екскреторні (порушення виділення сперми) чинники. Способи подолання чоловічого безпліддя стали предметом вивчення з 1960-х років. Нині, згідно з рекомендаціями фахівців Української асоціації репродуктивної медицини, обстеження чоловіка включене в усі алгоритми прегравідарної підготовки, у тому числі у здорових пар. Результати первинного обстеження дозволяють визначити тактику подальшого обстеження (при виявленні патології) і спектр призначень [15, 21, 99, 116, 144].

Чоловіче безпліддя найчастіше обумовлене інфекційно-запальними захворюваннями, вадами розвитку, ендокринними порушеннями. На думку Ю.В. Гонтар, М.О. Ясинецького (2023), інфекційними захворюваннями

органів чоловічої статевої системи обумовлені до 15 % випадків чоловічого безпліддя [21]. Частота безпліддя неясної етіології у чоловіків досягає 25 % [26, 127].

Підвищує шанси на успіх систематичне, цілеспрямоване лікування наявної у чоловіка патології із застосуванням сучасних препаратів, наприклад, включення до традиційної схеми лікування при хронічному бактерійному простатиті мексидола з подальшою стимуляцією сперматогенезу на тлі антиоксидантної терапії дозволяє нівелювати патоспермію і нормалізувати основні параметри еякуляту більш ніж в 80 % випадків [21]. У ряді робіт доведено, що призначення спеціальних антиоксидантних комплексів в якості монотерапії або додатково до загальноприйнятої значно підвищує частоту настання вагітності при ідіопатичному чоловічому безплідді [21, 50, 109, 127, 209].

Як свідчать дані досліджень, одночасна прегравідарна підготовка подружжя при співпраці акушера-гінеколога та уролога-андролога, особливо при поєднаних формах безпліддя, дозволяє знизити частоту ранніх мимовільних абортів/завмерлої вагітності втретє, а перинатальну смертність – на 60 % [5, 13, 20, 47, 54, 75, 95, 99, 181, 192, 238].

На сучасному етапі активно дискутується використання штучного інтелекту для прогнозування результатів стимуляції яєчників. Майбутні дослідження повинні пріоритетувати багатоклінічну співпрацю та розглянути можливість використання загальнодоступних наборів даних, прагнучи до точніших прогнозів на основі штучного інтелекту, які зрештою підвищать рівень догляду за пацієнтами та рівень успішності ЕКЗ [29, 103, 180].

Висновки до розділу 1

Слід зазначити, що в усіх випадках невиношування вагітності в циклах ЕКЗ потрібний ретельний аналіз причин зупинки гестації, проведення комплексу реабілітаційних заходів і подальша прегравідарна під-

готовка з урахуванням усіх ускладнюючих чинників. На думку фахівців, периконцепційний період у жінки із завмерлою вагітністю в анамнезі слід націлити на профілактику повторного невиношування і репродуктивних втрат, роз'яснивши жінці причини зупинки попередньої гестації і мотивуючи її до дотримання лікарських рекомендацій в програмах підготовки до наступної вагітності.

Що стосується пацієнок з неефективними спробами імплантації в анамнезі, перед черговим циклом екстракорпорального запліднення їм рекомендують проведення морфологічного та імуногістохімічного дослідження ендометрія для виявлення його структурних змін і змін рецепторного статусу. При дисбалансі експресії прогестеронових та естрогенових рецепторів в ендометрії доцільним є призначення гормонотерапії у рамках прегравідарної підготовки. Така терапія, за даними досліджень, дозволяє збільшити частоту настання вагітності після ЕКЗ [75, 103]. Периконцепційна профілактика ефективна при початку її за 3 місяці до зачаття і продовженні до 12 тижнів вагітності.

Подальше вивчення особливостей перебігу гестації при індукованій вагітності потрібне для оптимізації тактики ведення вагітності, що настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій, і народження здорової дитини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічні групи пацієнток

У нашому дослідженні взяли участь 143 пацієнтки, що пройшли один або декілька (не більше трьох) циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Четверта і подальша спроби ЕКЗ з огляду на їх статистичну нечисленність не розглядалися. Крім того, жінкам, які вже тричі пройшли процедуру ЕКЗ, але так і не завагітніли, рекомендовані інші методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Всі учасниці дослідження завагітніли в результаті ЕКЗ, проте результат гестації був різним.

Залежно від результату вагітності жінки були розділені на дві групи: до групи 1 (основної) увійшли 81 пацієнтка, чия вагітність мимоволі перервалася або завмерла на різних термінах після імплантації ембріона; до групи 2 (порівняння) – 62 жінки, гестація яких розвивалася і закінчилася народженням живого плода. У складі основної групи була виділена підгрупа 1.1 з 21 жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Слід зазначити, що не всі пацієнтки змогли виносити вагітність після першого циклу ЕКЗ, 34,6 % жінок потерпіли невдачу при першій спробі ЕКЗ.

Жінки зазначених груп були порівнянні за віком, соціальними показниками та основними захворюваннями, мали стабільний менструальний цикл. Середній вік жінок склав $32,7 \pm 2,8$ року.

Критерієм включення в групи була згода пацієнтки на участь у дослідженні, наявність невдалих спроб використання ДРТ в анамнезі та прогресуючої вагітності після проведення протоколу ЕКЗ, критерієм виключення – наявність важкої соматичної патології, відмова жінки від участі в дослідженні на будь-якому етапі, недотримання рекомендацій лікаря.

Окрім вивчення індивідуальних медичних карт пацієнток було проведено анкетування, що дозволило отримати уявлення про соціальні характеристики, освітній статус, сімейний стан, характер менструальної і репродуктивної функції, особливості анамнезу жінок, вплив на вагітність звичних інтоксикацій (куріння, алкоголь), аліментарних порушень. Отримані дані внесені до анкет.

2.2 Методи дослідження

У процесі дослідження використовувалися медико-соціологічні, загальноклінічні, ультразвукові (трансвагінальне УЗД і доплерометрія судин ендометрія) та інструментальні методи.

Клінічне обстеження пацієнток включало збір анамнестичних даних, огляд, загальний і біохімічний аналіз крові, аналіз крові на хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), гормональне обстеження (визначення рівня гормонів), оцінку імунного статусу, мікроскопію і бактеріоскопію мазка з піхви і цервікального каналу, полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР) – діагностику прихованих інфекцій, гістероскопію, гістологічне дослідження, імуногістохімічний аналіз. За показаннями призначалася генетична експертиза [3, 24, 40, 86].

Для підтвердження діагнозу «вагітність, що завмерла», в першу чергу, призначався аналіз крові на ХГЛ. При зупинці в розвитку ембріона показники ХГЛ близькі до нуля або мають мінімальні значення, тоді як при нормальній вагітності кількість гормону в крові зі збільшенням терміну гестації в першому триместрі зростає. Забір крові для дослідження на ХГЛ здійснювався натщесерце [40].

Згідно клінічним рекомендаціям, для потенційно життєздатної маткової вагітності до 6–7 тижнів діють наступні правила [40]: середній час подвоєння величини β -ХГЛ складає 1,4–2,1 дні, у 85 % пацієнток кожні 48 годин рівень β -ХГЛ збільшується на 66 % і більше, у 15 % – на

53–66 %. Маткова вагітність зазвичай візуалізується при ультразвуковій діагностиці (УЗД), коли діаметр плодового яйця більше або дорівнює 3 мм. Це відповідає величині β -ХГЛ 1500-2000 МО/л при трансвагінальному скануванні.

Діагноз «вагітність, що завмерла», підтверджувався в процесі УЗД, яке виконувалося на апараті Voluson E10 (Австрія).

Основними ультразвуковими ознаками припинення розвитку плода були: на ранніх термінах – невідповідність об'єму матки терміну вагітності, недостатня величина плодового яйця, його пошкодження, нерівність контурів, на пізніших термінах (другий і третій триместр) – відсутність серцебиття і руху тіла плода протягом довгого часу, розходження лінії черепних кісток, аномальне положення кінцівок і голови, істотна деформація грудної клітини і хребта, відвисання щелепи, патологічна зміна структури плаценти [3,52].

За наявності у лікаря сумнівів в правильності діагностування вагітності, що завмерла на ранніх термінах, призначалося повторне УЗД через тиждень. Якщо ознаки розвитку ембріона були відсутні, діагноз підтверджувався.

При вагітності, що завмерла, в умовах стаціонару проводилася вакуумна аспірація (в строк до шести тижнів). Через тиждень після вишкрібання ще раз виконувалося ультразвукове дослідження, яке підтверджує відсутність залишків тканини ембріона.

У разі мимовільного абортів відразу після його жінкам проводилося трансвагінальне УЗД для визначення виходу плодового яйця. За наявності залишків тканин ембріона пацієнтці призначалося вишкрібання, щоб уникнути інфікування.

В ході УЗД після викидня за нормативні приймалися загальноприйняті параметри [52]: після мимовільного абортів шийка матки в нормі завдовжки 2,6–3,6 см, завширшки 2,3–3,1 см; тіло матки має довжину

4,3–5,5 см, ширину 3,2–4,2 см, товщину 4,1–5,1 см, контури мають бути рівні і чіткі. Велике значення надавалося оцінці стану ендометрія.

У деяких випадках, після декількох вагітностей, що завмерли, або мимовільних викиднів, проводилася гістероскопія з метою оцінки стану ендометрія і порожнини матки і виявлення можливих причин завмирання гестації за загальноприйнятою методикою [22].

Відповідно до клінічних рекомендацій [40], діагностики і тактики ведення додатково до УЗД проводилося визначення вмісту прогестерону (П) в сироватці крові. Рівень П нижче 25 нмоль/л є предиктором нежиттєздатності вагітності, рівень вище 25 нмоль/л вказує на її життєздатність, а вміст вище 60 нмоль/л свідчить про нормальний перебіг вагітності.

При вагітності неуточненої локалізації рекомендується досліджувати рівень ХГЛ в динаміці, не удаючись до визначення П в сироватці крові [86].

Дослідження тканин, отриманих в результаті вишкрібання – обов'язковий етап діагностики після втрати плода [22]. Отриманий після мимовільного викидня, інструментального або медикаментозного спороження порожнини матки біологічний матеріал прямував на гістологічний аналіз. При цьому біоптат при необхідності ділився на дві частини – для морфологічного й імуногістохімічного (ІГХ) дослідження. Його оцінювали по наступних гістологічних критеріях: стадія гестації, стан децидуальної тканини і гравідарного ендометрія, запальна інфільтрація, склероз строми, стан ворсин хоріону [24].

Після узяття матеріал фіксувався в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 24 годин. Потім його зневоднювали в спиртах наростаючої концентрації (70–95 %), поміщали в ксилол і заливали в парафін. Для гістологічного й ІГХ дослідження готували парафінові зрізи товщиною 3–7 мкм, які поміщали на наочні стекла,

покриті плівкою з полі-L-лізину (Sigma). Для забарвлення використовували гематоксилін і еозин.

Показаннями до проведення імуногістохімічного дослідження, яке є додатковим обстеженням для жінок з вагітністю, що не розвивається, слугували невдалі спроби ЕКЗ, необхідність уточнення причин безпліддя.

Забір біоптату слизової матки проводився без попередньої анестезії. Термін забору матеріалу визначався цілями дослідження: для діагностування порушення імплантації плодового яйця – на 18–22-й день менструального циклу, для діагностування запального процесу в порожнині матки – на 9–10-й день 28-денного менструального циклу (МЦ). При іншій тривалості циклу термін дослідження встановлювався лікарем індивідуально для конкретної пацієнтки.

При ІГХ дослідженні для кількісної і якісної оцінки вмісту рецепторів до естрогену (Е) і П застосовували антитіла до рецепторів Е у стандартному розведенні 1:35 і рецепторам П в стандартному розведенні 1:50. Для здійснення ІГХ реакції реалізували стандартний двоетапний протокол з демаскуванням антигену в 0,01 М цитратного буфера.

Експресію рецепторів Е і П оцінювали шляхом підрахунку відсотка забарвлених ядер з використанням системи комп'ютерного аналізу [24]. Після постановки діагнозу «вагітність, що не розвивається», жінці та її чоловікові проводили загальний і біохімічний аналіз крові за загальноприйнятими методиками [40]. Пацієнтка прямувала на консультацію до ендокринолога, за призначенням якого визначався рівень гормонів в сироватці крові: гормонів щитовидної залози – тиреотропного гормону (ТТГ), вільної фракції тироксину (Т4 вільний), а також естрадіолу (Е2), прогестерону (П), пролактину (Прл), тестостерону (Т), лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). На під-

ставі результатів аналізів підбиралася схема корекції виявлених гормональних порушень.

При підозрі на гіперкоагуляцію крові, яка може вказувати на тромбофілію або антифосфоліпідний синдром, що є причиною невиношування вагітності, жінкам призначалося призначення дослідження коагулограми, а по її результатах – консультація гематолога.

Ідентифікація збудників прихованих інфекцій (урогенітальних і вірусних) проводилося, за показаннями, дослідження за методом ПЛР. Виявлялася наявність ДНК вірусу простого герпесу, цитомегаловірусу, хламідій, уреоплазми, мікоплазми й інших інфекційних агентів. Матеріал для дослідження відбирався з каналу шийки матки. Дослідження виконувалося в ДНК-ампліфікаторі за загальноприйнятими методиками [40].

Усім пацієнткам з метою оцінки біоценозу проводилися бактеріологічні дослідження – мікроскопія і бактеріоскопія мазка з піхви і цервікального каналу.

Через 3 тижні після припинення вагітності жінкам знов призначався аналіз на ХГЛ.

Обстеження чоловіків з подружньої пари, де жінка вже мала в анамнезі вагітність, що не розвивається, передбачало проведення спермограми з оцінкою морфології по критеріях Крюгера, а також з МАР-тестуванням [24]. Всі отримані результати вносилися до анкети.

Крім того, в деяких випадках парі рекомендувалася консультація генетика, в рамках якої проводилася діагностика спадкових патологій, дефектів генів, не виявлених до настання даної вагітності і здатних стати причиною невиношування гестації.

З метою профілактики втрат імплантацій після застосування ДРТ використовувалися препарати прогестерону для підтримки лютеїнової фази [96].

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою біометричних методів аналізу [56].

Оцінка значущості відмінностей кількісних даних, що підкоряються закону нормального розподілу, проводилася з використанням t -критерію Ст'юдента для незалежних вибірок. Оцінка значущості відмінностей кількісних даних, що не підкоряються закону нормального розподілу, проводилася з використанням U -критерію Манна–Уїтні. Для кількісних даних, що мають нормальний розподіл, розраховувалося середнє арифметичне і стандартне відхилення M (SD).

При оцінці відмінностей за критичний рівень значущості приймалися значення $p < 0,05$.

Обробка цифрового матеріалу виконувалася з використанням програм Excel v. 15.0 і Statistica v. 10. Для графічного представлення даних також застосовували програмне забезпечення Excel v. 15.0.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ТА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З ВАГІТНІСТЮ, ЩО НЕ РОЗВИВАЄТЬСЯ, ПІСЛЯ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ

Як відомо, не кожен цикл ЕКЗ закінчується бажаною вагітністю, що пов'язано з рядом причин. Але і в разі успішної імплантації ембріона не можна виключити мимовільного переривання гестації. Навіть найсучасніші репродуктивні технології не можуть гарантувати успішного виношування плода.

За даними багатьох дослідників, вагітність, що настала після ЕКЗ, має більш велику вірогідність «завмерти» або мимоволі перерватися, ніж вагітність після природного зачаття [96, 100]. Цьому сприяють три взаємозв'язані чинники: серйозні навантаження на організм (гормональну систему), обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез пацієнток, який, як правило, і є причиною безпліддя, а також пізній репродуктивний вік. За статистикою, найчастіше мимовільний викидень після ЕКЗ відбувається в проміжку між 6 і 10 тижнями гестації [6, 103].

Для з'ясування особливостей анамнезу жінок з вагітністю, що не розвивається (завмерла), після ЕКЗ ми оцінили стан їх здоров'я до моменту настання даної вагітності (соматична і гінекологічна захворюваність, хірургічні втручання на органах малого таза), характер менструальної і репродуктивної функції (число вагітностей і абортів). Показники порівнювалися з показниками пацієнток, що пройшли цикл ЕКЗ, гестація яких прогресувала і завершилася народженням живого плода. У складі основної групи 1 була виділена підгрупа пацієнток 1.1 із звичним невиношуванням вагітності, яка складалася з 21 пацієнтки. В ході дослідження розглядався також соціальний статус пацієнток, які вступили в програму ЕКЗ.

Згідно даних багаточисельних досліджень, жінки, що удаються до лікування безпліддя методом ЕКЗ, мають високий рівень освіти (вища або (рідше) середня спеціальна, у ряді випадків друга вища або додаткова освіта), високий (вище середнього по регіону) або середній дохід і відповідно задовільні житлові умови. У переважній більшості випадків вони перебувають в офіційному або цивільному шлюбі.

Певний рівень достатку сімей значною мірою обумовлений професійним зростанням жінок, їх кар'єрними планами, реалізація яких, у свою чергу, спричинила відкладання народження дитини на пізніший період. З часом виснажується фолікулярний резерв яєчників, а, отже, зменшується вміст естрадіолу. Фертильність починає знижуватися зазвичай з тридцяти років, особливо яскраво ця тенденція виявляється після 35 років. При недостатній увазі жінки до контрацепції, свій негативний вклад додає штучне переривання вагітності: наслідки запальних процесів після абортів заважають імплантації.

Отже, застосування методів ДРТ стає єдиним шансом стати батьками для багатьох подружніх пар.

Майже всі жінки, включені в наше дослідження, знаходилися в репродуктивному віці – від 26 до 41 року.

Жінки у виділених групах були порівнянні за віком. Середній вік в основній групі склав $32,7 \pm 1,7$ року, в групі порівняння – $32,3 \pm 0,7$ року.

Пацієнтки у віці 31–35 років склали найчисленнішу підгрупу безплідних жінок, чия вагітність після ЕКЗ перервалася на різних термінах, – 45 (55,6 %) жінок. Значна частка пацієнток цього віку в основній групі пояснюється наявністю у них безуспішного досвіду лікування безпліддя іншими методами і психологічною готовністю до процедури ЕКЗ. Частка жінок з вагітністю, що не розвивається (завмерла), у віці від 26 до 30 років включно склала 15 (17,6 %) жінок, від 36 до 41 року –

21 (26,5 %) жінок (рисунок 3.1). Відносно невеликий відсоток жінок старшого репродуктивного віку (від 35 років до 41 року) пов'язаний зі зменшенням їх шансів завагітніти в циклі ЕКЗ і виносити вагітність в порівнянні з молодшими пацієнтками, а невелика частка молодих жінок обумовлена тим, що до 30 років пацієнтки часто реалізують можливості лікування безпліддя іншими способами або ще не мають репродуктивних намірів.

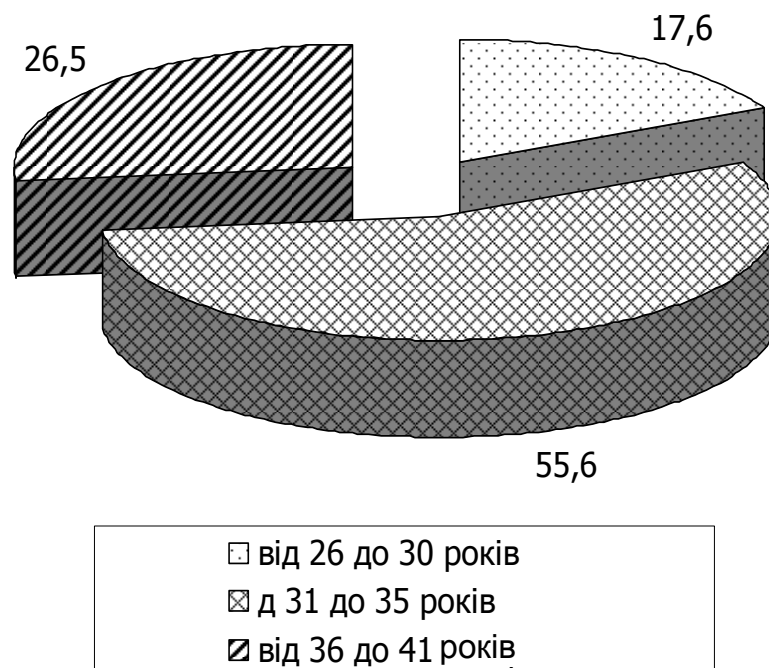


Рис. 3.1. Розподіл пацієток основної групи за віком (% від загального числа жінок в групі).

У групі порівняння, що включала жінок з вагітністю, яка успішно розвивалася після ЕКЗ, пацієнтки у віці до 30 років склали 23 (37,1 %) жінки, у віці 31–35 років – 32 (52,4 %) жінки, а пацієнтки старшого репродуктивного віку – лише 6 (9,7 %) жінок (рисунок 3.2), що підтверджує висновки дослідників про зменшення шансів на вагітність і її успішне виношування у жінок старшої вікової групи.

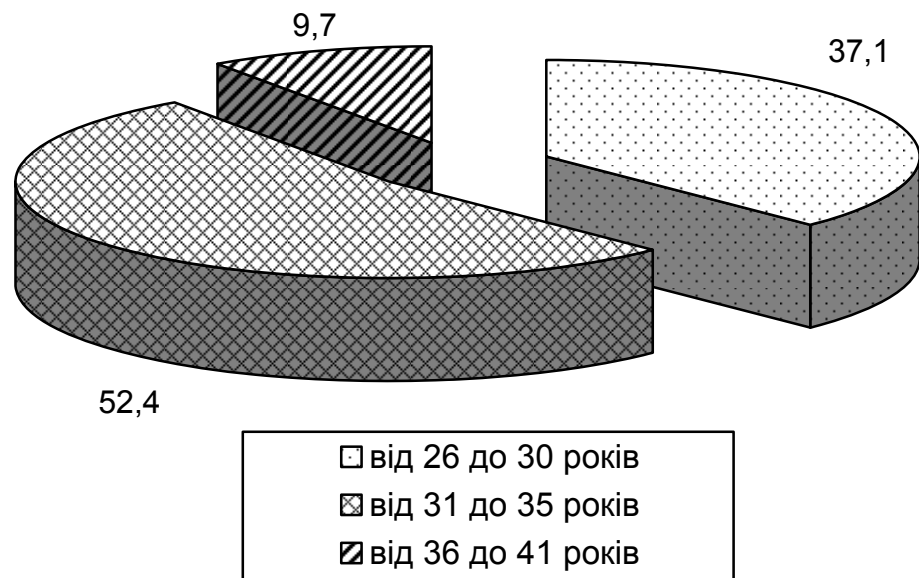


Рис. 3.2. Розподіл пацієток групи порівняння за віком (% від загального числа жінок в групі).

Аналіз анкетних даних показав, що вищу освіту мали 72,1 % пацієток з групи з вагітністю, що не розвивалася, і 77,8 % з групи порівняння, середню спеціальну освіту – 27,9 і 22,2 % жінок відповідно. Пацієток із середньою освітою в порівнюваних групах не було.

Професійна діяльність жінок, що вступили до програми ЕКЗ, найчастіше була розумовою. Важкою фізичною працею не займалася жодна пацієтка з числа опитаних. 47,0 % від загальної кількості жінок, що увійшли до дослідження, були службовцями, працювали в компаніях різного профілю і держорганах, 18,0 % – в освітній, медичній, соціальній сфері, 12,0 % – у сфері обслуговування. На підприємствах промисловості працювали всього 7,0 % жінок, при цьому вони обіймали інженерно-технічні або керівні посади. Серед жінок, що вирішили завагітніти за допомогою екстракорпорального запліднення, було чимало домогосподарок – 16,0 %.

Розподіл жінок порівнюваних груп по сферах діяльності представлений на рисунку 3.3.

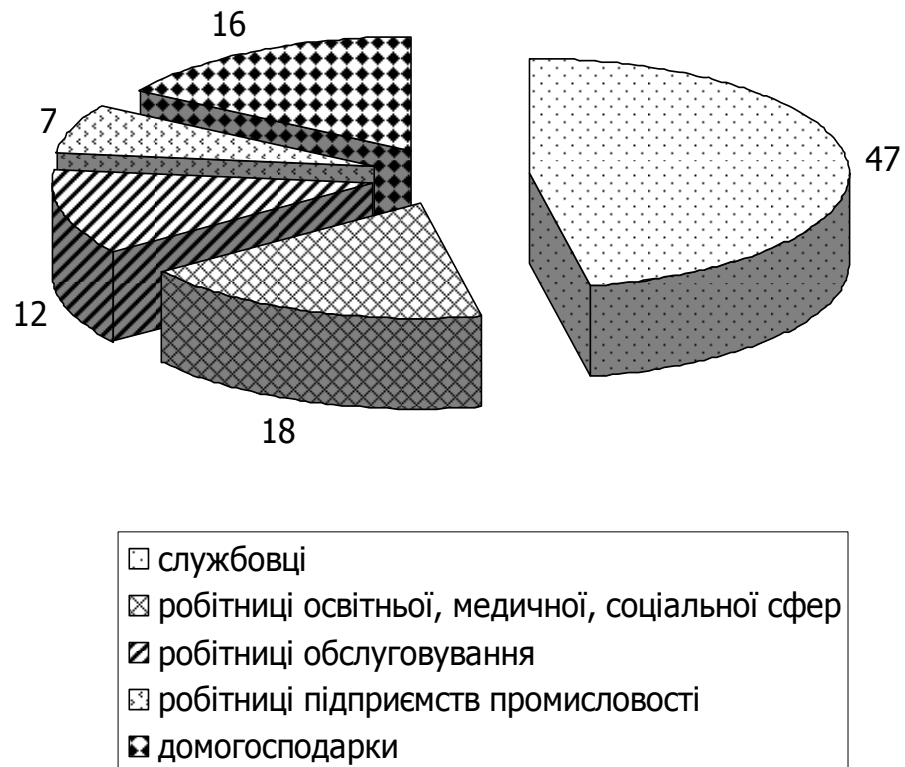


Рис. 3.3. Розподіл жінок порівнюваних груп по сферах діяльності (% від загального числа жінок).

Стаж роботи пацієнок репродуктивного віку (26–35 років) склав від 2 до 14 років, жінок старшого репродуктивного віку (36–41 рік) – від 7 до 22 років.

Статистично значимих відмінностей за освітнім статусом, стажем і умовами праці і побуту жінок з порівнюваних груп не спостерігалось. Рівень доходу пацієнок в групах також істотно не відрізнявся, що можна вважати закономірним: до лікування методом ЕКЗ звертаються в основному сім'ї, які мають в своєму розпорядженні достатню кількість коштів для оплати необхідних витрат.

Слід зазначити, що під час вступу до стаціонару скарги на кров'янисті виділення з піхви пред'являли не всі пацієнтки з вагітністю, що не розвивається. На кров'янисті виділення зі статевих шляхів вказували 55 (67,3 (3,7) %) пацієнток, тоді як на тягнучі або переймоподібні болі в нижній частині живота і в поперекової області скаржилися в тій або іншій мірі майже всі вагітні основної групи – 79 (97,5 (1,2) %) (таблиця 3.1). Зазначимо, що різкий біль в животі без кровотечі часто є ознакою вагітності, що завмерла.

Таблиця 3.1

**Симптоми, що спостерігалися у пацієнток при загрозі переривання
(завмиранні) вагітності після ЕКЗ
(% до загальної кількості жінок в кожній групі)**

Симптоми	Основна група, n=81		Група порівняння, n=62		p1-2
	абс.	М (SD), %	абс.	М (SD), %	
Біль у нижній частині живота і/або у попереку	79	97,5 (1,2)	17	27,4 (4,0)	p<0,05
Кров'янисті виділення зі статевих шляхів	55	67,3 (3,7)	24	38,7 (4,4)	p<0,05
Гіпертонус матки	61	75,3 (3,4)	27	42,7 (4,4)	p<0,05

Примітка. p1-2 – статистична значущість показників порівнюваних груп.

Серед жінок з прогресуючою гестацією на болі скаржилися лише 17 (27,4 (4,0) %) пацієнтки, а на кров'янисті виділення зі статевих шляхів (в більшості випадків мізерні і такі, що малять) – 24 (38,7 (4,4) %), що статистично значимо менше відносно порівнюваної групи.

Матковий гіпертонус, що відчувався як ущільнення передньої стінки живота, різке випинання матки, визначалися у 61 (75,3 (3,4) %) жінки з вагітністю, що не розвивалася, і лише в 27 (42,7 (4,4) %) з прогресуючою гестацією, відмінності статистично значимі.

Отже, пацієнтки з групи порівняння мали менш виражену симптоматику загрози переривання вагітності і своєчасно зверталися за медичною допомогою, завдяки чому гестацію удалося зберегти.

Токсикоз першої половини вагітності, що супроводжувався нудотою і запамороченням, спостерігався у більшості пацієнток обох груп. Так, в основній групі на них скаржилися 63 (77,2 (3,3) %) вагітних, а в групі порівняння – 46 (74,2 (3,9) %), тобто порівняна у відсотковому вираженні кількість жінок.

Підкреслимо, що в 2 (2,5 (1,2) %) пацієнток основної групи діагноз «вагітність, що не розвивається», ставився лише на даних УЗД (без пред'явлення скарг), в ході якого виявлялися гіпертонус матки, ретрохоріальна гематома, гіпоплазія в результаті недорозвиненості хоріону.

На думку авторів ряду досліджень [13, 107], на особливу увагу заслуговує факт поєднання акушерсько-гінекологічної і екстрагенітальної патології, оскільки саме фонові патології обмежують можливості адаптації до тих багатообразних змін в організмі, які відбуваються під час вагітності. Сукупність декількох патологічних чинників призводить в більшості випадків до зриву компенсаторно-приспосувальних процесів у фетоплацентарному комплексі з розвитком ознак плацентарної дисфункції.

Аналіз анамнестичних даних показав, що екстрагенітальні захворювання були в анамнезі практично всіх пацієнток виділених груп. У багатьох жінок спостерігалось поєднання патології різного генезу,

присутні хронічні захворювання. При цьому, структура екстрагенітальної патології пацієнок порівнюваних груп істотно не різнилася. Провідні місця обіймали захворювання органів шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи, сечовивідних шляхів, ендокринні захворювання, хвороби органів серцево-судинної системи, серед судинної патології домінувала варикозна хвороба (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

**Структура екстрагенітальної патології у пацієнок
з вагітністю, що не розвивається і прогресуючою, після ЕКЗ
(% до загального числа жінок в кожній групі)**

Показник	Основна група, n=81		Група порівняння, n=62		p1-2
	абс.	М (SD), %	абс.	М (SD), %	
Захворювання органів ШКТ і гепатобіліарної системи:					
- гастрит	18	22,2 (3,3)	14	21,8 (3,7)	p>0,05
- дискінезія жовчовивідних шляхів	21	25,9 (3,4)	17	26,6 (4,0)	p>0,05
- панкреатит	31	37,7 (3,8)	22	34,7 (4,3)	p<0,05
- холецистит	31	37,7 (3,8)	24	38,7 (4,4)	p<0,05
Ендокринні захворювання:					
- гіпотиреоз	12	14,2 (2,7)	6	9,7 (2,7)	p<0,05
- гіпертиреоз	4	4,9 (1,7)	2	3,2 (1,6)	p>0,05
- ожиріння (високий ІМ)	26	31,5 (3,6)	17	26,6 (4,0)	p<0,05
- цукровий діабет	3	3,7 (1,5)	1	1,6 (1,1)	p<0,05
- СПКЯ	12	14,8 (2,8)	3	12,1 (2,9)	p<0,05
- гіперандрогенія	8	9,9 (2,3)	6	4,8 (1,9)	p<0,05
- гестаційний цукровий діабет	11	13,0 (2,6)	7	8,9 (1,9)	p<0,05

Продовження табл. 3.2

Показник	Основна група, n=81		Група порів- няння, n=62		p1-2
	абс.	М (SD), %	абс.	М (SD), %	
Захворювання сечовивідних шляхів:					
- хронічний пієлонефрит	22	26,5 (3,5)	15	23,4 (3,8)	p<0,05
- хронічний цистит	3	3,7 (1,5)	1	1,6 (1,1)	p<0,05
Захворювання органів серцево-судинної системи:					
- артеріальна гіпертензія	19	22,8 (3,3)	13	21,0 (3,7)	p>0,0
- варикозне розширення вен	8	9,9 (2,3)	9	14,5 (3,2)	p>0,0
- ВСД	11	13,6 (2,7)	7	10,5 (2,8)	p<0,05
Захворювання ЛОР-органів					
- хронічний тонзиліт	8	9,3 (2,3)	6	9,7 (2,7)	p>0,05
- гайморит	4	4,3 (1,6)	5	8,1 (2,4)	p>0,05
- хронічний фарингіт	11	13,6 (2,7)	10	15,3 (3,2)	p>0,05
- аденоїдит	9	10,5 (2,4)	4	6,5 (2,2)	p<0,05
Порушення кровотворення					
- анемія	7	8,6 (2,2)	9	13,7 (3,1)	p>0,05
- тромбофілія	16	19,8 (3,1)	7	10,5 (2,8)	p<0,05
Аутоімунні захворювання:					
- антифосфоліпідний синдром	22	26,5 (3,5)	11	16,9 (3,4)	p<0,05
ІПСШ:					
- Mycoplasma, Ureaplasma, Gardnerella vaginalis, Ch. Trachomatis, Herpes simplex, virus 1 и 2 type, HPV, CMV, Candida	29	35,2 (3,8)	17	26,6 (4,0)	p<0,05

Примітка. p1-2 – статистична значущість показників порівнюваних груп.

Провідне місце в структурі екстрагенітальної патології у пацієнток з вагітністю, що не розвивається, займали хвороби органів шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи, а також захворювання сечовивідних шляхів. При цьому, слід зазначити, що такі діагнози травного тракту, як панкреатит і холецистит, пацієнткам основної групи ставилися одночасно, оскільки вони часто супроводжують один одного. Анамнестичні вказівки на ці захворювання були у 31 (37,7 (3,8) %) пацієнтки з цієї групи. У групі порівняння панкреатит спостерігався у 22 (34,7 (4,3) %) жінок, а холецистит – в 24 (38,7 (4,4) %). Статистично значимих відмінностей по даній нозології не спостерігається.

На другій позиції в рейтингу знаходилися ендокринні захворювання. В обох групах високий відсоток жінок з ожирінням і підвищеним індексом маси тіла. Дана ендокринна патологія негативно впливає на перебіг гестації, викликаючи ускладнення різного ступеня тяжкості і, як наслідок, мимовільне переривання вагітності.

У жінок з прогресуючою вагітністю після ЕКЗ (група порівняння) в структурі екстрагенітальної патології просліджуються аналогічні тенденції.

Серед захворювань серцево-судинної системи в обох групах переважала артеріальна гіпертензія, а серед захворювань ЛОР-органів – хронічний фарингіт.

За більшістю нозологій статистично значимих відмінностей між групами не виявлено. Проте слід зазначити, що в групі пацієнток з вагітністю, що не розвивається (що завмерла), статистично значимо більше жінок із захворюваннями щитоподібної залози, ожирінням і підвищеним індексом маси тіла (див. таблицю 3.2). Наприклад, ожиріння і високий ІМТ спостерігалися у 26 (31,5 (3,6) %) жінок основної групи і лише у 17 (26,6 (4,0) %) жінок групи порівняння, гіпотиреоз – в 12 (14,2 (2,7) %) і 6 (9,7 (2,7) %) відповідно. Такі показники підтверджують дані про те, що

гормональні порушення, розлади, які призводять до порушення синтезу прогестерону, резистентність до інсуліну, зменшення яєчникового резерву підвищують ризик мимовільного переривання вагітності.

Статистично значимі відмінності між основною групою і групою порівняння отримані по таких нозологіях, як синдром полікістозних яєчників – в 12 (14,8 (2,8) %) і 8 (12,1 (2,9) %) жінок відповідно, варикозне розширення вен – в 8 (9,9 (2,3) %) і 9 (14,5 (3,2) %) жінок, гайморит – у 4 (4,3 (1,6) %) і 5 (8,1 (2,4) %), аденоїдит – в 9 (10,5 (2,4) %) і 4 (6,5 (2,2) %), анемія – в 7 (8,6 (2,2) %) і 9 (13,7 (3,1) %), тромбофілія – в 16 (19,8 (3,1) %) і 7 (10,5 (2,8) %), антифосфоліпідний синдром – в 22 (26,5 (3,5) %) і 11 (16,9 (3,4) %), а також інфекції, що передаються статевим шляхом, які були зареєстровані більш ніж в третини пацієнток з вагітністю, що не розвивалася, – 29 (35,2 (3,8) %) – і більш ніж в чверті пацієнток з прогресуванням гестації – 17 (26,6 (4,0) %). Діагноз ставився на підставі результатів дослідження методом ПЛР.

Часте виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом, у жінок із завмерлою вагітністю підтверджує негативний вплив інфекційного чинника на розвиток гестації. Це узгоджується з думкою дослідників, що вважають, що причиною вагітності, що не розвивається, найчастіше є гострий інфекційний процес на тлі соматичних і гінекологічних захворювань [19, 109].

Подекуди в основній групі мало місце поєднання двох інфекцій, а також поєднання будь-якої інфекції з ерозією шийки матки. Проте, при підготовці до циклу ЕКЗ жінки з виявленими репродуктивно значимими інфекціями, що передаються статевим шляхом, пройшли курс лікування, повторне дослідження біоматеріалу методом ПЛР показало негативний результат.

Звертає на себе увагу значна кількість жінок з генетично зумовленою тромбофілією та антифосфоліпідним синдромом в групах. Такі

діагнози статистично значимо частіше ставилися пацієнткам зі звичним невиношуванням вагітності (21 жінка з основної групи, чия гестація мимоволі переривалася два і більше разів). Для жінок цієї підгрупи також характерні ендокринна патологія – дисфункція щитоподібної залози, недостатність лютеїнової фази, гіперандрогенія тощо, імунологічні порушення. Повторні вагітності, що не розвивалися, призводили до гормональних порушень, змін структури ендометрія, запальних захворювань в статевій сфері і, як наслідок, до подальшого зниження репродуктивного потенціалу.

Пацієнтки з вагітністю, що мимоволі перервалася, після ЕКЗ, як правило, характеризувалися обтяженим гінекологічним анамнезом. В той же час, за даними дослідження, кількість гінекологічних захворювань велика і у тих пацієнток, яким удалося виносити вагітність після ЕКЗ (таблиця 3.3). Причина цього очевидна: показанням до ЕКЗ для жінок обох груп послужило безпліддя, обумовлене гінекологічною патологією.

Таблиця 3.3

**Структура гінекологічної патології у пацієнток
з вагітністю, що не розвивається і прогресуючою, після ЕКЗ
(% до загального числа жінок в кожній групі)**

Показник	Основна група, n=81		Група порівняння, n=62		p1-2
	абс.	М (SD), %	абс.	М (SD), %	
Хронічний ендометрит	39	48,1 (3,9)	22	34,7 (4,3)	p>0,05
Ендометріоз	5	5,6 (1,8)	6	8,9 (2,6)	p>0,05
Дисфункція яєчників	16	19,8 (3,1)	13	20,2 (3,6)	p>0,05
Міома матки	7	8,0 (2,1)	3	4,8 (1,9)	p<0,05
Поліпи ендометрія	25	30,2 (3,6)	12	19,4 (3,5)	p<0,05

Продовження табл. 3.3

Показник	Основна група, n=81		Група порівняння, n=62		p1-2
	абс.	M (SD), %	абс.	M (SD), %	
Аденоміоз	4	4,3 (1,6)	2	3,2 (1,6)	p>0,05
Патологія шийки матки (хронічний цервіцит, ерозія, лейкоплакія шийки матки)	36	43,8 (3,9)	26	41,9 (4,4)	p>0,05
Вроджені вади розвитку матки (дворога матка, подвоєння тіла матки тощо)	14	17,3 (3,0)	5	7,3 (2,3)	p<0,05
Сальпінгоофорит	13	15,4 (2,8)	9	13,7 (3,1)	p>0,05

Примітка. p1-2 – статистична значущість показників порівнюваних груп.

У гінекологічному анамнезі пацієток як з вагітністю, що не розвивалася, так і з прогресуючою вагітністю, провідне місце займав хронічний ендометрит (див. таблицю 3.3). Проте, більшість пацієток, чия вагітність після ЕКЗ прогресувала, в ході прегравідарної підготовки пройшли лікування, яке дозволило зняти запальний процес, завагітніти і народити дитину.

Патологія шийки матки знаходиться на другому місці за частотою зустрічання, поліпи ендометрія і дисфункція яєчників – на третій позиції.

Статистично значимі відмінності спостерігалися по наступних нозологіях: хронічний ендометрит, діагностований у 39 (48,1 (3,9) %) жінок основної групи і 22 (34,7 (4,3) %) жінок групи порівняння,

ендометріоз – у 5 (5,6 (1,8) %) і 6 (8,9 (2,6) %), міома матки – у 7 (8,0 (2,1) %) і 3 (4,8 (1,9) %), поліпи ендометрія – в 25 (30,2 (3,6) %) і 12 (19,4 (3,5) %), аномалії розвитку матки – в 14 (17,3 (3,0) %) і 5 (7,3 (2,3) %) відповідно.

Звертає на себе увагу, що у пацієток з вагітністю, що не розвивалася (що завмерла), статистично значимо частіше реєструвалися вроджені вади розвитку матки, такі як двоорога матка, подвоєння тіла матки тощо. Кількість жінок з такою патологією в основній групі на 10,0 % більше, ніж в групі порівняння. Отже, отримані дані узгоджуються з результатами досліджень, які вказують на те, що природжена патологія є одним з провідних чинників ризику невиношування вагітності [34, 113].

Аналіз анамнестичних даних свідчать про те, що характер менструальної функції у жінок виділених груп практично не розрізнявся. Вік настання менархе склав у пацієток з вагітністю, що не розвивається, в середньому 13,1 року, у пацієток з прогресуючою гестацією – 12,7 року.

Порушення менструальної функції спостерігалися в обох виділених групах. При цьому найчастіше зустрічалися менорагія і альгоменорея (дисменорея) – в 22 (26,5 (3,5) %) і 14 (17,3 (3,0) %) пацієток основної групи та 16 (25,0 (3,9) %) і 10 (15,3 (3,2) %) пацієток групи порівняння відповідно, відмінності статистично значимі. Таке порушення, як менорагія (гіперменорея), можна пояснити ендокринними причинами: безпліддя ендокринного генезу часто поєднується з рясною крововтратою під час менструації.

Значно рідше спостерігалися випадки олігоменореї – у 5 пацієток основної групи (5,6 (1,8) %) і 6 пацієток групи порівняння (8,9 (2,6) %). Аменорея спостерігалася лише у 1 (1,2 (1,2) %) жінки з вагітністю, що не розвивалася.

Аналіз показників репродуктивної функції (акушерський анамнез) у жінок виділених груп свідчив про те, що кількість вагітностей, як і артифіційних абортів, статистично значимо більше у пацієток основної групи. Якщо в середньому на одну жінку в основній групі припадало 3,1 вагітностей, то на одну жінку в групі порівняння – лише 2,4. Проте, гестація у пацієток основної групи частіше переривалася на різних термінах. Кількість артифіційних абортів в групі пацієток з вагітністю, що не розвивається, перевищила аналогічний показник порівнюваної групи на 42,2 % (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

**Показники репродуктивної функції (акушерський анамнез)
у жінок з вагітністю, що не розвивається і прогресуючою
(% до загального числа жінок в кожній групі)**

Показник	Основна група, n=81		Група порів- няння, n=62		p1-2
	абс.	М (SD), %	абс.	М (SD), %	
Вагітність, що не роз- вивається, мимовільний викидень	146	181,5 (9,6)	88	141,1 (6,8)	p<0,05
Пологи (зокрема після попереднього циклу ЕКЗ)	17	20,4 (3,2)	21	33,1 (4,2)	p>0,05
Артифіційний аборт	89	109,9 (2,6)	42	67,7 (4,2)	p<0,05

Примітка. p1-2 – статистична значущість показників порівнюваних груп.

В анамнезі пацієток обох груп є вказівки на хірургічні втручання з приводу міоми матки, поліпів і гіперплазії ендометрія, кісти яєчника і інших захворювань органів малого таза. Дані про операції на органах малого таза у пацієток порівнюваних груп представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Хірургічні втручання на органах малого таза у пацієнок
порівнюваних груп (% до загального числа жінок в кожній групі)**

Показник	Основна група, n=81		Група порівняння, n=62		p1-2
	абс.	М (SD), %	абс.	М (SD), %	
Операції на матці	5	6,2 (1,9)	2	3,2 (1,6)	p<0,05
Операції на придатках	7	8,6 (2,2)	6	9,7 (2,7)	p>0,05
Вишкрібання порожнини матки з приводу поліпів і гіперплазії ендометрія	31	37,7 (3,8)	24	37,9 (4,4)	p<0,05
Лікувально-діагностичні вишкрібання	117	144,4 (6,3)	23	36,3 (4,3)	p<0,05

Примітка. p1-2 – статистична значущість показників порівнюваних груп.

Статистично значимі відмінності відмічені по операціях на матці, проведених у 5 (6,2 (1,9) %) жінок основної групи і лише у 2 (3,2 (1,6) %) жінок групи порівняння, і лікувально-діагностичних вишкрібаннях – в 117 (144,4 (6,3) %) і 23 (36,3 (4,3) %) відповідно. Кількість лікувально-діагностичних вискоблювань в групі пацієнок, вагітність яких не розвивалася, більше в 5,2 рази, що вочевидь стало наслідком діагностики і лікування гінекологічної патології, яка зумовила невиношування вагітності.

Отже, внутрішньоматкові втручання (зокрема штучний аборт, при якому використовували традиційний хірургічний кюретаж) послужили причиною механічних пошкоджень і запальних змін внутрішнього шару матки, що, у свою чергу, призвело до функціональної неповноцінності ендометрія і негативно позначилося на репродуктивній функції.

Порівняльний аналіз показав достовірну взаємозалежність числа випадків вагітності, що не розвивається, від кількості артифіційних абортів і лікувально-діагностичних вишкрібань в анамнезі.

Слід зазначити, що безпліддя, що включає чоловічий чинник, також частіше спостерігалось у пацієток з вагітністю, що не розвивається (діагноз «чоловіче безпліддя» ставився на підставі спермограми чоловіка).

Частота комбінованого безпліддя в основній групі склала 54 % (у 44 пар), в групі порівняння – 28 % (у 17 пар). Згідно з показниками спермограми, у чоловіків з цих пар були знижені концентрація (олігозооспермія) і кількість (астенозооспермія) активно рухливих сперматозоїдів.

Аналіз анамнестичних даних у чоловіків – подружжя пацієток з невиношуванням вагітності виявив високу частоту зустрічання перенесеного епідемічного паротиту, хронічного простатиту, а також операцій з приводу пахових гриж і варикоцеле в порівнянні з контрольною групою. Проте, відмінності по цьому показнику між групами не є статистично значимими.

Поєднання методів ЕКЗ та ІКСІ (інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда) при лікуванні безпліддя в групі порівняння використовувалося приблизно в 1,3 рази частіше ніж в основній групі. Це дозволяє передбачити, що при спільному використанні ДРТ ефективність ЕКЗ підвищується, так само як і вірогідність сприятливого результату вагітності.

Висновки до розділу 3

Отже, вік, освіта, соціальний і родинний статус, а також рівень доходу пацієток виділених груп не мають істотних відмінностей. Аналогічна тенденція просліджується відносно екстрагенітальної і гінекологічної патології. Відсутність статистично значимих відмінностей по

більшості нозологій можна пояснити тим, що безпліддя жінок обох груп, що стало показанням до ЕКЗ, розвивалося на тлі одних і тих самих гінекологічних та екстрагенітальних захворювань.

Проте, пацієнтки основної групи мали більш виражені і частіше симптоми загрози переривання вагітності, що спостерігалися, – болі в нижній частині живота і в поперековій області, кров'янисті виділення зі статевих шляхів, гіпертонус матки. Для них частіше були характерними такі порушення здоров'я і захворювання, як ожиріння і високий індекс маси тіла, тромбофілія, антифосфоліпідний синдром, синдром полікістозу яєчників, хронічний ендометрит, поліпи ендометрія, аномалії розвитку матки.

Лікувально-діагностичні вишкрібання й артифіційні аборти, які статистично значимо частіше спостерігалися в анамнезі пацієнток з вагітністю, що не розвивалася, негативно вплинули на стан ендометрія і в цілому на репродуктивну функцію цієї категорії жінок. Отже, подібні внутрішньо маткові втручання можна назвати одним з чинників ризику невиношування вагітності.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Сусідко ОМ, Кіцак ОС. Невиношування та перинатальна патологія у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;1:38–44. doi: 10.52705/2788-6190-2023-01-04

2. Кіцак ОС. Сучасна тактика прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3:75–9. doi: 10.52705/2788-6190-2023-03-10

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ НЕВИНОШУВАННЯ ІНДУКОВАНОЇ ВАГІТНОСТІ

Вагітність, яка в даний час завмерла (не розвивається), діагностується приблизно в 15 % успішних випадків зачаття на ранніх термінах після ЕКЗ (до 10 тижнів) [37, 117], що є значною часткою репродуктивних втрат.

Проте, втрата вагітності може відбуватися не лише в період імплантації ембріона після успішного запліднення яйцеклітини, але і на пізніших етапах. В рамках нашого дослідження відмічені випадки мимовільного переривання індукованої вагітності як в першому, так і в другому, і третьому триместрі (таблиця 4.1). Причини цього різні, однією з них може стати, наприклад, багатопліддя: при виношуванні двох і плодів частіше спостерігається клінічна картина істміко-цервікальної недостатності, при якій існує загроза переривання гестації.

Таблиця 4.1

**Терміни переривання гестації у пацієток,
що завагітніли після циклу ЕКЗ (n=81)**

I триместр		II триместр		III триместр	
абс.	M (SD), %	абс.	M (SD), %	абс.	M (SD), %
59	72,8 (3,5)	14	17,9 (3,0)	8	9,3 (2,3)

При оцінці чинників ризику невиношування (завмирання) вагітності нами систематизувалися дані про термін її мимовільного переривання у пацієток, що пройшли екстракорпоральне запліднення.

4.1 Невиношування індукованої вагітності в I триместрі

Згідно з отриманими даними, найбільша кількість індукованих вагітностей – 59 (72,8 (3,5) %) – припинила розвиватися в I триместрі.

Гістологічне дослідження абортівного матеріалу показало, що основними причинами зупинки вагітності стали хромосомні аномалії (переважно хромосомна патологія трофобласта) і вроджені вади розвитку плода (в основному вроджені вади серця) – вони спостерігалися в 35 (58,5 (4,5) %) і 16 (26,3 (4,1) %) випадках відповідно (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Етіологічна структура гестаційних втрат в I триместрі у пацієнок, що пройшли цикл ЕКЗ (за даними анамнезу)

Патологія жінок з гестаційними втратами в I триместрі	Кількість пацієнок з даною патологією (n=59)	
	абс.	М (SD), %
Хромосомні аномалії	35	58,5 (4,5)
Вроджені вади розвитку плода	16	26,3 (4,1)
Неповноцінна трансформація залоз ендометрія (хронічний ендометрит)	27	46,0 (4,6)
Інфекції	4	5,9 (2,2)

Відомо, що в патогенезі репродуктивних втрат важливу роль відіграє ендометріальний чинник. Неповноцінна трансформація залоз ендометрія на тлі гормональної підтримки всіх пацієнок, що вступили в цикл ЕКЗ, спостерігалася у 14 (46,0 (4,6) %) жінок, чия вагітність перервалася в I триместрі. Найчастіше спостерігалися відставання в дозріванні залоз, їх нерівномірний розподіл в стромі, ущільнення стромальної матриці. Імплантація бластоцисти в ендометрій з неповноцінною

трансформацією, що спостерігається при хронічному ендометриті (частко стертих його формах), у результаті призводила до невиношування індукованої вагітності.

Слід зазначити, що зважаючи на ретельну підготовку до циклу ЕКЗ, що передбачає санацію осередків хронічної інфекції, хронічний запальний процес в матці значної частини жінок продовжувався, що можна пояснити зниженням загального імунного статусу пацієнток і неадекватністю антибактеріальної терапії, що проводиться, на тлі етіологічної структури інфекційних захворювань, що змінилася останнім часом.

Інфекційний чинник в чистому вигляді, по висновку патоморфолога, послужив причиною перинатальних втрат лише в 4-х випадках (5,9 (2,2) %). Крім того, мало місце поєднання двох і більше причин зупинки вагітності. Наприклад, до виявлених хромосомних аномаліями вроджених вад розвитку плода або хронічних інфекцій приєднувався ендометріальний чинник. Підкреслимо, що при гістологічному дослідженні можуть не виявлятися класичні морфологічні ознаки ендокринної патології. Проте при цьому, на думку дослідників, «порушення метаболізму (при аутоімунному тиреоїдиті, цукровому діабеті), вік матері є загально визнаним чинником, що провокує утворення неповноцінних і незбалансованих гамет і зигот у людини [121], що може призвести до припинення розвитку плода.

За даними нашого дослідження, вагітність, що не розвивається (що завмерла), спостерігалася в першому триместрі у 44 (54,3 (3,9) %) пацієнток з ендокринними порушеннями в анамнезі, включених в дослідження (в цілому ті або інші ендокринні розлади спостерігалися у 56 пацієнток основної групи і 33 пацієнток групи порівняння). Це складає приблизно 3/4 всіх репродуктивних втрат в I триместрі, при цьому у більшості пацієнток з вагітністю, що завмерла, індекс маси тіла перевищував 25 кг/м².

У ході ультразвукового дослідження в I триместрі при вагітності, що не розвивається (що завмерла), спостерігалася наступна картина. У ряді випадків після запліднення яйцеклітини не відбувалося імплантації ембріона, зберігалася порожнє плодове яйце. В інших випадках розвиток ембріона зупинився на ранніх стадіях.

Окремо зупинимося на втратах вагітності після використання методу ІКСІ як найбільш перспективного у випадках чоловічої субфертильності. Припинення розвитку вагітності після ІКСІ на ранніх термінах спостерігалася у 5 (5,6 (1,8) %) жінок, що можна пояснити недоліками сперми тощо. Проте, не можна розцінювати дані репродуктивні невдачі лише як наслідок вживання ІКСІ: у багатьох випадках безпліддя носило поєднаний характер (чинники безпліддя в подружньої пари поєднувалися).

4.2 Невиношування індукованої вагітності в II триместрі

У другому, найбільш «спокійному» триместрі вагітності, вже завершена фаза імплантації, повністю сформована плацента і загроза відторгнення плода значно менше, чим на ранніх термінах. Проте і в цей період існує вірогідність загибелі плода. У II триместрі зупинка гестації сталася у 14 (17,9 (3,0) %) пацієнток. Найчастіше причиною припинення гестації служила первинна (до 16 тижнів вагітності) або вторинна (після 16 тижнів вагітності) плацентарна дисфункція (ПД).

Згідно нашим спостереженням II триместр вагітності не можна охарактеризувати як період повної стабільності для жінок після ЕКЗ. В терміні близько 20 тижнів часто виникають ознаки гострої ПД, що вимагають негайного вживання заходів для збереження вагітності.

Як правило, ПД є наслідком соматичного захворювання. Первинна ПД, при якій в плаценті формуються неповноцінні судини, взаємопов'язана з такими захворюваннями жінки, що були в її анамнезі до вагітності, як цукровий діабет, хвороби щитовидної залози, артеріальна гіпертензія, пієлонефрит, тромбофілія, патологія матки.

Гестаційний діабет, анемія, різні інфекції, а також гестоз і багатоплідна вагітність, що виникли на тлі вагітності є чинниками, які сприяють виникненню вторинної ПД.

УЗД, що проводиться після ЕКЗ в плановому порядку в строк 11-14 тижнів, дає уявлення про точне місце прикріплення плаценти та її розвиток. Наступне УЗД проводилося в другому триместрі в строк 18-21 тиждень. У процесі УЗД вироблявся вимір товщини плаценти і визначення ступеня її зрілості.

В ході скринінгового УЗД всім пацієнткам груп ЕКЗ проводилася доплерографія матково-плодового кровотоку. За допомогою методу доплерографії оцінювалася циркуляція крові в судинах пуповини, матки, середньої мозкової артерії плода, у венозній протоці плода. В період дослідження діяла наступна класифікація [3, 52].

1. При виявленому ступені порушення кровотоку 1а (зниження лише матково-плацентарного кровотоку), 1б (зниження лише плодово-плацентарного кровообігу) і 2 ступеня є можливість зберегти гестацію.

2. Другий ступінь передбачає одночасне порушення і фетоплацентарного, і матково-плацентарного кровотоку, але при цьому порушення кровотоку не досягають критичних значень. При другому ступені порушення кровообігу вагітну жінку госпіталізують і проводять лікування, а при необхідності – дострокове розродження.

3. При третьому ступені спостерігається критичне порушення фетоплацентарного кровотоку на тлі порушеного або нормального матково-плацентарного кровотоку, загрозиве життю плода і що вимагає негайного розродження шляхом кесарева розтину.

В даний час при проведенні доплерографічних досліджень визначають лише значення пульсаційного індексу (ПІ) (індекс резистентності (ІР) і систоло-діастолічне відношення (СДВ) не є обов'язковими для визначення).

Результати доплерографії пацієнок з вагітністю, що перервалася (що завмерла) в II триместрі представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

**Показники доплерографії матково-плодового кровотоку
у пацієнок з вагітністю, що перервалася (завмерла)
в II триместрі (n=14)**

Основні показники	Нормативні значення в 20–22 тиж. вагітності	Кількість пацієнок з відхиленням від нормативних значень		Значення у пацієнок з вагітністю, що перервалася
		абс.	М (SD), %	
IP маткових артерій	0,36–0,68	13	86,2 (6,4)	0,70–0,81
PII маткових артерій	0,62–1,6	13	86,2 (6,4)	0,90–2,09
IP артерій пуповини	0,61–0,82	11	75,9 (7,9)	0,81–0,90
PII артерій пуповини	1,05–1,66	11	75,9 (7,9)	1,47–1,72
СДВ артерій пуповини	≤ 4,4	10	65,5 (8,8)	4,4–5,0
СДВ маткових артерій	≤ 2,5	10	69,0 (8,6)	2,4–2,8
СДВ в СМА	< 2,9	2	13,8 (6,4)	2,7–3,2
PII в СМА	1,44–2,34	2	13,8 (6,4)	1,30–1,44

Референсні значення доплерометричних показників PII артерій пуповини і церебрально-плацентарного відношення, а також PII маткових артерій приведені у відповідних таблицях.

Як показують результати дослідження, всі 14 пацієнок, індукована вагітність яких перервалася в II триместрі, мали в анамнезі ендокринні захворювання і гіпертонію, анемію, пієлонефрит, а в деяких випадках – багатоплідну вагітність.

В ході доплерографії збільшення ІР і СДВ в маткових артеріях, а також підвищення ПІ для артерії пуповини було зареєстроване у переважної більшості обстежених пацієнток, що було ознакою плацентарної дисфункції (ПД), судинної патології. ІР і СДВ в пуповині розрізнялися у всіх 4 пацієнток з багатопліддям. Зниження СДВ і ІР у мозковій артерії спостерігалось при вкрай важкому стані плода в двох випадках.

Відмічено, що діагностована ПД була некомпенсованою у всіх пацієнток і спричинила припинення життєдіяльності плода. Внутрішньо-утробна загибель плода сталася у 10 (71,4 (8,3) %) пацієнток, а передчасні пологи з народженням маловагого плода – у 4 (27,6 (8,3) %) жінок.

При розгляді етіологічної структури гестаційних втрат звертає на себе увагу значне число жінок з ендокринними захворюваннями і порушеннями – гіпо- і гіпертиреозом, цукровим діабетом, у тому числі гестаційним, що не супроводжувався різким підвищенням рівня глюкози, гіперандрогенією, ожирінням або істотною надлишковою масою тіла. Таких жінок було 9 (58,6 (9,1) %), що складає більше половини пацієнток з що мимоволі перервалася в ІІ триместрі гестацією (таблиця 4.4). Стимуляція овуляції, що є одним з основних етапів програми ЕКЗ, здатна викликати загострення ендокринних розладів, що були [60, 132].

Таблиця 4.4

Етіологічна структура гестаційних втрат ІІ триместру в пацієнток, що пройшли цикл ЕКЗ (за даними анамнезу) (n=14)

Патологія жінок з гестаційними втратами в ІІ триместрі	Кількість пацієнток з даною патологією	
	абс.	М (SD), %
Захворювання щитоподібної залози (гіпо- і гіпертиреоз)	3	20,7 (7,5)
Гіперандрогенія	2	13,8 (6,4)

Продовження табл. 4.4

Патологія жінок з гестаційними втратами в II триместрі	Кількість пацієнток з даною патологією	
	абс.	М (SD), %
Цукровий діабет, в тому числі гестаційний	2	13,8 (6,4)
Ожиріння або значна зайва маса тіла	2	13,8 (6,4)
Гіпертонія	2	13,8 (6,4)
Патологія матки (міома матки, ендометріоз, аномалії розвитку матки)	3	20,7 (7,5)
Багатоплідна вагітність	4	24,1 (7,9)
Тромбофілія	3	(20,7 (7,5))
Хромосомні аномалії	2	(13,8 (6,4))
Антифосфоліпідний синдром	1	(1,7 (1,7))

Слід зазначити, що вагітності, що завмерли, часто спостерігаються у жінок зі стертими формами гормональних порушень. Так, у 3 (17,2 (7) %) пацієнток під час вагітності був діагностований субклінічний гіпотиреоз, при якому неістотно або досить виражено змінюється рівень ТТГ, тоді як всі останні параметри щитоподібної залози залишаються в межах референсного інтервалу. На початковій стадії захворювання немає яскраво виражених специфічних ознак, а наявні симптоми – підвищену стомлюваність, набряклість, слабкість в м'язах тощо можна пояснити стресами або навантаженням при виконанні трудових обов'язків. Значний набір ваги часто пов'язують з гормональною перебудовою організму під час вагітності. Проте, брак тиреоїдного гормону (особливо у випадках відсутності гормональної замісної терапії або її неадекватного проведення) негативно позначається на функціонуванні організму матері і розвитку плода, який випробовує гіпоксію. Це може спричинити передчасну загибель плода і мимовільного викидня.

У 1 (1,7 (1,7) %) пацієнтки, що втратила плід, спостерігався гіпертиреоз.

Як показують результати дослідження, в II триместрі вагітність припинила розвиватися у 2 (13,8 (6,4) %) пацієток з цукровим діабетом. Інсулінорезистентність, що спостерігається у них і, як наслідок, гіперглікемія впливає і на метаболізм в цілому, і на стан ендотелію судин зокрема. Гестаційний цукровий діабет збільшує ризик прееклампсії і несприятливого результату для плода. Небезпека захворювання полягає в тому, що в більшості випадків воно тривалий час протікає безсимптомно.

ПД може стати також наслідком гіперандрогенії, для якої властиве підвищення рівня тестостерону в крові. За даними нашого дослідження, в II триместрі втратили вагітність 2 (13,8 (6,4) %) пацієнтки з гіперандрогенією, що мали також екстрагенітальну патологію.

Однією з причин припинення розвитку вагітності в II триместрі були хромосомні аномалії, що не проявили себе на ранніх термінах, – вони встановлені за результатами дослідження гістологічного матеріалу у 2 (13,8 (6,4) %) жінок.

Стимуляція суперовуляції при використанні ДРТ, а також перенесення в матку більш ніж одного ембріона після ЕКЗ призводять до значного збільшення частоти багатоплідної вагітності. За відсутності редукції, що виконується зазвичай в 10-13 тижнів гестації, нерідко з'являються ознаки дисоційованого розвитку плодів, що позначається під кінець вагітності. Багатоплідна монохоріальна вагітність, яка асоціюється з високим ризиком ускладнень як з боку матері, так і з боку плода, перервалася в II триместрі у 4 (24,1 (7,9) %) пацієток основної групи. При цьому спостерігався розвиток таких грізних ускладнень, як фето-фетальний трансфузійний синдром, синдром анемії-поліцитемії, синдром зворотної артеріальної перфузії.

4.3 Невиношування індукованої вагітності в III триместрі

У III триместрі вагітність перервалася у 8 (9,3 (2,3) %) жінок, що пройшли цикл ЕКЗ і включених в дослідження. Провідною причиною втрати плода залишалася ПД, що часто виникає як ускладнення пре-еклампсії, і відшарування або передлежання плаценти у пацієнток з аномаліями матки і ендометритом.

Оцінка стану кровотоку плода в 30–34 тижні вагітності для жінок груп ЕКЗ, показала збільшення ІР і СДВ в маткових артеріях майже у всіх обстежених пацієнток – 7 (93,3 (6,4) %).

Оцінка кількості навколоплідних вод показала переважання мало-воддя, що спостерігалось у 5 (66,7 (12,6) %) пацієнток групи.

Результати доплерографії пацієнток, в яких сталася внутрішньо-утробна загибель плода в III триместрі вагітності, представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Показники доплерографії матково-плодового кровотоку у пацієнток з внутрішньоутробною загибеллю плода в III триместрі вагітності (n=8)

Основні показники	Нормативне значення в 32–33 тиж. вагітності	Кількість пацієнток з відхиленням від нормативних значень		Значення у пацієнток з вагітністю, що перервалася
		абс.	М (SD), %	
ІР маткових артерій	0,34–0,61	7	93,3 (6,4)	0,54–0,71
ІІІ маткових артерій	0,51–1,86	7	93,3 (6,4)	0,57–1,88
ІР артерій пуповини	0,52–0,75	5	66,7 (12,2)	0,66–0,89
ІІІ артерій пуповини	0,67–1,17	5	66,7 (12,2)	1,0–1,73
СДВ артерій пуповини	Менше 3,2	6	80,0 (10,3)	3,0–3,5

Продовження табл. 4.5

Основні показники	Нормативне значення в 32–33 тиж. вагітності	Кількість пацієнок з відхиленням від нормативних значень		Значення у пацієнок з вагітністю, що перервалася
		абс.	М (SD), %	
СДВ маткових артерій	Менше 2,3	7	93,3 (6,4)	2,1–2,7
СДВ в СМА	Менше 2,4	1	13,3 (8,8)	1,9–2,8
ПІ в СМА	Більше 1,43	1	13,3 (8,8)	1,38–1,45

Як видно з даних, наведених у таблиці 4.5, при виявленні ПД в ІІІ триместрі вагітності ефективного лікування не існує. Незадовільні доплерометричні характеристики вказували на істотні порушення кровотоку, які не удалось компенсувати, що і призвело до неблагополучного результату вагітності.

У 2 (26,7 (11,4) %) госпіталізованих в ІІІ триместрі жінок COVID-тест був позитивним, при цьому симптомів захворювання не спостерігалось. 2 (26,7 (11,4) %) з них доносили вагітність, вона завершилася народженням живого плода.

У ІІІ триместрі етіологічна структура гестаційних втрат трохи змінилася в порівнянні з другим триместром (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Етіологічна структура гестаційних втрат ІІІ триместра у пацієнок, що пройшли цикл ЕКЗ (за даними анамнезу) (n=8)

Патологія жінок з гестаційними втратами в ІІІ триместрі	Кількість пацієнок з даною патологією	
	абс.	М (SD), %
Прееклампсія (гіпертензія)	5	60,0 (12,6)

Продовження табл. 4.6

Патологія жінок з гестаційними втратами в III триместрі	Кількість пацієнок з даною патологією	
	абс.	М (SD), %
Захворювання щитоподібної залози (гіпо- і гіпертиреоз)	3	40,0 (12,6)
Цукровий діабет	1	13,3 (8,8)
Ожиріння або значна зайва маса тіла	4	46,7 (12,9)
Антифосфоліпідний синдром	2	26,7 (11,4)
Інфекції	1	6,7 (6,4)
Патологія матки (аномалії розвитку матки)	2	26,7 (11,4)
Багатоплідна вагітність	2	26,7 (11,4)
Істміко-цервікальна недостатність	3	33,2 (12,2)

На перше місце у III періоді вагітності виходить преєклампсія (гіпертензія), діагностована у 5 (60,0 (12,6) %) пацієнок, проте ендокринні порушення так само залишаються на провідних позиціях – на захворювання щитоподібної залози страждали 3 (40,0 (12,6) %) пацієнок, що втратили вагітність в III триместрі, на цукровий діабет – 1 (13,3 (8,8) %).

Крім того, 4 (46,7 (12,9) %) жінки мали ожиріння або суттєву надлишкову масу тіла. У 2 (26,7 (11,4) %) жінок репродуктивна невдача була пов'язана з багатопліддям, в 2 (26,7 (11,4) %) – з аномаліями розвитку матки. Істміко-цервікальна недостатність негативно вплинула на результат вагітності у 3 (33,2 (12,2) %) пацієнок, антифосфоліпідний синдром – в 2 (26,7 (11,4) %).

Певну роль в невиношуванні вагітності відіграє інфекційний чинник, який на сучасному етапі все частіше асоціюється з COVID-19.

4.4 Індукована вагітність у жінок групи порівняння

У всіх 62 жінок групи 2 (порівняння) вагітність, що виникла в результаті ЕКЗ, успішно завершилася народженням життєздатного плода. При цьому, результати доплерографічного дослідження у ряді випадків вказували на зниження матково-плацентарного і/або плодово-плацентарного кровотоку, але порушення не досягали критичних значень.

Так, в II триместрі порушення кровотоку в маткових артеріях спостерігалися у 30 (47,6 (4,5) %) пацієнток, в артеріях пуповини – у 23 (37,1 (4,3) %) пацієнток (таблиця 4.7). СДВ маткових артерій було підвищеним у 15 (23,4 (3,8) %) жінок, а СДВ артерій пуповини – в 8 (12,9 (3,0) %). Проте діапазон відхилень від нормативних значень був достовірно меншим ніж у пацієнток з невдалим результатом вагітності.

Таблиця 4.7

Показники доплерографії матково-плодового кровотоку в II триместрі у пацієнток з благополучним результатом вагітності (n=62)

Основні показники	Нормативні значення в 20–21 тиж. вагітності	Кількість пацієнток з відхиленням від нормативних значень		Значення у пацієнток з відхиленнями від норми
		абс.	М (SD), %	
ІР маткових артерій	0,36–0,68	14	22,6 (3,8)	0,69–0,73
ІІІ маткових артерій	0,62–1,6	16	25,0 (3,9)	1,91–1,94
ІР артерій пуповини	0,61–0,82	12	19,4 (3,5)	0,83–0,84
ІІІ артерій пуповини	1,05–1,66	11	17,7 (3,4)	1,53–1,56
СДВ артерій пуповини	≤ 4,4	8	12,9 (3,0)	4,4–4,8
СДВ маткових артерій	≤ 2,5	15	23,4 (3,8)	2,5–2,8
ІІІ в СМА	1,44–2,34	15	23,4 (3,8)	1,30–1,38

Слід зазначити, що в II триместрі гестації (18–21-й тиждень) може реєструватися тимчасове порушення кровотоку в маткових артеріях – це пояснюється незавершеністю процесу інвазії цитотрофобласта. При фіксації такого порушення в маткових артеріях необхідне спостереження в динаміці – рекомендується повторно провести доплерографію через декілька тижнів. Є підстави передбачати, що в частини жінок кровотік був знижений з вказаної причини і надалі значення досягли норми, що дозволило благополучно доносити вагітність.

У III триместрі порушення кровотоку у вагітних групи порівняння також не досягали критичних значень (таблиця 4.8), за наявності порушень їх удавалося компенсувати або проводити дострокове розродження, що не відбилося на життєздатності плода.

Таблиця 4.8

**Показники доплерографії матково-плодового кровотоку
в III триместрі у пацієток з благополучним
результатом вагітності (n=62)**

Основні показники	Нормативні значення в 20–21 тиж. вагітності	Кількість пацієток з відхиленням від нормативних значень		Значення у пацієток з відхиленнями від норми
		абс.	М (SD), %	
IP маткових артерій	0,34–0,61	10	16,1 (3,3)	0,61–0,66
PII маткових артерій	0,51–0,86	9	14,5 (3,2)	0,90–1,53
IP артерій пуповини	0,52–0,75	8	12,1 (2,9)	0,75–0,77
PII артерій пуповини	0,67–1,17	8	12,1 (2,9)	1,37–1,70
СДВ артерій пуповини	< 3,2	6	8,9 (2,6)	3,2–3,4
СДВ маткових артерій	< 2,3	9	13,7 (3,1)	2,3–2,6

Продовження табл. 4.8

Основні показники	Нормативні значення в 20–21 тиж. вагітності	Кількість пацієнок з відхиленням від нормативних значень		Значення у пацієнок з відхиленнями від норми
СДВ в СМА	< 2,4	2	3,2 (1,6)	2,4–2,8
ПІ в СМА	> 1,43	2	3,2 (1,6)	1,40–1,30

В цілому питома вага жінок групи порівняння, що пройшли доплерографію в II і III триместрі, з відхиленнями від нормативних значень значно Менше в порівнянні з основною групою. Якщо серед жінок, що не зберегли вагітність, відхилення від тих або інших нормативних значень спостерігалися в II триместрі в 64 (78,4 (3,2) %), то в групі пацієнок, що завершилася з успішною гестацією, – в 34 (54,8 (4,5) %), що статистично значимо менше ($p < 0,05$). У III триместрі відхилення від нормативних значень за результатами доплерографії реєструвалися у 32 (50,8 (4,5) %) пацієнок основної групи і лише в 16 (25,8 (3,9) %) вагітних групи порівняння, що в 2 рази менше ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що пацієнтки групи порівняння теж мали обтяжений анамнез і вимушені були вдатися до ЕКЗ. Проте серед них було статистично достовірне Менше жінок з ендокринними захворюваннями, ожирінням або підвищеною масою тіла, а також з багатоплідною вагітністю (частини таких пацієнок була вироблена редукція плода), що дозволяє вказати на визначальну роль цих захворювань в невиношуванні (завмиранні) вагітності після ЕКЗ.

Як показують результати дослідження, серед жінок з благополучним результатом гестації після ЕКЗ велика питома вага пацієнок, що завагітніли після другої або третьої спроби ЕКЗ. Таких жінок в групі порівняння налічувалося 48 (74,2 (3,9) %). Отже, терапія, проведена

після невдачі ЕКЗ (в рамках прегравідарної підготовки до чергової вагітності), дозволяє знизити ризик невиношування (завмирання) гестації.

Висновки до розділу 4

Отже, мимовільне переривання (завмирання) вагітності після ЕКЗ може мати місце як в I, так і в II, і в III триместрі. Найбільша кількість індукованих вагітностей – 59 (72,8 (3,5) %) – припинило розвиватися в I триместрі. Основними причинами зупинки вагітності на ранніх термінах стали хромосомні аномалії і вроджені вади розвитку плода – вони спостерігалися в 35 (58,5 (4,5) %) і 16 (26,3 (4,1) %) випадку відповідно.

Припинення розвитку вагітності після ІКСІ спостерігалось на ранніх термінах у 5 (5,6 (1,8) %) жінок. Проте ці репродуктивні невдачі не можна розцінювати лише як наслідок вживання ІКСІ: у багатьох випадках безпліддя носило поєднаний характер.

У II триместрі вагітність перервалася у 14 (23,4 (3,8) %) пацієнток, найчастіше причиною завмирання служила первинна або вторинна ПД, ознаки якої були виявлені в ході доплерографії у більшості пацієнток. В етіологічній структурі гестаційних втрат II триместру провідне місце займають хвороби щитоподібної залози, цукровий діабет, ожиріння і надлишкова маса тіла, патологія матки, тромбофілія, а також багатоплідна вагітність. ПД формувалася на тлі вказаних захворювань.

У III триместрі вагітність перервалася у 8 (12,1 (2,9) %) жінок, що пройшли цикл ЕКЗ. Провідною причиною втрати плода залишалася ПД, що часто виникає як ускладнення преєклампсії, і відшарування або передлежання плаценти у пацієнток з аномаліями матки і ендометритом.

Оцінка стану кровотоку плода в III триместрі показала збільшення ІР і СДВ в маткових артеріях майже у всіх пацієнток з вагітністю, що мимоволі перервалася, – 7 (11,3 (2,8) %). У III триместрі етіологічна структура гестаційних втрат трохи змінилася в порівнянні з II тримест-

ром. На перше місце в цей період вийшла прееклампсія (гіпертензія), діагностована у 5 (7,3 (2,3) %) жінок, проте ендокринні порушення як і раніше залишалися на провідних позиціях – вони були зафіксовані у 8 (12,1 (2,9) %) пацієнток.

У групі порівняння показники порушень матково-плацентарного і/або плодово-плацентарного кровотоку не досягали критичних значень, за наявності порушень їх удавалося компенсувати або проводити дострокове розродження.

За результатами доплерографії питома вага жінок групи порівняння, що пройшли обстеження в II і III триместрі, з відхиленнями від нормативних значень значно менше в порівнянні з основною групою: у II триместрі – на 23,6 %, а в III триместрі – в 2 рази.

Отримані дані дозволяють говорити про визначальну роль ендокринної патології в припиненні розвитку вагітності на різних термінах після ЕКЗ.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Кіцак ОС. Сучасна тактика прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3:75–9. doi: 10.52705/2788-6190-2023-03-10

2. Кіцак ОС. Вплив допоміжних репродуктивних технологій на клінічний перебіг I триместру вагітності. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;2:95–100. doi: 10.52705/2788-6190-2024-02-15

РОЗДІЛ 5

ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Припинення розвитку індукованої вагітності завжди є травмуючим чинником для пацієнок, що пройшли цикл ЕКЗ. Особливу роль на цьому етапі відіграє детальне роз'яснення лікарем-репродуктологом або акушером-гінекологом можливих причин мимовільного переривання гестації і складання плану реабілітації, а також персоніфікованого плану прегравідарної підготовки до подальшої вагітності.

Як показало анкетування пацієнок основної групи і вивчення анамнестичних даних, більшість з них – 80 (98,1 (1,1) %) – після мимовільного переривання (завмирання) індукованої вагітності пройшли реабілітаційні заходи і подальшу прегравідарну підготовку. Проте, частина пацієнок – 14 (17,6 (3,0) %) – з різних причин пройшла курс прегравідарної підготовки не в повному обсязі.

5.1 Реабілітація після втрати індукованої вагітності

Оскільки однією з причин вагітності, що не розвивається, завжди є хронічний ендометрит [69, 138], протягом перших двох місяців після втрати гестації було проведено лікування з метою зняття запалення, відновлення рецепторного апарату і функцій ендометрія.

Слід зазначити, що практика призначення антибіотиків кожній пацієнтці з вагітністю, яка не розвивається, останніми роками визнана нераціональною [96, 138], через що антибіотикотерапія проводилася лише жінкам з доведеним загостренням хронічного ендометриту після втрати ембріона або вираженим запальним процесом іншої етіології. Для внутрішньом'язового або перорального вживання призначалися анти-

біотики широкого спектру дії, до схеми додавався також метронідазол для оптимізації анаеробної мікрофлори.

Для реабілітації ендометрія після переривання регресуючої вагітності у ряді випадків призначалася фізіотерапевтична дія. Деякі пацієнтки проходили санаторно-курортне лікування з сірчановодневою і йодобромною бальнеотерапією, грязьовими аплікаціями.

Особлива увага в периконцепційний період у жінок з вагітністю, що завмерла, в анамнезі приділялося контрацепції – вживання контрацептивів рекомендувалося на термін не менше 3–6 місяців з метою профілактики повторного невиношування (зниження ризику гестаційних втрат).

Препаратами вибору були комбіновані оральні контрацептиви (КОК), які володіють і неконтрацептивним ефектом, направленим на попередження запальних захворювань органів малого таза.

За наявності протипоказань до прийому КОК (антифосфоліпідний синдром, тромбофілія, артеріальна гіпертензія тощо) призначалися негормональні засоби контрацепції [27, 146].

5.2 Прегравідарна підготовка до індукованої вагітності

У рамках прегравідарної підготовки проводилося обстеження пацієнток і продовжувалася терапія, направлена на реабілітацію ендометрія. Алгоритм прегравідарної підготовки жінок з невиношуванням індукованої вагітності в анамнезі представлений на рисунку 5.1. Він включав низку заходів, що передбачали використання як медикаментозних, так і немедикаментозних методів.

У рамках прегравідарної підготовки 21 жінці із звичним невиношуванням проводилося морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія.

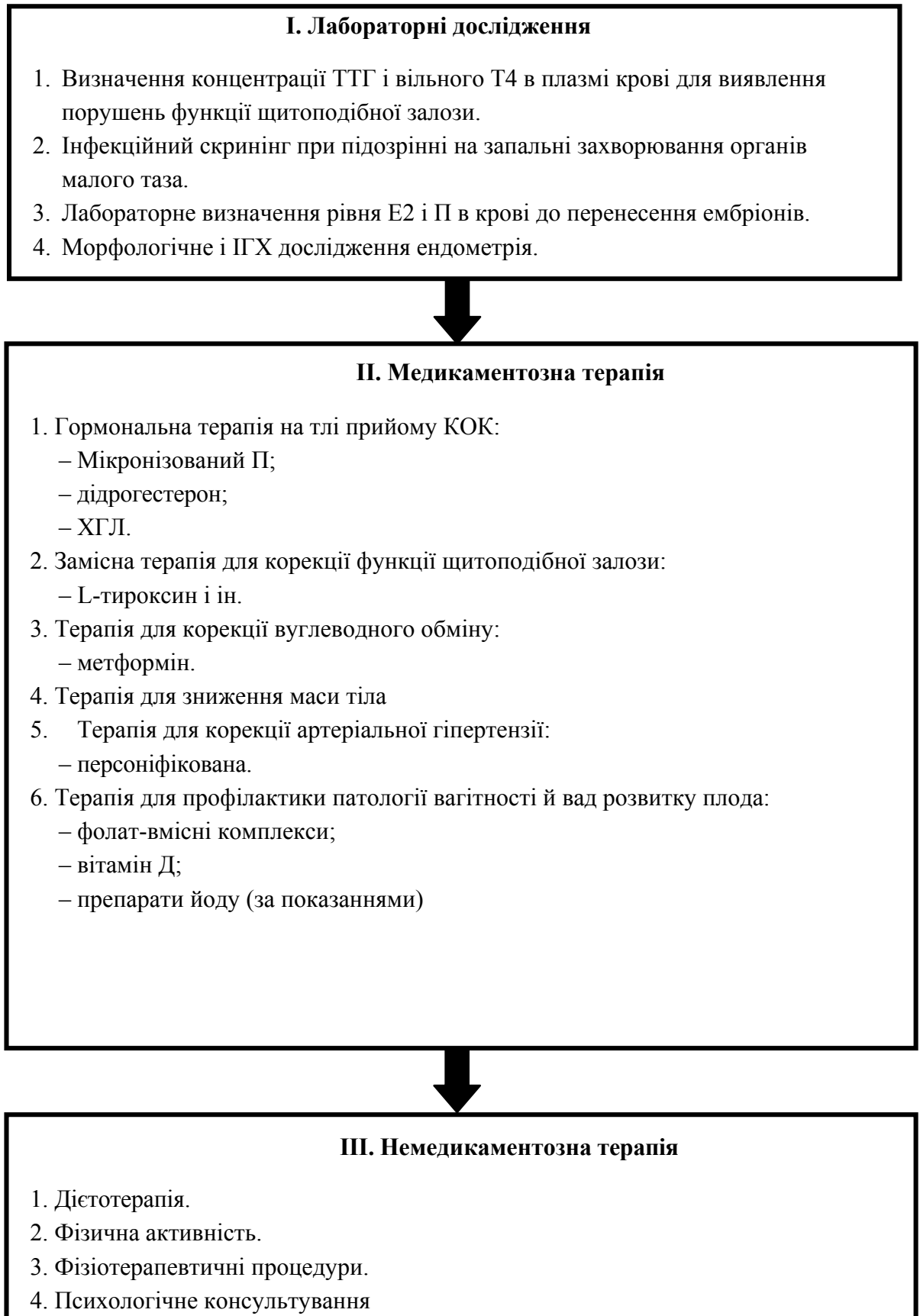


Рис. 5.1. Алгоритм прегравідарної підготовки жінок з невиношуванням індукованої вагітності в анамнезі.

В ході ІГХ-аналізу визначалося число естрогенових і прогестеронових рецепторів (ЕР і ПР) і варіанти порушень їх експресії. Найбільш поширеними варіантами порушень були зниження рівня ПР і ЕР при співвідношенні ПР/ЕР² або ПР/ЕР < 2 і гіперекспресія ЕР в секреторну фазу циклу при співвідношенні ПР = ЕР або ПР/ЕР < 2. Порушення першого типу спостерігалися у 16 (73,8 (6,8) %) пацієнтки, порушення другого типу – у 6 (26,2 (6,8) %) пацієнток.

Низький вміст ЕП у поєднанні зі зниженим або нормальним вмістом ПР в проліферативну фазу циклу свідчив про гістологічну незрілість ендометрія. Всі жінки даної групи характеризувалися наявністю тонкого ендометрія (менше 8 мм), що підтверджували дані УЗД.

У період прегравідарної підготовки пацієнткам з недостатньою кількістю ЕР призначали КОК з 5-го по 21-й день циклу по 10 міліграм перорально і препарат ХГЛ по 1500 Од внутрішньом'язово через день № 5 до дня досягнення лідируючими фолікулами 18 мм в діаметрі і досягнення ендометрієм товщини 8 мм.

При недостатній кількості ПР (за даними ІГХ-аналізу) і нормальному або зниженому вмісті П в крові в період з 16 по 25 день циклу призначався мікронізований П або дідрогестерон. Ці препарати не пригнічують овуляцію і не перешкоджають настанню вагітності, дозволяють створити оптимальні умови для інвазії цитотрофобласта.

За результатами біопсії ендометрія і УЗД, що входить в стандарт обстеження жінок перед ЕКЗ, гіпоплазія ендометрія була виявлена ще у 22 жінок (крім пацієнток зі звичним невиношуванням). Їм також призначали мікронізований П і дідрогестерон.

Після закінчення курсу гормональної терапії було зафіксовано збільшення товщини ендометрія з 7,4–7,9 до 8,1–10,5 мм у всіх 43 пацієнток, слизова оболонка матки яких перед початком реабілітації оцінювалася як тонка (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

**Зміна товщини ендометрія після гормональної терапії
у пацієнток з індукованою вагітністю, що перервалася (n=43)**

Товщина ендометрія до початку курсу терапії, мм	Кількість пацієнток		Товщина ендометрія по закінченню курсу терапії, мм
	абс.	М (SD), %	
7,4–7,6	11	25,9 (4,8)	8,1–9,0
7,7–7,9	22	51,8 (5,4)	9,1–9,9
7,9–8,0	10	22,4 (4,5)	10,0–10,5

Після закінчення курсу гормональної терапії до наступного перенесення ембріонів в програмі ЕКЗ проводили лабораторне визначення рівня естрадіолу в крові для виявлення ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (таблиця 5.2). У нормі вміст Е2 у фолікулярну фазу складає від 68 до 1265 пмоль/л, в овуляторну фазу – від 130 до 1657 пмоль/л, у фазу жовтого тіла (лютеїнову) – від 90 до 860 пмоль/л. Перед індукцією овуляції рівень Е2 має бути більше 900 пмоль/л.

Таблиця 5.2

**Рівень Е2 в крові пацієнток з індукованою вагітністю,
що перервалася, до і після гормональної терапії (n=81)**

Фаза МЦ	Кількість пацієнток		Вміст Е2 до початку курсу гормональної терапії, пмоль/л	Вміст Е2 по закінченню курсу гормональної терапії, пмоль/л
	абс.	М (SD), %		
Фолікулярна	28	35,2 (3,8)	67,3–221,7	315,4–1176,5
Овуляторна	31	38,4 (3,9)	133,8–304,6	481,1–1510,2
Лютеїнова	21	26,4 (3,5)	94,0–235,7	284,9–801,3

Вміст E2 визначався в різні фази менструального циклу, в більшості випадків відповідав ультразвуковій картині, характерній для конкретної фази. Відзначимо, що рівень гормону в цілому не виходив за межі референтних значень, проте після невдачі ЕКЗ до початку курсу гормональної терапії вміст E2 у жінок не перевищував 221,7 пмоль/л у фолікулярну фазу, 304,6 пмоль/л в овуляторну фазу і 235,7 пмоль/л – в лютеїнову, що можна характеризувати як невисокі значення.

Після закінчення курсу гормонотерапії середні показники істотно підвищилися, а максимальні наблизилися до верхньої межі референтного інтервалу. Підвищених значень, що вказували на ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, у жодної з пацієнток зафіксовано не було.

У лютеїнову фазу циклу оцінювався рівень П, що вказував на наявність або відсутність овуляції, а також на ступінь секреторної трансформації ендометрія. При цьому набутих значень співвідносилися з нормативними (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Вміст П в нормі залежно від фази МЦ

Фаза МЦ	День циклу	Вміст прогестерону, нмоль/л
Десквамації	1–5-й день	0,32–2,23
Фолікулярна	6–8-й день	0,37–4,41
	8–13-й день	0,41–4,81
Овуляції	14–15-й день	0,48–9,41
Лютеїнова	16–18-й день	0,51–9,67
	19–25-й день	6,99–56,93
I триместр вагітності		8,9–468,4

У деяких пацієнток з індукованою вагітністю, що перервалася, вміст П до початку лікування був ледве нижчий за норму і досягав лише 6,31–6,78 ммоль/л (таблиця 5.4), проте після курсу гормонотерапії рівень П підвищився і відповідав середнім референтним значенням.

Таблиця 5.4

**Рівень П в крові пацієнток з індукованою вагітністю,
що перервалася, до і після гормональної терапії**

Фаза МЦ	Кількість пацієнток (n=81)		Вміст П до початку курсу гормональної терапії, ммоль/л	Вміст П по закінченню курсу гормональної терапії, ммоль/л
	абс.	М (SD), %		
Лютеїнова:				
- 16–18-й день	31	38,4 (3,9)	0,55–3,28	2,98–8,46
- 19–25-й день	49	61,6 (3,9)	6,31–12,14	17,33–49,61

На етапі прегравідарної підготовки пацієнтки з ожирінням і значною надлишковою вагою ($IMT \geq 25$), що мали в анамнезі інсуліно-резистентність і порушення функції щитоподібної залози, отримували направлення на консультацію ендокринолога. Їм проводилася корекція метаболічного синдрому і вуглеводного обміну, рекомендувалися заходи для зниження маси тіла.

Усім 81 пацієнтки з гестаційними втратами в анамнезі в обов'язковому порядку проводилося визначення концентрації ТТГ і вільного Т4 в плазмі крові в цілях діагностування гіпотиреозу і своєчасної компенсації захворювання. При плануванні вагітності референтні значення ТТГ стають строгішими – 0,1–2,5 мОд/л, їх необхідно коректувати при перевищенні цього рівня. Концентрація ТТГ менше 0,1 мОд/л у поєднанні з високим показником вільного тироксину (Т4) сприяє збільшенню ризику мимовільного викидня і передчасних пологів, затримці зростання плода.

Корекція інсулінорезистентності, вуглеводного обміну і заходу щодо зниження маси тіла були проведені 31 (38,3 (3,8) %) жінці. За наявності інсулінорезистентності пацієнткам призначався метформін впродовж 3–6-х місяців. Корекція маси тіла передбачала також дієтотерапію, раціональні фізичні навантаження. У схемі лікування ожиріння у 22 (26,5 (3,5) %) жінок використовувався препарат, який дозволяє не лише знизити ІМТ, але й нормалізувати ліпідний спектр крові, зменшити інсулінорезистентність.

Усім пацієнткам, плануючим ЕКЗ, проводився тест на глюкозотолерантність. За наявності цукрового діабету жінки допускалися до чергового циклу ЕКЗ лише після здобуття показників вмісту глюкози натщесерце до 6,1 ммоль/л, через 2 години після їжі – до 7,8 ммоль/л.

Усім жінкам, підготовлюваним до зачаття в циклі ЕКЗ, для профілактики дефектів нервової трубки плода і інших вад розвитку, а також для профілактики гестаційних ускладнень призначалися фолати у складі фолатвмісних комплексів в дозуванні 400–800 мкг/добу впродовж трьох місяців. Пацієнткам з високим ризиком патології (до їх числа відносили жінок з цукровим діабетом, ожирінням і надлишковою масою тіла) доза збільшувалася.

У разі виявлених порушень сперматогенезу при підготовці до зачаття препарати фолієвої кислоти призначалися і чоловікам в дозуванні 400 мкг/добу.

Для профілактики природжених захворювань щитоподібної залози у немовляти протягом трьох місяців до зачаття рекомендувалося приймати препарати йоду: жінкам – 250 мкг/добу, чоловікам – 100 мкг/добу (за відсутності гіпотиреозу).

Жінкам, підготовлюваним до ЕКЗ, призначався також вітамін D в дозі 600–800 МО/добу, а в разі виявлення гіповітамінозу D за резуль-

татами визначення концентрації вітаміну в крові призначалися вищі дозування.

На основі лабораторної оцінки показників червоної крові приймалося рішення про прийом залізовмісних препаратів.

Проводилася також корекція артеріальної гіпертензії, що передбачає моніторинг показників артеріального тиску протягом доби і визначення кількості білка в сечі, і корекція інших хронічних захворювань, а при підозрі на запальні захворювання органів малого таза – інфекційний скринінг, оцінка стану вагінального мікробіоценозу.

У результаті виконання комплексу заходів маса тіла знизилася майже у всіх пацієток з ожирінням і надлишковою вагою. У 7 жінок (8,6 (2,2) %) вага в порівнянні з початковим зменшилася на 3–5 %, в 9 (11,1 (2,5) %) – на 6–10 %, в 5 (5,6 (1,8) %) – на 10–15 %. Лише у 1 (1,2 (0,9) %) пацієтки маса тіла не мала тенденції до зниження, що можна пояснити незадовільним виконанням рекомендацій лікаря по дотриманню дієти, підвищенню фізичної активності і ін.

5.3 Результати гестації після проведення прегравідарної підготовки

Результатом проведення персоніфікованої прегравідарної підготовки стало підвищення показника частоти настання вагітності при повторному (другому або третьому) циклі ЕКЗ. Так, вагітність настала і завершилася народженням життєздатного плода в 56 (68,5 (3,6) %) з 81 пацієнтки із втратою гестації в анамнезі, у тому числі у 24 (29,6 (3,6) %) жінок з ендокринними порушеннями і підвищеним ІМТ після зниження маси тіла і корекції інсулинорезистентності.

З 14 (17,9 (3,0) %) жінок, що пройшли прегравідарну підготовку в неповному обсязі, змогли благополучно доносити вагітність лише 6 (42,9 (9,4) %), що статистично значимо менше.

Термін гестації на момент розродження був більший у пацієток, що пройшли комплексну прегравідарну підготовку, – він склав $36,5 \pm 0,2$ тижнів, тоді як у жінок з неповною прегравідарної підготовкою – $33,9 \pm 0,4$ тижнів.

Отже, повноцінна реабілітація жінок з гестаційними втратами після ЕКЗ і персоніфікована прегравідарна підготовка до подальшої вагітності, що передбачає використання як медикаментозних, так і немедикаментозних методів, дозволяє усунути або звести до мінімуму ознаки хронічного ендометриту, нормалізувати гормональний профіль, збільшити товщину слизової матки, скоректувати вуглеводний обмін, знизити інсулінорезистентність і масу тіла, що сприяє підвищенню ефективності ЕКЗ і збільшенню показника «take home baby».

5.4 Оптимізація заходів профілактики невиношування вагітності

На основі анамнестичних даних пацієток і даних їх анкетування і обстеження був розроблений алгоритм профілактики невиношування вагітності в жінок після ДРТ.

Як маркери загрози невиношування вагітності в даному алгоритмі використовуються результати ІГХ аналізу ендометрія у поєднанні з локальною оцінкою вмісту інтерлейкінів.

При використанні алгоритму дані про вік, способи контрацепції, перенесені гінекологічні і соматичні захворювання, результати попередніх вагітностей, терміни переривання гестації, хірургічних втручаннях в анамнезі оцінювалися в балах залежно від ролі кожного чинника в невиношуванні вагітності. Найбільшу вагу мали первинне безпліддя і переривання вагітності (мимовільний викидень) на ранніх термінах.

Ризик невиношування вагітності у кожному конкретному випадку визначався сумарною кількістю балів. Так, при кількості балів менше 50

ризик гестаційних втрат кваліфікується як низький; при кількості балів більше 50, але менше 100 ризик невиношування середній; при кількості балів понад 150 слід говорити про високий ризик невиношування вагітності.

Висновки до розділу 5

Тактика ведення пацієнтки залежить від встановленого ступеня ризику втрати вагітності. При низькому ризику жінка отримує рекомендацію починати прегравідарну підготовку перед вступом до програми ЕКЗ, при середньому ризику – починати прегравідарну підготовку лише після корекції наявних порушень і оцінки отриманих показників, при високому ризику – пройти обстеження, проконсультуватися у профільних фахівців і пройти курс лікування, планувати вагітність найближчим часом не рекомендується.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що удосконалених алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту невиношування вагітності в жінок після ДРТ, в тому числі і після невдалих спроб.

Результати даного розділу використані у таких публікаціях:

1. Кіцак ОС. Оцінка ефективності допоміжних репродуктивних технологій при порушеннях гомеостазу. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;4:86–91. doi: 10.52705/2788-6190-2023-04-13

2. Кіцак ОС. Акушерські наслідки розродження жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;1:5–8. doi: 10.52705/2788-6190-2024-01-01

3. Кіцак ОС. Етіологічні та анамнестичні аспекти ранніх втрат вагітності. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика].. 2025;1:60–3. doi: 10.52705/2788-6190-2025-01.1-09

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Допоміжні репродуктивні технології давно і міцно увійшли до медичної практики і з успіхом застосовуються для лікування безпліддя в різних клініках світу [96, 151]. З часом, у міру вдосконалення методів ЕКЗ і ІКСІ, зростають показники їх ефективності, спостерігається збільшення не лише числа проведених циклів, але і кількості вагітностей, що настали. Так, ефективність ЕКЗ останніми роками підвищилася до 38 %, ІКСІ – до 36,2 %, донорства ооцитів – до 46,6 % [6, 151].

Проте, серйозною і доки не розв'язаною проблемою залишається невиношування вагітності після ЕКЗ. За даними різних авторів [31, 160], частота невиношування після перенесення ембріонів варіює від 18,5 до 32,0 %. Більше 50,0 % вагітних після ЕКЗ і перенесення ембріонів стикаються з проблемою припинення розвитку плода. При цьому, втрата більше половини вагітностей відбувається на найраніших термінах (до 10 тижнів), в період того, що почався, але не закінчився успішно процесу імплантації [21, 169].

Зважаючи на пильний інтерес дослідників до проблем невиношування після вживання ДРТ, їх спроби виділити чинники ризику, що впливають на результативність програм ЕКЗ, прогнозування результату програми навіть у молодих пацієнок з хорошим оваріальним резервом представляє складність. Досі не сформульовані достовірні критерії ризику припинення розвитку вагітності у пацієнок після ЕКЗ [175].

Все це диктує необхідність проведення подальших досліджень, направлених на визначення предикторів невиношування вагітності після циклу ЕКЗ і профілактику гестаційних втрат, що важливе для економічного обґрунтування доцільності реалізації програм ЕКЗ, особливо при повторних спробах використання ДРТ.

Для визначення причин мимовільного переривання гестації у жінок, що пройшли цикл ЕКЗ, розробки і обґрунтування критеріїв невиношування вагітності після ЕКЗ було проведено дослідження, в якому взяли участь 143 пацієнтки, що пройшли один або декілька (не більше трьох) циклів ЕКЗ. Четверта і подальша спроби ЕКЗ через їх статистичну нечисленність не розглядалися.

Всі учасниці дослідження завагітніли в результаті ЕКЗ, проте результат гестації був різним. Залежно від результату вагітності жінки були розділені на дві групи. В основну групу увійшли 81 пацієнтка, чия вагітність мимоволі перервалася або завмерла на різних термінах після імплантації, групу порівняння склали 62 жінки, гестація яких розвивалася і закінчилася народженням живого плода. Не всі пацієнтки змогли виносити вагітність після першого циклу ЕКЗ – 34,6 % з них потерпіли невдачу при першій спробі ЕКЗ.

Жінки порівнюваних груп були порівнянні за віком, соціальним показникам і основним захворюванням, мали стабільний менструальний цикл. Середній вік в основній групі склав $32,7 \pm 1,7$ року, в групі порівняння – $32,3 \pm 0,7$ року.

Критеріями виключення з груп дослідження були: наявність у жінок встановлених анатомічних порушень або важкої соматичної патології (включаючи онкопатологію будь-якої локалізації), здатної викликати переривання вагітності, підозріння на позаматкову вагітність.

У процесі обстеження використовувалися медико-соціологічні, загальноклінічні, ультразвукові (трансвагінальне УЗД і доплерометрія судин ендометрія) та інструментальні методи.

Клінічне обстеження пацієнток включало збір анамнестичних даних, огляд, загальний і біохімічний аналіз крові, аналіз крові на ХГЛ, визначення рівня гормонів, оцінку імунного статусу, мікроскопію і бактеріоскопію мазка з піхви і цервікального каналу, ПЛР-діагностику прихо-

ваних інфекцій, гістероскопію, гістологічне дослідження, ІГХ аналіз. За показаннями призначалася генетична експертиза [3, 52].

Обстеження чоловіків з подружньої пари, де жінка вже мала вагітність, що не розвивається, в анамнезі, передбачало проведення спермограми з оцінкою морфології по критеріях Крюгера, а також з МАР-тестуванням [40].

Для з'ясування особливостей анамнезу жінок з вагітністю, що не розвивається (що завмерла), після ЕКЗ оцінювався стан їх здоров'я до моменту настання даної вагітності (соматична і гінекологічна захворюваність, хірургічні втручання на органах малого таза), характер менструальної і репродуктивної функції (кількість вагітностей і абортів). Показники порівнювалися з показниками пацієнток, що пройшли цикл ЕКЗ, гестація яких прогресувала і завершилася народженням живого плода. Особливо була виділена група пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності, яка складалася з 21 пацієнтки. В ході дослідження розглядався також соціальний статус пацієнток, що вступили в програму ЕКЗ.

Пацієнтки у віці 31–35 років склали найчисленнішу підгрупу безплідних жінок, чия вагітність після ЕКЗ перервалася на різних термінах – 55,6 %. Значна частка пацієнток цього віку в основній групі пояснюється наявністю у них безуспішного досвіду лікування безпліддя іншими методами і психологічною готовністю до процедури ЕКЗ. Частка жінок з вагітністю, що не розвивається (що завмерла), у віці від 26 до 30 років включно склала 17,9 %, від 36 до 41 року – 26,5 %.

У групі порівняння, що включала жінок з вагітністю, що успішно розвивалася, після ЕКЗ, пацієнтки у віці до 30 років склали 37,1 %, у віці 31–35 років – 52,4 %, а пацієнтки старшого репродуктивного віку – лише 9,7 %, що підтверджує висновки про зменшення шансів на вагітність та її успішне виношування у жінок старшої вікової групи [34, 175].

Вищу освіту здобули 72,1 % пацієток з групи з вагітністю, що не розвивалася, і 77,8 % з групи тих, що благополучно доносили вагітність, середню спеціальну освіту – 27,9 % і 22,2 % жінок відповідно. Стаж роботи пацієток репродуктивного віку (26–35 років) складав від 2 до 14 років, жінок старшого репродуктивного віку (36–41 рік) – від 7 до 22 років.

Статистично значимих відмінностей по освітньому статусу, стажу та умовам праці і побуту жінок з порівнюваних груп не спостерігалось. Рівень доходу пацієток в групах також істотно не відрізнявся.

Під час вступу до стаціонару скарги на кров'янисті виділення з піхви пред'являли не всі пацієтки з вагітністю, що не розвивається. На кров'янисті виділення зі статевих шляхів вказували 28 (67,3 (3,7) %) пацієток, тоді як болі, що тягнуть або переймоподібні, в нижній частині живота і в поперековій області відзначали в тій або іншій мірі майже всі вагітні основної групи – 79 (97,5 (1,2) %).

Серед жінок з прогресуючою гестацією на болі скаржилися лише 17 (27,4 (4,0) %) пацієтки, а на кров'янисті виділення зі статевих шляхів (в більшості випадків мізерні і такі, що масть) – 24 (38,7 (4,4) %), що статистично значимо менше відносно основної групи.

Матковий гіпертонус, що відчувався як ущільнення передньої стінки живота, різке випинання матки, визначався в 61 (75,3 (3,4) %) жінки з вагітністю, що не розвивалася, і лише в 27 (42,7 (4,4) %) з прогресуючою гестацією. Отже, пацієтки з групи порівняння мали менш виражену симптоматику загрози переривання вагітності і своєчасно зверталися за медичною допомогою, завдяки чому гестацію удалося зберегти.

Токсикоз першої половини вагітності, що супроводжувався нудотою і запамороченням, спостерігався у більшості пацієток обох груп. Так, в основній групі їм страждали 63 (77,2 (3,3) %) вагітних, а в групі

порівняння – 46 (74,2 (3,9) %), тобто зразкова однакова в процентному вираженні кількість жінок.

Підкреслимо, що в 2 (2,5 (1,2) %) пацієнок основної групи діагноз «вагітність, що не розвивається», ставився лише на підставі УЗД (без пред'явлення скарг), в ході якого виявлялися гіпертонус матки, ретрохоріальна гематома, гіпоплазія в результаті недорозвиненості хоріону.

Аналіз анамнестичних даних показав, що екстрагенітальні захворювання є в анамнезі практично всіх пацієнок виділених груп. У багатьох жінок спостерігалось поєднання патології різного генезу, присутні хронічні захворювання. При цьому, структура екстрагенітальної патології пацієнок порівнюваних груп істотно не розрізняється. Провідні місця займали захворювання органів ШКТ і гепато-біліарної системи, сечовивідних шляхів, ендокринні захворювання, хвороби органів серцево-судинної системи, серед судинної патології домінувала варикозна хвороба.

Провідне місце в структурі екстрагенітальної патології у пацієнок з вагітністю, що не розвивається, займали хвороби органів ШКТ і гепатобіліарної системи, а також захворювання сечовивідних шляхів. На другій позиції в рейтингу знаходилися ендокринні захворювання. В обох групах був високий відсоток жінок з ожирінням і підвищеним ІМТ.

У жінок з прогресуючою вагітністю після ЕКЗ (група порівняння) в структурі екстрагенітальної патології просліджувалися аналогічні тенденції.

Серед захворювань серцево-судинної системи в обох групах переважала артеріальна гіпертензія, а серед захворювань ЛОР-органів – хронічний фарингіт.

По більшості нозологій статистично значимих відмінностей між групами виявлено не було. Проте в групі пацієнок з вагітністю, що не

розвивається (завмерла), статистично значимі більше жінок із захворюваннями щитоподібної залози, ожирінням і підвищеним ІМТ. Наприклад, ожиріння і високий ІМТ спостерігалися у 26 (31,5 (3,6) %) жінки основної групи і лише у 17 (26,6 (4,0) %) жінок групи порівняння, гіпотиреоз – в 12 (14,2 (2,7) %) і 6 (9,7 (2,7) %) відповідно. Такі показники підтверджують дані про те, що гормональні порушення, розлади, що призводять до порушення синтезу П, резистентність до інсуліну, зменшення яєчникового резерву підвищують ризик мимовільного переривання вагітності.

Статистично значимі відмінності між основною групою і групою порівняння отримані по таких нозологіях, як синдром полікістозу яєчників – в 12 (14,8 (2,8) %) і 8 (12,1 (2,9) %) жінок відповідно, варикозне розширення вен – в 8 (9,9 (2,3) %) і 9 (14,5 (3,2) %) жінок, гайморит – в 4 (4,3 (1,6) %) і 5 (8,1 (2,4) %), аденоїдит – в 9 (10,5 (2,4) %) і 4 (6,5 (2,2) %), анемія – в 7 (8,6 (2,2) %) і 9 (13,7 (3,1) %), тромбофілія – в 16 (19,8 (3,1) %) і 7 (10,5 (2,8) %), антифосфоліпідний синдром – в 22 (26,5 (3,5) %) і 11 (16,9 (3,4) %), а також інфекції, що передаються статевим шляхом, які були зареєстровані більш ніж в третини пацієток з вагітністю, що не розвивалася, – 29 (35,2 (3,8)) % – і більш ніж в чверті пацієток з прогресуючою гестацією – 17 (26,6 (4,0)) %.

Звертає на себе увагу значне число жінок з генетично зумовленою тромбофілією і антифосфоліпідним синдромом в групах. Такі діагнози статистично значимо частіше ставилися пацієткам зі звичним невиношуванням вагітності (21 жінка з основної групи, чия гестація мимоволі уривалася 2 і більше разів. Для жінок цієї підгрупи також була характерна ендокринна патологія – дисфункція щитоподібної залози, недостатність лютеїнової фази, гіперандрогенія тощо, імунологічні порушення.

Пацієнтки з вагітністю, що мимоволі перервалася, після ЕКЗ, як правило, характеризувалися обтяженим гінекологічним анамнезом.

В той же час, за даними дослідження, кількість гінекологічних захворювань велика і у тих пацієнток, яким удалося виносити вагітність після ЕКЗ. Причина цього очевидна: показанням до ЕКЗ для жінок обох груп послужило безпліддя, обумовлене гінекологічною патологією.

У гінекологічному анамнезі пацієнток як з вагітністю, що не розвивалася, так і з прогресуючою, провідне місце займає хронічний ендометрит. Патологія шийки матки знаходиться на другому місці по частоті зустрічання, поліпи ендометрія і дисфункція яєчників – на третій позиції.

Статистично значимі відмінності спостерігалися по наступних нозологіях: хронічний ендометрит, діагностований у 39 (48,1 (3,9) %) жінок основної групи і 22 (34,7 (4,3) %) жінок групи порівняння, ендометріоз – в 5 (5,6 (1,8) %) і 6 (8,9 (2,6) %), міома матки – в 7 (8,0 (2,1) %) і 3 (4,8 (1,9) %), поліпи ендометрія – в 25 (30,2 (3,6) %) і 12 (19,4 (3,5) %), аномалії розвитку матки – в 14 (17,3 (3,0) %) і 5 (7,3 (2,3) %) відповідно.

У пацієнток з вагітністю, що не розвивалася (завмерла), статистично значимо частіше реєструвалися вроджені вади розвитку матки, такі як двоорога матка, подвоєння тіла матки тощо. Кількість жінок з такою патологією в основній групі на 10,0 % більше ніж в групі порівняння.

Характер менструальної функції у жінок виділених груп практично не розрізнявся. Вік менархе склав у пацієнток з вагітністю, що не розвивалася, в середньому 13,1 року, у пацієнток з прогресуючою гестацією – 12,7 року. Порушення менструальної функції спостерігалися в обох виділених групах. При цьому найчастіше зустрічалися менорагія і альгоменорея (дисменорея) – в 22 (26,5 (3,5) %) і 14 (17,3 (3,0) %)

пацієнок основної групи і 16 (25,0 (3,9) %) і 10 (15,3 (3,2) %) пацієнок групи порівняння відповідно, відмінності статистично значимі ($p < 0,05$). Таке порушення, як менорагія (гіперменорея), можна пояснити ендокринними причинами: безпліддя ендокринного генезу часто поєднується з рясною крововтратою під час менструації.

Значно рідше спостерігалися випадки олігоменореї – у 5 пацієнок основної групи (5,6 (1,8) %) і 6 пацієнок групи порівняння (8,9 (2,6) %). Аменорея спостерігалася лише у 1 (1,2 (1,2) %) жінки з вагітністю, що не розвивалася.

Аналіз показників репродуктивної функції (акушерський анамнез) у жінок виділених груп свідчив про те, що число вагітностей, як і артифіційних абортів, статистично значимо більше у пацієнок основної групи. Якщо в середньому на одну жінку в основній групі доводилося 3,1 вагітностей, то на одну жінку в групі порівняння – лише 2,4. Проте, гестація у пацієнок основної групи частіше уривалася на різних термінах.

Кількість артифіційних абортів в групі пацієнок з вагітністю, що не розвивається, перевищує аналогічний показник порівнюваної групи на 42,2 %.

Статистично значимі відмінності відмічені по операціях на матці, проведених у 5 (6,2 (1,9) %) жінок основної групи і лише у 2 (3,2 (1,6) %) жінок групи порівняння, і лікувально-діагностичних вишкрібаннях – в 117 (144,4 (6,3) %) і 23 (36,3 (4,3) %) відповідно. Кількість лікувально-діагностичних вишкрібань в групі пацієнок, вагітність яких не розвивалася, більше в 5,2 рази, що вочевидь стало наслідком діагностики і лікування гінекологічної патології, що зумовила невиношування вагітності.

Отже, внутрішньоматкові втручання (зокрема штучний аборт, при якому використовували традиційний хірургічний кюретаж) послужили причиною механічних пошкоджень і запальних змін внутрішнього шару

матки, що, у свою чергу, призвело до функціональної неповноцінності ендометрія і негативно позначилося на репродуктивній функції.

Порівняльний аналіз показав достовірну взаємозалежність числа випадків вагітності, що не розвивається, від кількості артифіційних абортів і лікувально-діагностичних вишкрібань в анамнезі.

Слід зазначити, що безпліддя, яке включає чоловічий чинник, також частіше спостерігалось у пацієток з вагітністю, що не розвивається (діагноз «чоловіче безпліддя» ставився на підставі спермограми чоловіка).

Частота комбінованого безпліддя в основній групі склала 54 % (у 44 подружніх пар), в групі порівняння – 28 % (в 17 пар). Згідно показникам спермограми, у чоловіків з цих пар були знижені концентрація (олігозооспермія) і кількість активно рухливих сперматозоїдів (астенозооспермія).

Поєднання методів ЕКЗ і ІКСІ при лікуванні безпліддя в групі порівняння використовувалося приблизно в 1,3 рази частіше ніж в основній групі. Це дозволяє передбачити, що при спільному використанні ДРТ ефективність ЕКЗ підвищується, так само як і вірогідність сприятливого результату вагітності.

В рамках дослідження відмічені випадки мимовільного переривання індукованої вагітності як в I, так і в II, і III триместрі. Причини цього були різні.

При оцінці чинників ризику невиношування (завмирання) вагітності нами систематизувалися дані щодо терміну її мимовільного переривання у пацієток, випадках екстракорпорального запліднення та його ефективності в анамнезі.

Згідно з отриманими даними, найбільша кількість індукованих вагітностей – 59 (72,8 (3,5) %) – припинило розвиватися в I триместрі.

Гістологічне дослідження абортівного матеріалу показало, що основними причинами зупинки вагітності стали хромосомні аномалії

(переважно хромосомна патологія трофобласта) і вроджені вади розвитку плода (в основному вроджені вади серця) – вони спостерігалися в 35 (58,5 (4,5) %) і 16 (26,3 (4,1) %) випадках відповідно.

Неповноцінна трансформація залоз ендометрія на тлі гормональної підтримки всіх пацієнток, що вступили в цикл ЕКЗ, спостерігалася у 27 (46,0 (4,6) %) жінок, чия вагітність перервалася в I триместрі. Найчастіше спостерігалися відставання в дозріванні залоз, їх нерівномірний розподіл в стромі, ущільнення стромальної матриці. Імплантація бластоцисти в ендометрій з неповноцінною трансформацією, що спостерігається при хронічному ендометриті (часто стертих його формах), у результаті призводила до невиношування індукованої вагітності.

Зважаючи на ретельну підготовку до циклу ЕКЗ, що передбачає санацію осередків хронічної інфекції, хронічний запальний процес в матці значної частини жінок продовжувався, що можна пояснити зниженням загального імунного статусу пацієнток і неадекватністю проведено антибактеріальної терапії на тлі етіологічної структури інфекційних захворювань, що змінилася останнім часом.

Інфекційний чинник в чистому вигляді, за висновком патоморфолога, послужив причиною перинатальних втрат лише в 4 випадках (5,9 (2,2) %). Крім того, мало місце поєднання двох і більше причин зупинки вагітності. Наприклад, до виявлених хромосомних аномаліями вроджених вад розвитку плода або хронічних інфекцій приєднувався ендометріальний чинник.

За даними дослідження, вагітність, що не розвивається (що замерла), спостерігалася в першому триместрі у 44 (54,3 (3,9) %) пацієнток з ендокринними порушеннями в анамнезі, включених в дослідження (в цілому ті або інші ендокринні розлади спостерігалися у 56 пацієнток основної групи і 33 пацієнток групи порівняння). Це складає приблизно три чверті всіх репродуктивних втрат в I триместрі. При цьому, у біль-

шості пацієнток з вагітністю, що завмерла, індекс маси тіла перевищував 25 кг/м^2 .

Припинення розвитку вагітності після ІКСІ на ранніх термінах спостерігалось у 5 (5,6 (1,8) %) жінок, що можна пояснити недоліками сперми тощо. Проте не можна розцінювати дані репродуктивні невдачі лише як наслідок вживання ІКСІ: у багатьох випадках безпліддя носило поєднаний характер (чинники безпліддя в подружньої пари поєднувалися).

У II триместрі зупинка гестації зареєстрована у 14 (17,9 (3,0) %) пацієнток. Найчастіше причиною припинення гестації служила первинна (до 16 тижнів вагітності) або вторинна (після 16 тижнів вагітності) плацентарна дисфункція.

Згідно нашим спостереженням, II триместр вагітності не можна охарактеризувати як період повної стабільності для жінок після ЕКЗ. У терміні близько 20 тижнів часто виникають ознаки гострої ПД, які вимагають негайного вживання заходів для збереження вагітності.

Виниклий на тлі вагітності гестаційний діабет, анемія, різні інфекції, а також гестоз і багатоплідна вагітність є чинниками, сприяючими виникненню вторинної ПД.

У ході скринінгового ультразвукового дослідження всім пацієнткам груп ЕКЗ проводилася доплерографія матково-плодового кровотоку. Оцінювалася циркуляція крові в судинах пуповини, матки, СМА плода, у венозній протоці плода [52, 177].

В ході доплерографії збільшення ІР і СДВ в маткових артеріях, а також підвищення ПІ для артерії пуповини було зареєстроване у переважної більшості обстежених пацієнток, що було ознакою ПД, судинної патології.

ІР і СДВ в пуповині розрізнялися у всіх чотирьох пацієнток з багатопліддям. Зниження СДВтаі ІР у мозковій артерії спостерігалось при вкрай важкому розташуванні плода в двох випадках.

Діагностована ПД була некомпенсованою у всіх пацієнток і спричинила припинення життєдіяльності плода. Внутрішньоутробна загибель плода сталася у 11 (72,4 (8,3) %) пацієнтки, а передчасні пологи з народженням маловагого плода – у 4 (27,6 (8,3) %) жінок.

При розгляді етіологічної структури гестаційних втрат звертає на себе увагу значне число жінок з ендокринними захворюваннями і порушеннями – гіпо- і гіпертиреозом, цукровим діабетом, зокрема гестаційним, що не супроводжувалося різким підвищенням рівня глюкози, гіперандрогенією, ожирінням або істотною надлишковою масою тіла. Таких жінок було 9 (58,6 (9,1) %), це складає більше половини пацієнток з вагітністю, що мимоволі перервалася в II триместрі. Стимуляція овуляції, що є одним з основних етапів програми ЕКЗ, здатна викликати загострення наявних ендокринних розладів.

Слід зазначити, що завмерлі вагітності часто спостерігаються у жінок зі стертими формами гормональних порушень. Так, у 3 (17,2 (7) %) пацієнток під час вагітності був діагностований субклінічний гіпотиреоз, при якому досить виражено змінюється рівень ТТГ, тоді як вся решта параметрів щитоподібної залози залишаються в межах референсного інтервалу. У 1 (3,4 (3,4) %) пацієнтки, що втратила плід, спостерігався гіпертиреоз.

У II триместрі вагітність припинила розвиватися у 2 (13,8 (6,4) %) пацієнток з цукровим діабетом. Інсулінорезистентність, що спостерігалася у них і, як наслідок, гіперглікемія впливає і на метаболізм в цілому, і на стан ендотелію судин зокрема.

Плацентарна дисфункція може стати також наслідком гіперандрогенії, для якої властиве підвищення рівня тестостерону в крові. За даними нашого дослідження, в II триместрі втратили вагітність 2 (10,3 (5,7) %) пацієнтки з гіперандрогенією, що мали також екстрагенітальну патологію.

Однією з причин припинення розвитку вагітності в II триместрі були хромосомні аномалії, що не проявили себе на ранніх термінах, – вони встановлені за результатами дослідження гістологічного матеріалу у 2 (10,3 (5,7) %) жінок.

Багатоплідна монохоріальна вагітність, яка асоціюється з високим ризиком ускладнень як з боку матері, так і з боку плода, перервалася в II триместрі у 4 (24,1 (7,9) %) пацієнток основної групи. При цьому, спостерігався розвиток таких загрозливих ускладнень, як фето-фетальний трансфузійний синдром, синдром анемії-поліцитемії, синдром зворотної артеріальної перфузії.

У III триместрі вагітність перервалася у 8 (9,3 (2,3) %) жінок, що пройшли цикл ЕКЗ і включених в дослідження. Провідною причиною втрати плода залишалася ПД, що часто виникає як ускладнення пре-еклампсії, і відшарування або передлежання плаценти у пацієнток з аномаліями матки і ендометритом.

Оцінка стану кровотоку плода в 30–34 тижні вагітності у жінок груп ЕКЗ, показала збільшення ІР і СДВ в маткових артеріях майже у всіх обстежених пацієнток – 7 (93,3 (6,4) %). Оцінка кількості навколоплідних вод показала переважання маловоддя, що спостерігалось у 5 (60,0 (12,6) %) пацієнток групи.

При виявленні ПД в III триместрі вагітності ефективного лікування не існує. Незадовільні доплерометричні характеристики вказували на істотні порушення кровотоку, які не удалось компенсувати, що і призвело до неблагополучного результату вагітності.

У III триместрі етіологічна структура гестаційних втрат трохи змінилася в порівнянні з II триместром. На перше місце в цей період вийшла пре-еклампсія (гіпертензія), діагностована у 5 (60,0 (12,6) %) пацієнток, проте ендокринні порушення як і раніше залишалися на провідних позиціях – захворюваннями щитоподібної залози страждали 3 (40,0

(12,6) %) пацієнтки, що втратили вагітність в III триместрі, цукровим діабетом – 1 (13,3 (8,8) %). Крім того, 4 (46,7 (12,9) %) жінки мали ожиріння або істотну надлишкову масу тіла.

У 2 (26,7 (11,4) %) жінок репродуктивна невдача була пов'язана з багатопліддям, в 2 (26,7 (11,4) %) – з аномаліями розвитку матки. Істміко-цервікальна недостатність негативно вплинула на результат вагітності у 3 (33,2 (12,2) %) пацієнток, антифосфоліпідний синдром – в 2 (26,7 (11,4) %).

У всіх 62 жінок групи порівняння вагітність, що виникла в результаті ЕКЗ, успішно завершилася народженням життєздатного плода. При цьому, результати доплерографічного дослідження у ряді випадків вказували на зниження матково-плацентарного і/або плодово-плацентарного кровотоку, але порушення не досягали критичних значень.

У II триместрі порушення кровотоку в маткових артеріях спостерігалися у 30 (47,6 (4,5) %) пацієнток, в артеріях пуповини – у 23 (37,1 (4,3) %) пацієнток. СДВ маткових артерій було підвищеним у 15 (23,4 (3,8) %) жінок, а СДВ артерій пуповини – в 8 (12,9 (3,0) %). Проте діапазон відхилень від нормативних значень був достовірно меншим, ніж у пацієнток з невдалим результатом вагітності.

Відзначимо, що в II триместрі гестації (18–21 тиждень) може реєструватися тимчасове порушення кровотоку в маткових артеріях – це пояснюється незавершеністю процесу інвазії цитотрофобласта. При фіксації такого порушення в маткових артеріях необхідне спостереження в динаміці. Є підстави передбачати, що в частини жінок кровотік був знижений із вказаної причини і надалі значення досягли норми, що дозволило благополучно доносити вагітність.

У III триместрі порушення кровотоку у вагітних групи порівняння також не досягали критичних значень, за наявності порушень їх

удавалося компенсувати або проводити дострокове розродження, що не відбилося на життєздатності плода.

В цілому питома вага жінок групи порівняння, що пройшли доплерографію в II і III триместрі, з відхиленнями від нормативних значень значно менше в порівнянні з основною групою. Якщо серед жінок, що не зберегли вагітність, відхилення від тих або інших нормативних значень спостерігалися в II триместрі в 64 (78,4 (3,2) %), то в групі пацієнок з гестацією, яка успішно завершилася, – в 34 (54,8 (4,5) %), що статистично значимо менше ($p < 0,05$). У III триместрі відхилення від нормативних значень за результатами доплерографії реєструвалися у 32 (50,8 (4,5) %) пацієнок основної групи і лише в 16 (25,8 (3,9) %) вагітних групи порівняння, що вдвічі менше ($p < 0,05$).

Серед жінок з благополучним результатом гестації після ЕКЗ велика питома вага пацієнок, що завагітніли після другої або третьої спроби ЕКЗ. Таких жінок в групі порівняння налічувалося 46 (74,2 (3,9) %). Отже, терапія, проведена після невдачі ЕКЗ (в рамках прегравідарної підготовки до чергової вагітності), дозволяє знизити ризик невиношування (завмирання) гестації.

Після мимовільного переривання (завмирання) індукованої вагітності більшість з них – 80 (98,1 (1,1) %) пройшли реабілітаційні заходи і подальшу прегравідарну підготовку. Проте, частина пацієнок – 14 (17,6 (3,0) %) з різних причин пройшла курс прегравідарної підготовки в неповному обсязі.

Оскільки однією з причин вагітності, що не розвивається, завжди є хронічний ендометрит, протягом перших двох місяців після втрати гестації було проведено лікування з метою зняття запалення, відновлення рецепторного апарату і функцій ендометрія.

Антибіотикотерапія проводилася лише жінкам з доведеним загостренням хронічного ендометриту після втрати ембріона або вираженим

запальним процесом іншої етіології. Для внутрішньом'язового або перорального вживання призначалися антибіотики широкого спектру дії у відповідному дозуванні. До схеми додавався також метронідазол для оптимізації впливу на анаеробну мікрофлору.

Особлива увага в пері концепційний період у жінок з вагітністю, що завмерла, в анамнезі приділялося контрацепції – вживання контрацептивів рекомендувалося на термін не менше 3–6 місяців для профілактики повторного невиношування (зниження ризику гестаційних втрат). За наявності протипоказань до прийому КОК (антифосфоліпідний синдром, тромбофілія, артеріальна гіпертензія тощо) призначалися негормональні засоби контрацепції.

В рамках прегравідарної підготовки проводилося обстеження пацієнток і продовжувалася терапія, направлена на реабілітацію ендометрія. Алгоритм прегравідарної підготовки включав як медикаментозну, так і немедикаментозну терапію.

В рамках прегравідарної підготовки 21 жінці зі звичним невиношуванням (двома і більш невдалими циклами ЕКЗ) проводилося морфологічне і ІГХ дослідження ендометрія. В ході ІГХ аналізу визначалося число ЕР і ПР і варіанти порушень їх експресії. Найбільш поширеними варіантами порушень були зниження рівня ПР і ЕР при співвідношенні $ПР/ЕР^2$ або $ПР/ЕР < 2$ і гіперекспресія ЕР в секреторну фазу циклу при співвідношенні $ПР = ЕР$ або $ПР/ЕР < 2$. Порушення першого типу спостерігалися у 16 (73,8 (6,8) %) пацієнток, порушення другого типу – у 6 (26,2 (6,8) %) пацієнток. Низький вміст ЕР у поєднанні зі зниженим або нормальним вмістом ПР в проліферативну фазу циклу свідчив про гістологічну незрілість ендометрія. Всі жінки даної групи характеризувалися наявністю тонкого ендометрія (менше 8 мм), що підтверджували дані ультразвукового дослідження.

В період прегравідарної підготовки пацієнткам з недостатньою кількістю ЕР призначали естрадіола валерат і препарат ХГЛ для досягнення лідируючими фолікулами 18 мм в діаметрі і ендометрія товщини 8 мм.

При недостатній кількості ПР (за даними ІГХ аналізу) і нормальному або зниженому вмісті прогестерону в крові призначався мікронізований прогестерон, який не пригнічує овуляцію і не перешкоджає настанню вагітності, дозволяє створити оптимальні умови для інвазії цитотрофобласта.

За результатами біопсії ендометрія та УЗД, що входить в стандарт обстеження жінок перед ЕКЗ, гіпоплазія ендометрія була виявлена ще у 22 жінок (окрім пацієнток зі звичним невиношуванням). Їм також призначали мікронізований прогестерон і дідрогестерон.

Після закінчення курсу гормональної терапії було зафіксовано збільшення товщини ендометрія з 7,4–7,9 до 8,1–10,5 мм у всіх 43 пацієнток, слизова оболонка матки яких перед початком реабілітації оцінювалася як тонка.

Після закінчення курсу гормональної терапії до наступного перенесення ембріонів в програмі ЕКЗ проводили лабораторне визначення рівня Е2 в крові для виявлення ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. Вміст Е2 визначався в різні фази МЦ, в більшості випадків відповідав ультразвуковій картині, характерній для конкретної фази. Відзначимо, що рівень гормону в цілому не виходив за межі референтних значень, проте після невдачі ЕКЗ до початку курсу гормональної терапії вміст Е2 у жінок не перевищував 221,7 пмоль/л у фолікулярну фазу, 304,6 пмоль/л в овуляторну фазу і 235,7 пмоль/л – в лютеїнову, що можна характеризувати як невисокі значення. Після закінчення курсу гормонотерапії середні показники істотно підвищи-

лися, а максимальні наблизилися до верхньої межі референтного інтервалу. Підвищених значень, що вказували на ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, у жодної пацієнтки зафіксовано не було.

У лютеїнову фазу циклу оцінювався рівень прогестерону, що вказувало на наявність або відсутність овуляції, а також на ступінь секреторної трансформації ендометрія.

У деяких пацієнток з індукованою вагітністю, що перервалася, вміст прогестерону до початку лікування був ледве нижчий за норму і досягав лише 6,31–6,78 ммоль/л. Проте, після курсу гормонотерапії рівень прогестерону підвищився і відповідав середнім референтним значенням.

На етапі прегравідарної підготовки пацієнтки з ожирінням і значною надлишковою вагою ($IMT \geq 25$), що мали в анамнезі інсуліно-резистентність і порушення функції щитоподібної залози, отримували направлення на консультацію ендокринолога. Їм проводилася корекція метаболічного синдрому і вуглеводного обміну, рекомендувалися заходи для зниження маси тіла.

Усім 81 пацієнтці з гестаційними втратами в анамнезі в обов'язковому порядку проводилося визначення концентрації ТТГ і вільного Т4 в плазмі крові з метою діагностування гіпотиреозу і своєчасної компенсації захворювання.

Корекція інсулінорезистентності, вуглеводного обміну і заходу щодо зниження маси тіла були проведені 31 (38,3 (3,8) %) жінці. За наявності інсулінорезистентності пацієнткам призначався метформін для корекції порушень, а в деяких випадках – регулювальник апетиту і засіб для зменшення тяги до солодкого.

Корекція маси тіла передбачала також дієтотерапію, раціональні фізичні навантаження. У схемі лікування ожиріння у 22 (26,5 (3,5) %)

жінок використовувався сибутрамін або орсотен, який дозволяє не лише знизити ІМТ, але й нормалізувати ліпідний спектр крові, зменшити інсулінорезистентність. Всім пацієнткам, плануючим ЕКЗ, проводився тест на глюкозотолерантність.

Усім жінкам при підготовці до зачаття в циклі ЕКЗ для профілактики дефектів нервової трубки плода й інших вад розвитку, а також для профілактики гестаційних ускладнень, призначались фолати у складі фолатмістких комплексів в дозуванні 400–800 мкг/добу впродовж трьох місяців. Пацієнткам з високим ризиком патології (до них відносилися жінки з цукровим діабетом, ожирінням і зайвою масою тіла) доза збільшувалася.

У разі виявлених порушень сперматогенезу при підготовці до зачаття препарати фолієвої кислоти призначалася і чоловікам в дозуванні 400 мкг/добу.

Для профілактики природжених захворювань щитоподібної залози у немовляти протягом трьох місяців до зачаття рекомендувалося приймати препарати йоду: жінкам – 250 мкг/добу, чоловікам – 100 мкг/добу (за відсутності гіпотиреозу).

Жінкам при підготовці до ЕКЗ призначався також вітамін D в дозуванні 600–800 МО/добу, а в разі виявлення гіповітамінозу D за результатами визначення концентрації вітаміну в крові призначалися вищі дозування.

В результаті виконання комплексу заходів маса тіла знизилася майже у всіх пацієнток з ожирінням і надлишковою вагою. У 7 жінок (8,6 (2,2) %) вага в порівнянні з початковим зменшилася на 3–5 %, у 9 (11,1 (2,5) %) – на 6–10 %, у 5 (5,6 (1,8) %) – на 10–15 %. Лише у 1 (1,2 (0,9) %) пацієнтки маса тіла не мала тенденції до зниження, що можна пояснити незадовільним виконанням рекомендацій лікаря з дотримання дієти, підвищення фізичної активності тощо.

Результатом проведення персоніфікованої прегравідарної підготовки стало підвищення показника частоти настання вагітності при повторному (другому або третьому) циклі ЕКЗ. Так, вагітність настала і завершилася народженням життєздатного плода в 56 (68,5 (3,6) %) з 81 пацієнтки з втратою гестації в анамнезі, зокрема у 24 (29,6 (3,6) %) жінок з ендокринними порушеннями і підвищеним ІМТ, після зниження маси тіла і корекції інсулінорезистентності.

З 14 (17,3 (3,0) %) жінок, що пройшли прегравідарну підготовку в неповному обсязі, змогли благополучно доносити вагітність лише 6 (42,9 (9,4) %), що значимо достовірно менше.

Термін гестації на момент розродження був більший у пацієнток, які пройшли комплексну прегравідарну підготовку, – він становив $36,5 \pm 0,2$ тижні, тоді як у жінок з неповною прегравідарною підготовкою – $33,9 \pm 0,4$ тижнів.

Отже, повноцінна реабілітація жінок з гестаційними втратами після ЕКЗ і персоніфікованою прегравідарною підготовкою до подальшої вагітності, що передбачає використання як медикаментозних, так і немедикаментозних методів, дозволяє усунути або звести до мінімуму ознаки хронічного ендометриту, нормалізувати гормональний профіль, збільшити товщину слизової матки, скоректувати вуглеводний обмін, знизити інсулінорезистентність і масу тіла, що сприяє підвищенню ефективності ЕКЗ і збільшенню показника «Take home baby» до 68,5 %.

Як маркери загрози невиношування вагітності в удосконаленому нами алгоритмі використовуються результати ІГХ аналізу ендометрія у поєднанні з локальною оцінкою вмісту інтерлейкінів. При його використанні дані про вік, способи контрацепції, перенесені гінекологічні і соматичні захворювання, результати попередніх вагітностей, терміни переривання гестації, хірургічні втручання в анамнезі оцінювалися в балах залежно від ролі кожного чинника в невиношуванні вагітності.

Найбільшу вагу мали первинне безпліддя і переривання вагітності (мимовільний викидень) на ранніх термінах (5 балів).

Ризик невиношування вагітності у кожному конкретному випадку визначався сумарною кількістю балів. Так, при кількості балів менше 50 ризик гестаційних втрат кваліфікується як низький; при кількості балів більше 50, але менше 100, ризик невиношування середній; при кількості балів понад 150 слід говорити про високий ризик невиношування вагітності. Тактика ведення пацієнтки залежить від встановленої міри ризику втрати вагітності. Даний удосконалений алгоритм дозволяє створювати і моделювати різні сценарії при роботі акушера-гінеколога, оперативно видавати індивідуалізовані рекомендації.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведене теоретичне узагальнення і дано нове вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства щодо зниження частоти невиношування в жінок із репродуктивними втратами та невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту репродуктивних втрат у жінок із невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі та недостатню ефективність діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

2. Безпліддя жінок після екстракорпорального запліднення розвивається на тлі екстрагенітальних захворювань. Проте, в групі пацієнток з неблагополучним результатом гестації статистично значимі більше жінок із захворюваннями щитоподібної залози, ожирінням і підвищеним індексом маси тіла, порушеннями системи гемостаза й імунологічними порушеннями. Ожиріння і високий індекс маси тіла спостерігалися у 31,5 % жінок основної групи і лише у 26,6 % жінок групи порівняння, гіпотиреоз – у 14,2 і 9,7 % відповідно. Статистично значимі відмінності між групами отримані по таких нозологіях, як тромбофілія, що відзначалася у 19,8 і 10,5 % жінок, антифосфоліпідний синдром – у 26,5 і 16,9 %, а також інфекції, що передаються статевим шляхом, які були зареєстровані у 35,2 і 26,6 % пацієнток відповідно.

3. У гінекологічному анамнезі пацієнток як з вагітністю, що не розвивалася, так і з прогресуючою, провідне місце займає хронічний ендометрит, діагностований у 48,1 % жінок основної групи і 34,7 % жінок групи порівняння ($p < 0,05$). Статистично значимі відмінності спостерігалися по наступних нозологіях: ендометріоз – в 5,6 і 8,9 %, міома

матки – в 8,0 і 4,8 %, поліпи ендометрія – в 30,2 і 19,4 %, аномалії розвитку матки – в 17,3 і 7,3 % відповідно.

4. У жінок з неефективними спробами екстракорпорального запліднення частіше спостерігалися і були більш вираженими симптоми загрози переривання вагітності, такі як кров'яністі виділення зі статевих шляхів, – на них вказували 67,3 % пацієток основної групи і 38,7 % пацієток групи порівняння, тягнучі або переймоподібні болі в нижній частині живота і в поперековій області – 97,5 і 27,4 % відповідно.

5. Кількість мимовільних викиднів і артифіційних абортів статистично значимо більше у пацієток з неефективними спробами екстракорпорального запліднення. У середньому, на одну жінку в основній групі припадало 3,1 вагітностей, на одну жінку в групі порівняння – 2,4. Проте, гестація у пацієток основної групи частіше переривалася (завмирала) на різних термінах. Кількість артифіційних абортів в групі пацієток з вагітністю, що не розвивалася, перевищувала аналогічний показник групи жінок з благополучним результатом вагітності після екстракорпорального запліднення більш ніж на 40 %, а кількість лікувально-діагностичних вишкрібань – в 5,2 рази. Внутрішньоматкові втручання негативно вплинули на стан ендометрія і в цілому на репродуктивну функцію жінок.

6. Мимовільне переривання (завмирання) вагітності після екстракорпорального запліднення може мати місце в будь-якому триместрі. Найбільша кількість індукованих вагітностей (72,8 %) припинили розвиватися в I триместрі. Основними причинами стали хромосомні аномалії і вроджені вади розвитку плода – вони спостерігалися в 58,5 і 26,3 % випадків відповідно. У II триместрі вагітність завмерла у 17,9 % пацієток, найчастіше причиною служила плацентарна дисфункція, ознаки якої були виявлені у більшості пацієток при проведенні доплерографії. В етіологічній структурі гестаційних втрат II триместру провідне місце займали хвороби щитоподібної залози, цукровий діабет, ожиріння і надлишкова

маса тіла, патологія матки, тромбофілія, а також багатоплідна вагітність. У III триместрі вагітність перервалася у 9,3 % жінок, провідною причиною втрати плода залишалася плацентарна дисфункція, що часто виникає як ускладнення прееклампсії, і відшарування або передлежання плаценти у пацієнок з аномаліями матки та ендометритом.

7. Отримані дані дозволяють говорити про провідну роль ендокринної патології в припиненні розвитку вагітності на різних термінах після невдалих спроб екстракорпорального запліднення. Визначальну роль відіграють також первинне безпліддя і переривання вагітності (мимовільний викидень) в анамнезі на ранніх термінах.

8. Удосконалений нами алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів профілактики невиношування у жінок зі звичною втратою вагітності, яких готували до проведення програми екстракорпорального запліднення, що використовує як маркер невиношування результати імуногістохімічного аналізу, дозволяє оперативно визначити ризик мимовільного переривання гестації у кожному конкретному випадку, визначити тактику ведення пацієнтки і негайно видати їй персоналізовані рекомендації.

9. Запропонований удосконалений алгоритм персоніфікованої пре-гравідарної підготовки, що включає як медикаментозні, так і немедикаментозні методи, дозволяє досягти збільшення товщини ендометрія до параметрів, необхідних для введення тригера овуляції (понад 8 мм), і підвищення показника частоти настання вагітності в наступному циклі екстракорпорального запліднення. В результаті такої підготовки вагітність настала і завершилася народженням життєздатного плода у 68,5 % пацієнок з втратою гестації в анамнезі, зокрема у 29,6 % жінок з ендокринними порушеннями і підвищеним індексом маси тіла після зниження маси тіла і корекції інсулінорезистентності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінкам, яких готують до проведення циклу екстракорпорального запліднення, незалежно від кількості зроблених спроб в анамнезі, рекомендується пройти повне обстеження та отримати висновок фахівця з використанням удосконаленого нами алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

2. В разі отримання висновку про низький або середній ризик невиношування вагітності, рекомендовано пройти в повному обсязі пре-гравідарну підготовку за запропонованим в даному дослідженні алгоритмом.

3. Особливу увагу в ході підготовки до циклу екстракорпорального запліднення при підвищеному індексі маси тіла рекомендується приділити зниженню маси тіла і відновленню гормонального фону.

4. У процесі підготовки до чергового циклу екстракорпорального запліднення слід призначити пацієнтці комбіновані оральні контрацептиви, а за наявності протипоказань – негормональні засоби контрацепції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко НВ, Постоленко ВЮ, Авраменко НВ, Постоленко ВЮ. Можливості сучасних методів діагностики у жінок із безпліддям при хронічному ендометриті. Буковинський медичний вісник. 2020; 24(1):3–8.
2. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії. Здоров'я жінки. 2018;6:113–7.
3. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56–62.
4. Бенюк ВО, Вигівська ЛМ. Перебіг першого триместру вагітності та стан імунної системи у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;5:26–30. doi: 10.15574/HW.2024. 5(174).2630
5. Бенюк ВО, Вигівська ЛМ. Визначення особливостей перебігу вагітності та пологів, стану плода і новонародженого у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій (дані ретроспективного аналізу). Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;5:4–7. doi: 10.15574/HW.2023.168.4
6. Берестовий ВО, Булавченко ЮО, Сігунов ОГ, Берестовий ОО, Говсеєв ДО. Вплив антропометричних факторів та даних акушерсько-гінекологічного анамнезу на ризик невдалої імплантації після запліднення *in vitro*. Український журнал «Здоров'я жінки». 2021;1:12–8.
7. Булавенко ОВ, Коцюбська ІЮ. Клінічна ефективність терапевтичних режимів прогестерону в програмі екстракорпорального запліднення. Вісник морфології. 2019;2:292–6.
8. Вдовиченко СЮ, Микієвич ІВ. Шляхи підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій при поєднаних формах безпліддя

з урахуванням імунологічних факторів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4-1:120–5. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-18

9. Вдовиченко ЮП, Фірсова НО, Хажиленко КГ. Поліморфізми генів системи гемостазу у жінок із звичним невиношуванням вагітності. Здоров'я жінки. 2019;8:36–40.

10. Венцківська ІБ, Прощенко ОМ, Загородня ОС. Прогнозування невиношування вагітності при поєднанні генетично детермінованої тромбофілії й антифосфоліпідного синдрому. Здоров'я жінки. 2019;1:83–6.

11. Венцківський БМ, Поладич ІВ. Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2016; 6:17–6.

12. Весіч ТЛ, Таравнех ДШ. Особливості системи гемостазу у жінок із тромбофілією як один із причинних факторів невдалих спроб екстракорпорального запліднення. Міжнародний медичний журнал. 2020;26(1); 29–32.

13. Вигівська ЛМ, Бенюк ВО, Олешко ВФ, Ковалюк ТВ, Усевич ІА, Бенюк СВ, Майданник ІВ. Аналіз перинатальних наслідків на фоні запропонованого лікувального комплексу у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:39–46. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297793>

14. Воробйова ІІ, Скрипченко НЯ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Живецька-Денісова АА, Толкач СМ. Визначення ролі провідних генетичних і клінічних факторів у розвитку невиношування вагітності. Перинатологія та педіатрія. 2016;4:42–6.

15. Гайдук АД. Ефективність прегравідарної підготовки в пацієнток після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій на тлі

хронічного ендометриту. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022; 4:8–14. doi: 10.15574/HW.2022.161.8

16. Гайдук АД, Романенко ТГ, Есип НВ. Вплив хронічного ендометриту на репродуктивне здоров'я жінки: сучасний погляд. Здоров'я жінки. 2020;3(149):57–63.

17. Гайдук АД, Турбаніст СВ. Ультразвукове дослідження органів малого таза в жінок із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту. Український журнал «Здоров'я жінки». 2021;1(157):19–25.

18. Головач ІЮ, Чіпко ТМ, Лазоренко ОО. Критеріальний і некритеріальний антифосфоліпідний синдром: концептуальні питання діагностики. Український ревматологічний журнал. 2021;85(3):26–31.

19. Голяновський О, Зукін В, Шемякіна Н, Рубінштейн А. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі застосування допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:79–87.

20. Голяновський ОВ, Рубінштейн АМ. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних пізнього репродуктивного віку після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;2-1:83–95. doi: 10.52705/2788-6190-2022-01-8

21. Гонтар ЮВ, Ясинецький МО. Аналіз якісних порушень еякуляту безплідних чоловіків у рамках підготовки до програми допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я чоловіка. 2023;3:51–6. doi: <https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2023.290636>

22. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфологічні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник. 3-є вид., випр. й доп. Житомир: «Полісся»; 2015. 286 с.

23. Горбунова ОВ, Зарічанська ХВ, Щербінська ОС, Нецкар ІП, Ярова ІВ. Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;5(68):69-81. doi: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772
24. Данилюк СВ, Кірія ДН, Довга ОВ, Олінюк АЮ. Патогістологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія при хронічному ендметриті у жінок з безпліддям. Вісник проблем біології та медицини. 2020;(4):13–7.
25. Дарій ОС. Оптимізація тактики використання допоміжних репродуктивних технологій у подружніх пар з обтяженим генетичним анамнезом. Здоров'я жінки. 2018;8:103–6.
26. Державний комітет статистики. Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя: статистичний бюлетень 2017–2021. Київ: Державна служба статистики України; 2021. 51 р.
27. Дорофеева УС, Бойчук ОГ. Особливості безпліддя та його лікування методами ДРТ у жінок старшого репродуктивного віку. Art of Medicine. 2022;2:43–7. doi: 10.21802/artm.2022.2.22.43
28. Єсип НВ. Особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у вагітних з алогенним плодом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2024;4(3-1):7–17. doi: 10.52705/2788-6190-2024-03.1-01
29. Жилка НЯ, Щербінська ОС, Нецкар ІП. Перспективи застосування штучного інтелекту в акушерстві України. Репродуктивна ендокринологія. 2022;66:39–45. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.39-45>
30. Жилка НЯ, Щербінська ОС. Роль гестагенів у лікуванні ендометріозу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:48–52. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297794>

31. Жук СІ, Чечуга СБ, Ночвіна ОА. Мікронізований прогестерон у комплексній прегравідарній підготовці та веденні вагітності в жінок зі звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. Репродуктивна ендокринологія. 2020;54:72–8.

32. Жуковская СВ (мл.), Зверко НЛ, Жуковская СВ. Предимплантационное генетическое тестирование при идиопатических рецидивирующих неудачах имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020;10(5):579–87.

33. Заболотнов ВО, Хватова ОО, Сегедина ЯП. Тромбофілії та акушерські ускладнення. Здоров'я жінки. 2019;2(138):56–60.

34. Заболотько В, ред. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. Київ: ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»; 2021. 24 с.

35. Ігнатюк ТМ, Романенко ТГ, Молчанова ОО. Сучасне лікування гіперандрогенних станів у жінок репродуктивного віку. Український журнал «Здоров'я жінки». 2020;5-6:1–5.

36. Ісмаїлов РІ, Камінський АВ, Чайка КВ, Коломійченко ТВ. Перинатальні наслідки інноваційної тактики лікування звичного невиношування вагітності при істміко-цервікальній недостатності. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;2:43–8. doi: 10.15574/PP.2023.94.42

37. Іщак ОМ. Порівняльні аспекти перинатальних наслідків після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;4:12–6.

38. Камінський ВВ, Суханова АА, Воробей ЛІ, Шалько МН, Ткачук РР. Багатопладна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Особливості перебігу вагітності із самовільною і штучною редукцією ембріонів. Здоров'я жінки. 2019;6:34–40.

39. Камінський ВВ, Татарчук ТФ, Дубоссарська ЮО, Дубоссарська ЗМ. Національний консенсус щодо ведення пацієток із гіперандрогенією. Репродуктивна ендокринологія. 2016;4(30):19–31.

40. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Медкнига; 2020. 227 с.

41. Кіцак ОС. Акушерські наслідки розродження жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;1:5–8. doi: 10.52705/2788-6190-2024-01-01

42. Кіцак ОС. Вплив допоміжних репродуктивних технологій на клінічний перебіг I триместру вагітності. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;2:95–100. doi: 10.52705/2788-6190-2024-02-15

43. Кіцак ОС. Етіологічні та анамнестичні аспекти ранніх втрат вагітності. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2025;1:60–3. doi: 10.52705/2788-6190-2025-01.1-09

44. Кіцак ОС. Оцінка ефективності допоміжних репродуктивних технологій при порушеннях гомеостазу. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;4:86–91. doi: 10.52705/2788-6190-2023-04-13

45. Кіцак ОС. Сучасна тактика прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3:75–9. doi: 10.52705/2788-6190-2023-03-10

46. Козира ОС, Медведєв МВ. Оцінка впливу гінекологічної патології на шанси живонародження серед жінок із повторними невдачами імплантації. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;2:31–7.

47. Коломієць ОВ, Туманова ЛЄ. Прогнозування основних акушерських ускладнень у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;4:15–20. doi: 10.15574/NW.2022.161.15

48. Корчинська ОО, Бисага НЮ. Проблема урогенітальних мікст-інфекцій у жінок репродуктивного віку в сучасній гінекології. Репродуктивна ендокринологія. 2019;50:38–42.

49. Кротік ОІ. Клінічна ефективність профілактики акушерських та перинатальних ускладнень на тлі істміко-цервікальної недостатності. Здоров'я жінки. 2019;2:59–61.

50. Кротік ОІ. Клінічний перебіг вагітності та пологів після допоміжних репродуктивних технологій на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;1:19–25. doi: 10.15574/PP.2023.93.19

51. Ліщук-Якимович ХО. Антифосфоліпідний синдром у практиці лікаря-репродуктолога. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2020;1:80–2.

52. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.

53. Мельник ОВ. Багатоплідна вагітність після допоміжних репродуктивних технологій: гормональні аспекти фетоплацентарного комплексу. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1:60–6.

54. Микієвич ІВ. Роль віку пацієнтів в оцінюванні ефективності допоміжних репродуктивних технологій при поєднаних формах без-

пліддя. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики: [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;4-1:89–95. doi: 10.52705/2788-6190-2024-01-14

55. Михайленко ВЛ. Профілактика ожиріння – запорука здоров'я нації. Сімейна медицина. 2022;1-2:54–9.

56. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.

57. Мішина КМ, Кузик ПВ, Гичка СГ. Морфологічна маніфестація синтезу глікогену в ендометрії як один із таргетних маркерів репродуктивного успіху. Український медичний часопис. 2020;2(136):1–4.

58. Надашкевич ОН, Макагонов ЮО, Мицик ЮО, Вергун АР, Заремба МО, Вергун ОМ, Мацях ЮМ. Пухлиноподібні ураження яєчників у жінок фертильного віку: комплексне ультразвукове обстеження та лікування. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:86–93.

59. Назаренко ОЯ, Гладчук ІЗ. Особливості прогестерон-синтетичних і апоптотичних процесів у структурних елементах жовтого тіла при апоплексії яєчника. Інтегративна антропологія. 2017;2(30):22–5.

60. Носенко ОМ, Демидчик РЯ. Статус вітаміну D у безплідних жінок з повторними невдачами імплантації. Вісник морської медицини. 2023;4:50–6. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606666>

61. Носенко ОМ, Ханча ФО. Магній у профілактиці гестаційних ускладнень у жінок із вагітністю, індукованою в циклі ДРТ. Репродуктивна ендокринологія. 2020;6:80–7.

62. Ночвіна ОА. Роль мікробіоценозу піхви в генезі невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2019;1(45):22–7.

63. Онишко О, Корчинська О, Андращикова С, Жилтакова С, Щосєрова С. Хронічний ендометрит як фактор невдачі спроб допоміжних репродуктивних технологій. Лікарська практика. 2019;7-8:13–21.

64. Оріщак ІК, Макарчук ОМ. Характеристика мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту у пацієнок з гіперплазією ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом та оптимізована програма реабілітаційної терапії та прекоцепційної підготовки. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2022;2(2):47-60. doi: 10.52705/2788-6190-2022-02-1

65. Поладич ІВ, Авраменко СО, Маланчук ОБ, Костенко ОЮ. Особливості циркуляції інтерлейкінів різних класів при багатоплідній вагітності залежно від способу запліднення і терміну гестації. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:44–8.

66. Понеполяк ДД, Цисар ЮВ. Ризики та ускладнення багатоплідної вагітності. Медичний форум. 2020;21:56–9.

67. Постоленко ВЮ. Клініко-патогенетичні особливості порушення репродуктивної функції жінок з безпліддям та хронічним ендометритом. В: Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України», 23 жовтня 2020 р., м. Запоріжжя. с. 59–60.

68. Романенко ТГ, Гайдук АД, Турбаніст СВ. Клініко-статистичний аналіз особливостей репродуктивного здоров'я жінок при повторних невдалих спробах застосування допоміжних репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2020;8:68–75.

69. Романенко ТГ, Гайдук АД. Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієнок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3(58):27–33. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262368>

70. Романенко ТГ, Єсип НВ. Сучасний погляд на профілактику акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом.

Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;1:34–43. doi: 10.15574/HW.2022.158.34

71. Романенко ТГ, Суліменко ОМ, Овчаренко СО. Клініко-статистичний аналіз акушерських і перинатальних ускладнень при одноплідній та багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2020;7:67–73.

72. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Профілактика акушерських ускладнень на тлі ретрохоріальної гематоми в I триместрі вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2018;4(42):60–6.

73. Рубан ЯА. Тактика прогнозування формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2019;6:8–13.

74. Рубінштейн АМ. Тактика ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у пацієнок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, яка настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:16–22. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262761>

75. Семенюк ЛМ, Воронкова НМ. Оптимізація прегравідарної підготовки ендометрія як передумова запобігання репродуктивним втратам у жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі. Ендокринологія. 2017;22(4):331–5.

76. Ситнікова ОВ, Назаренко ОЯ, Гладчук ІЗ, Ліщиновська ТО. Особливості жовтого тіла при апоплексії яєчника з мінімальною та помірною внутрішньочеревною кровотечею. Буковинський медичний вісник. 2019;1:131–4.

77. Сосніна КО, Заставна ДВ, Третяк Бі, Терпиляк ОІ. Аналіз результатів KIR-генотипування у жінок з повторними невдалими імплантаціями. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2023;33:91–3. doi: 10.7124/FEEO.v33.1572

78. Сосніна КО, Заставна ДВ, Третяк Бі, Терпиляк ОІ. Особливості KIR-генотипів у жінок з доімплантаційними втратами при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2024;35:61–5. doi:10.7124/FEEO.v35.1659

79. Стрелко ГВ, Уланова ВВ. Клінічне значення хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення. Здоров'я жінки. 2018;4:92–7.

80. Суліменко ОМ. Клінічний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних двійнею після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;3:141–51.

81. Суліменко ОМ. Прогнозування і профілактика преєклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;4:49–57. doi 10.15574/HW.2022.161.49

82. Сусідко ОМ, Кіцак ОС. Невиношування та перинатальна патологія у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;1:38–44. doi: 10.52705/2788-6190-2023-01-04

83. Суханова АА. Сучасний менеджмент інфекційно-запальних процесів генітального тракту: найближчі і віддалені ефекти для здоров'я жінки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8:52–3.

84. Ткаліч ВО, Біла ВВ, Загородня ОС. Поширеність запального процесу у плацентах від передчасних пологів в різні гестаційні терміни. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;5(76):90–4. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310399>

85. Толстанова ГО. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. Здоров'я жінки. 2018;5:108–10.

86. Тронько М, Большова О, ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.

87. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Рябенко ОП, Молчанова ОО. Особливості перебігу вагітності у жінок з неплідністю ендокринного та запального генезу в анамнезі, в залежності від способу запліднення. Перинатологія та педіатрія. 2019;1(77):30–35.

88. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Передній матково-шийковий кут, як новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі. Репродуктивна ендокринологія. 2021;4(60):34–8.

89. Франчук МО, Маланчук ЛМ, Франчук ОА, Мартинюк ВМ. Особливості перебігу багатоплідної вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок із допоміжними репродуктивними технологіями і використанням акушерського розвантажувального песарію. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:120–4.

90. Франчук МО, Маланчук ЛМ, Франчук ОА. Сучасні шляхи корекції і профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:85–91. doi: 10.11603/24116-4944.2022.2.13456

91. Франчук МО, Маланчук ЛМ. Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023;1:90–4. doi:10.11603/24116-4944.2023.1. 13947

92. Франчук МО, Франчук ОА. Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій: її ризики, ускладнення,

гестаційний перебіг та результати. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;2:153–8. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13012

93. Ханча ФО, Носенко ОМ. Біохімічні показники першого пренатального скринінгу у жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури та власні дані). Вісник морської медицини. 2024;1:166–76. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967665>

94. Хміль СВ, Корда ІВ, Микула РП, Хміль МС. Вік пацієнток як один із факторів ризику невдалих спроб у циклах екстракорпорального запліднення (аналітичний огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;4:110–5.

95. Щедров ОА, Заболотнов ВО. Особливості кореляційних взаємозв'язків при поєднаних формах безпліддя. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;4-2:105–10. doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.2-16

96. Юзько ОМ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій на сучасному етапі. Практична медицина. 2021;2:46–52.

97. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG. The relevance of «non-criteria» clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. In: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. 2015;14:401–14.

98. Aitken RJ. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;9:CD010961.

99. Akhvizadegan H, Yamini N, Musavi AM, Moradi M, Khatami F. Sperm DNA Fragmentation Index in Abortion or in Vitro Fertilization Failure in Presence of Normal Semen Analysis. Prague Med Rep. 2023;124(2):166–71. doi: 10.14712/23362936.2023.12

100. Akhigbe RE, Dutta S, Hamed MA, Ajayi AF, Sengupta P, Ahmad G. Viral Infections and Male Infertility: A Comprehensive Review of

the Role of Oxidative Stress. *Front Reprod Health*. 2022;4:782915. doi: 10.3389/frph.2022.782915

101. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;59(6):1306–14.

102. Alonso L, Carugno J. Chronic endometritis: three-dimensional ultrasound and hysteroscopy correlation. *Journal of minimally invasive gynecology* 2020;27(5):993–4.

103. AlSaad R, Abd-Alrazaq A, Choucair F, Ahmed A, Aziz S, Sheikh J. Harnessing Artificial Intelligence to Predict Ovarian Stimulation Outcomes in In Vitro Fertilization: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2024 Jul; 26:e53396. doi: 10.2196/53396

104. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018 Nov;132(5):e197–207.

105. Amir A, Giltvedt K, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N, et al. The role of placental malperfusion in the pathogenesis of preeclampsia in dichorionic twin and singleton pregnancies. *Placenta*. 2018 Oct;70:41–9.

106. Arias F. Delayed delivery of multifetal pregnancies with premature rupture of membranes in the second trimester *Am J Obstet Gynecol*. 2014;170(5):1233–7.

107. Bao J, Chen L, Hao Y, Wu H, He X, Lu C, et al. Prognosis of Congenital Anomalies in Conceptions Following In Vitro Fertilization: A Multicenter Retrospective Cohort Study in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul;13:900499. doi: 10.3389/fendo.2022.900499

108. Barinov SV, Artymuk NV, Novikova ON, Shamina IV, Tirskaya YI, Belinina AA, et al. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy

loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;2019:3–9.

109. Benkhalifa M, Joao F, Duval C, Montjean D, Bouricha M, Cabry R, et al. Endometrium Immunomodulation to Prevent Recurrent Implantation Failure in Assisted Reproductive Technology. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 24;23(21):12787. doi: 10.3390/ijms232112787

110. Besenek M, Gurlek B. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome affects psychological well-being of adolescents. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(1):137–46.

111. Best practice in maternal-fetal medicine. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015, Jan;128(1):80–2.

112. Boiko VI, Nikitina IM, Babar TV, Boiko AV. The problem of miscarriage in multiple pregnancy. *Wiad Lek.* 2018;71(7):1195–9.

113. Boxem AJ, Blaauwendraad SM, Mulders AG, Kruithof CJ, Steegers EA, Gaillard R, Jaddoe VW. Preconception and Early-Pregnancy Body Mass Index in Women and Men, Time to Pregnancy, and Risk of Miscarriage. *JAMA Netw Open.* 2024;7(9):e2436157. doi: 10.1001/ jamanetworkopen. 2024.36157

114. Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;(1):421–5.

115. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Ciccinielli R, Nardelli C, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *Assist Reprod Genet.* 2020 Dec;37(12):2897–2911.

116. Cai H, Gordts S, Sun J, Meng B, Shi J. Reproductive outcomes with donor sperm in couples with severe male-factor infertility after intracytoplasmic sperm injection failures. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Aug;37(8): 1883–93.

117. Cakmak H. When is the right time to stop autologous in vitro fertilization treatment in poor responders? *Fertil Steril*. 2022 Apr;117(4):682–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.02.027

118. Cao Y, Ding M, Chen J, Zhang C, He F, Li X, et al. The relationship between insulin resistance and recurrent pregnancy loss in assisted reproductive technology: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2025 May 30;104(22):e42373. doi: 10.1097/MD.00000000000042373

119. Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, Canosa S, Cosma S, Borella F, et al. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Sep;37(9):2315–26.

120. Chen J, Huang C, Zhang T, Gong W, Deng X, Liu H, et al. The effects of statins on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Dec 20;19(1):189.

121. Chen Y, Zhang M, Gao Y, Li M, Zheng W, Guo X, Li F. Perinatal complications and neonatal outcomes in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a propensity score matching cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 18;15:1405550. doi: 10.3389/fendo.2024.1405550

122. Chen Z, Huang J, Kwak-Kim J, Wang W. Immune checkpoint inhibitors and reproductive failures. *Reprod Immunol*. 2023;56:103799. doi: 10.1016/j.jri.2023.103799

123. Cicinelli E, Resta L, Loizzi V, Pinto V, Santarsiero C, Cicinelli R, et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1541–8.

124. Cicinelli E, Vitagliano A, Loizzi V, De Ziegler D, Fanelli M, Bettocchi S, et al. Altered Gene Expression Encoding Cytokines, Growth Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 8;11(3):471.

125. Clark NV, Einarsson JJ. Laparoscopic abdominal cerclage: a highly effective option for refractory cervical insufficiency. *Fertil Steril.* 2020;113(4): 717–22.
126. Clement EG, Horvath S, McAllister A, Koelper NC, Sammel MD, Schreiber CA. The Language of First-Trimester Nonviable Pregnancy: Patient-Reported Preferences and Clarity. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):149–54.
127. Costa-Borges N, Nikitos E, Späth K, Miguel-Escalada I, Ma H, Rink K, et al. First pilot study of maternal spindle transfer for the treatment of repeated in vitro fertilization failures in couples with idiopathic infertility. *Fertil Steril.* 2023 Jun;119(6):964-973. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.008
128. Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, Riviello E, Vitagliano A. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020 Nov;114(5):1014–25.
129. Crowe AD, Sánchez JM, Moore SG, McDonald M, McCabe MS, Randi F, et al. Incidence and timing of pregnancy loss following timed artificial insemination or timed embryo transfer with a fresh or frozen in vitro-produced embryo. *J Dairy Sci.* 2025 Jan;108(1):1022–38. doi: 10.3168/jds.2024-25139
130. Cruz M., Requena A. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):69–72.
131. Cuffe JSM, Holland O, Salomon C, Rice GE, Perkins AV. Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta.* 2017 Jun; 54:104–10.
132. Darville T. Pelvic inflammatory disease due to *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*: immune evasion mechanisms and pathogenic disease pathways. *Infect Dis.* 2021 Aug 16;224(2):S39–46.
133. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, Nargund G. Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-

responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021 Feb;27(2):229–53.

134. De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, Giannini A, Botta A, Salvi S, et al. Antiphospholipid syndrome: An update on risk factors for pregnancy outcome. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):956–66.

135. Deshmukh H, Way SS. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:185–210.

136. Diaz AH, Hernandez OL, Nagi T, Cespedes CM. Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome in the Setting of In Vitro Fertilization Treatment. *Cureus*. 2023 Jun;15(6):e39939. doi: 10.7759/cureus.39939

137. Dimanlig-Cruz S, Corsi DJ, Lanes A, Meng L, Miao Q, Walker M, Fell DB. Perinatal and pediatric outcomes associated with the use of fertility treatment: a population-based retrospective cohort study in Ontario, Canada. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Feb 20;23(1):121. doi: 10.1186/s12884-023-05446-3.

138. Duan H, Li X, Hao Y, Shi J, Cai H. Risk of spontaneous abortion after antibiotic therapy for chronic endometritis before in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection stimulation. *Fertil Steril*. 2022 Aug;118(2):337–46. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.026

139. Eini F, Kutenaei MA, Zareei F, Dastjerdi ZS, Shirzeyli MH, Salehi E. Effect of bacterial infection on sperm quality and DNA fragmentation in subfertile men with Leukocytospermia. *BMC Mol Cell Biol*. 2021;22(1):42.

140. Elnashar AT, Sabry M. Chronic endometritis in vitro fertilization failure patients. *Obstet Gynecol*. 2020;3(2):175–81.

141. Emami F, Eftekhar M, Jalaliani S. Correlation between clinical and laboratory parameters and early pregnancy loss in assisted reproductive technology cycles: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2022 Sep 6;20(8):683–90. doi: 10.18502/ijrm.v20i8.11757

142. Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosálvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia*. 2021;53(2):e13874.
143. Ezeh U, Huang A, Landay M, Azziz R. Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(7):892–902.
144. Farkouh A, Saleh R, Shah R, Agarwal A. Sperm DNA fragmentation in male infertility: From bench to bedside. *Arab J Urol*. 2023 Nov 23;21(4):199–203. doi: 10.1080/20905998.2023.227820
145. Fuchs F, Audibert F, Senat MV. Progesterone and preterm delivery: back to the future? *Gynecol Obstet Fertil*. 2014;42(2):112–22.
146. Galatis D, Kalopita K, Grypiotis I, Flessas I, Kiriakopoulos N, Micha G. Researching the Phenomenon of Poor Ovarian Responders and Management Strategies in IVF: A Narrative Review. *Acta Med Acad*. 2022 Aug;51(2):108–22. doi: 10.5644/ama2006-124.379
147. Ganer H, Volodarsky-Perel A, Nu TN, Machado-Gedeon A, Cui Y, Shaul J, Dahan MH. Does a history of recurrent pregnancy loss affect subsequent obstetric outcomes and placental findings in in vitro fertilization? *J Assist Reprod Genet*. 2022 Dec;39(12):2711–8. doi: 10.1007/s10815-022-02644-4
148. García-Peiró A. A comprehensive comparison of PICSI and ICSI techniques: impact on embryo development and clinical outcomes. *Biomedicines*. 2023;13(5):1104. doi: 10.4103/fsr.fsr_40_20
149. Gay C, Hamdaoui N, Pauly V, Habib RMC, Djemli A, Carmassi M, et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. *Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 May;50(5):102034/
150. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22:116–33.

151. Gibbins KJ, Mumford SL, Sjaarda LA. Preconception antiphospholipid antibodies and risk of subsequent early pregnancy loss. *Lupus*. 2021; 27(9):1437–45.

152. Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, Sueldo C, Ciapponi A. Progestogens for prevention of luteinising hormone (LH) surge in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation as part of an assisted reproductive technology (ART) cycle. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Nov 30;11(11):CD013827. doi: 10.1002/14651858.CD013827.pub2

153. Guo Y, Dai F, Zheng B, Tao L, Cui T. Which transfer day results in the highest live birth rate for PCOS patients undergoing in vitro fertilization? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Dec 16;23(1):865. doi: 10.1186/s12884-023-06173-5

154. Haahr T, Humaidan P, Elbaek HO, Alsbjerg B, Laursen RJ, Rygaard K. et al. Vaginal microbiota and in vitro fertilization outcomes: development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. *J Infect Dis*. 2019 May;219(11):1809–17.

155. Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Jan;126(2):200–7.

156. Haque A, Primariawan RJ, Hendarto H. Comparison of success rates in early stages of in vitro fertilization (IVF) in women with and without endometriosis. *Narra J*. 2024 Dec;4(3):e1019. doi: 10.52225/narra.v4i3.1019

157. Hu M, Liu M, Tian S, Guo L, Zang Z, Chen ZJ, Li Y. Comparative analysis of pregnancy outcomes in preimplantation genetic testing for aneuploidy and conventional in vitro fertilization and embryo transfer: a stratified examination on the basis of the quantity of oocytes and blastocysts from a multicenter randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2024 Jul;122(1):121–30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.023

158. Inmaculada M, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol.* 2019;18(1):40–50.
159. Ip PNP, Mak JSM, Law TSM, Ng K, Chung JPW. A reappraisal of ovarian stimulation strategies used in assisted reproductive technology. *Hum Fertil (Camb).* 2023 Oct;26(4):824–44. doi: 10.1080/14647273.2023.2261627.
160. Jackson T, Watkins E. Early pregnancy loss. *JAAPA.* 2021 Mar 01;34(3):22–7.
161. Joern H, Klein B, Schmid-Schoenbein H. Antenatal visualization of vascular anastomoses in monochorionic twin using color Doppler sonography: the protective function of these anastomoses and the phenomenon of interference beating. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Dec;34(6):422–5.
162. Kamar A, Turktekin N, Ozyurt R, Karakus C, Saribal D, Hocaoglu-Emre FS. Cytogenetic analysis of early pregnancy loss after assisted reproduction treatment using intracytoplasmic sperm injection. *Ginekol Pol.* 2021;92(7):475–80.
163. Kenigsberg S, Bentov Y. Does contemporary ART lead to pre-eclampsia? A cohort study and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2021 Mar;38(3):651–9.
164. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet.* 2019;12:249–60.
165. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *Obstet Gynaecol Res.* 2019 May;45(5):951–60.
166. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–60.
167. Kozyreva EV, Tyurina NA, Andreeva NA, Merenkova IV, Kuznetsova MA. Ultrasonic and dopplerometric characteristics of chronic endometritis of women with infertility and miscarriage. *Electron J Gen Med.* 2019;16(2):175–81.

168. Laurence ES, Wiesner S, Klein C, Pelletreau B, Hedriana HL. Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):415e1-5.
169. Lavanera M, Delgado-Bermúdez A, Ribas-Maynou J, Salas-Huetos A, Yeste M. A systematic review identifying fertility biomarkers in semen: a clinical approach through Omics to diagnose male infertility. *Fertil Steril.* 2022;118(2):291–313. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.028
170. Li D, Hu S, Meng X, Yu X. Changes in thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation (COH) and its impact on assisted reproduction technology (ART) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2021 Sep;38(9):2227–35.
171. Li M, Duan X, Zhang N, Ding F, Wang Y, Liu P, Li R. Development and validation of a conventional in vitro total fertilization failure prediction model. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Aug;40(8):1915–23. doi: 10.1007/s10815-023-02851-7
172. Li S, Tan H, Fu H, Du J, Liu P, Qin Y. Maternal and neonatal complications after IVF/ICSI-fresh embryo transfer in low-prognosis women under the POSEIDON criteria: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Dec 12;23(1):855. doi: 10.1186/s12884-023-06176-2
173. Li Y, Yu S, Huang C, Lian R, Chen C, Liu S, Li L. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril.* 2020;113(1):187–96.
174. Li Z, Wang X, Guan Y, Yu X, Liu J, Zhang Z. Uterine artery blood flow and microvessel density by vaginal color Doppler ultrasonography in embryo implantation failure. *Exp Ther Med.* 2017;14(5):4797–800.
175. Liu J, Liu ZA, Liu Y, Cheng L, Yan L. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:980511. doi: 10.3389/fmed.2022.980511

176. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15733.

177. Liu M, Zhang H, Xu S, Zhang R, Yuan M, Ren B, et al. The correlation between ANAs and pregnancy loss and their impact on IVF/ICSI-ET pregnancy outcomes in patients with recurrent pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025 Jul;170(1):352-360. doi: 10.1002/ijgo.16183

178. Lodge-Tulloch NA, Elias FTS, Pudwell J, Gaudet L, Walker M, Smith GN, Velez MP. Caesarean section in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Mar;21(1):244.

179. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19(1):21–9. doi: 10.1186/s12884-019-2400-x

180. Louis CM, Erwin A, Handayani N, Polim AA, Boediono A, Sini I. Review of computer vision application in in vitro fertilization: the application of deep learning-based computer vision technology in the world of IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Jul;38(7):1627–39.

181. Luke S, Sappenfield WM, Kirby RS, McKane P, Bernson D, Zhang Y, et al. The impact of ART on live birth outcomes: differing experiences across three states. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019 May;30(3):209–6.

182. Luo X, Li L, Lin N, Ma R, Li Y, Wu Z. Low Endogenous LH on the COS Initiation Day of a GnRH-Agonist Regimen Increases the Risk of Early Pregnancy Loss and Adverse ART Outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb;13:830567. doi: 10.3389/fendo.2022.830567

183. Ma J, Gao W, Li D. Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan;13:1061766. doi: 10.3389/fendo.2022.1061766

184. Martins RS, Oliani AH, Oliani DV, de Oliveira JM. Continuous endometrial volumetric analysis for endometrial receptivity assessment on assisted reproductive technology cycles. *BMC Pregn Child*. 2020;20(1):1–9.

185. Medvediev MV, Malvasi A, Gustapane S. Hemorrhagic Corpus Luteum: Clinical Management Update. *Turk Obstet Gynecol*. 2020;17:300–9.

186. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Thromb Haemost*. 2020;6295–306.

187. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118–27.

188. Norgaard-Pedersen C, Nielsen K, Steffensen R, Eriksen L, Jørgensen MM, Kesmodel US, Christiansen OB. Intravenous immunoglobulin and prednisolone to women with unexplained recurrent pregnancy loss after assisted reproductive technology treatment: a protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2022 Sep;12(9):e064780. doi: 10.1136/bmjopen-2022-064780

189. Nosenko OM, Khancha FO. Dynamics of serum cytokine and C-reactive protein levels during pregnancy induced in assisted reproductive technology programs in women of advanced reproductive age. *Bul Mar Med*. 2024;1:73–82. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10967600>

190. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):399–404.

191. Ostafiichuk S, Volosovskiy P, Zabolotnov V, Boichuk O, Henyk N. Associations of ENOS GLU298ASP (G894T) endothelial dysfunction gene polymorphisms with metabolic disorders in pathological pregnancy. *Wiad Lek*. 2022;75(5 pt 2):1362–9. doi: 10.36740/WLek202205224

192. Paffoni A, Reschini M, Pisaturo V, Guarneri C, Palini S, Viganò P. Should rescue ICSI be re-evaluated considering the deferred transfer of

cryopreserved embryos in in-vitro fertilization cycles? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Aug 4;19(1):121.

193. Palomba S, Costanzi F, Nelson SM, Besharat A, Caserta D, Humaidan P. Beyond the Umbrella: A Systematic Review of the Interventions for the Prevention of and Reduction in the Incidence and Severity of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Who Undergo In Vitro Fertilization Treatments. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep;24(18):14185. doi: 10.3390/ijms241814185

194. Peigen C, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial immune environment change in recurrent implantation failure. *Front Immunol*. 2021 Oct;12:748447.

195. Pek Z, Heil E, Wilson E. Getting With the Times: A Review of Peripartum Infections and Proposed Modernized Treatment Regimens. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Sep;9(9):ofac460. doi: 10.1093/ofid/ofac460

196. Petrov YA, Kupina AD. Impaired immunoreactivity in patients with chronic endometritis. *Am J Pharm Sci*. 2021;8(4):92–7.

197. Pettersson ML, Bladh M, Nedstrand E, Svanberg AS, Lampic C, Sydsjö G. Maternal advanced age, single parenthood, and ART increase the risk of child morbidity up to five years of age. *BMC Pediatr*. 2022 Jan;22(1):39. doi: 10.1186/s12887-021-03103-2

198. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145(1):1–33.

199. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Mar; 113(3):53–5.

200. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive T. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017;107:901–3.

201. Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: A review. *Assist Reprod Genet*. 2021;38(10):2519–41.

202. Qasemi M, Mahdian R, Amidi F. Cellfree DNA discoveries in human reproductive medicine: providing a new tool for biomarker and genetic assays in ART. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(2):277–88.

203. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021 May;397(10285):1658–67.

204. Ravel J, Inmaculada M, Carlos S. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Mar;224(3):251–7.

205. Romanenko TH, Sulimenko OM. Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancy after assisted reproduction. *Wiad Lek*. 2020;73(3):494–7.

206. Romanenko TH, Sulimenko OM, Ovcharenko SO. A statistical analysis of obstetric and perinatal complications in singleton and multiple pregnancies once assisted reproductive technologies are used. *Wiad Lek*. 2021;74(4):915–22.

207. Rui X, Li M, Gu Z, Liu H, Zeng H, Peng J. Chronic endometritis positively correlates with the aggravation of intrauterine adhesions but has limited effects on reproductive prognosis with antibiotic application. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Mar;160(3):986–92. doi: 10.1002/ijgo.14434.

208. Saab W, Seshadri S, Huang C, Alsubki L, Sung N, Kwak-Kim J. A systemic review of intravenous immunoglobulin G treatment in women with

recurrent implantation failures and recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol.* 2021 Apr;85(4):e13395.

209. Sabetian S, Jahromi BN, Vakili S, Forouhari S, Alipour S. The Effect of Oral Vitamin E on Semen Parameters and IVF Outcome: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5588275.

210. Salmanov A, Artyomenko V, Zarichanska K, Shchedrov A, Prishchepa A, Korniyenko M, et al. Epidemiology and risk factors for healthcare-associated maternal peripartum infections in Ukraine: results a multicenter study. *Pol Merkur Lek.* 2024; 53(4):408–14. doi: 10.36740/Merkur202404104

211. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. *Eur Urol.* 2021; 80(3):333–57. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007

212. Sampaio M, Valle M, Roque M. Ratio of progesterone-to-number of follicles as a prognostic tool for in vitro fertilization cycles. *Assist Reprod Genetics.* 2021;38(6):951–7.

213. Sanderman EA, Willis SK, Wise LA. Female dietary patterns and outcomes of in vitro fertilization (IVF): a systematic literature review. *Nutr J.* 2022 Jan ;21(1):5. doi: 10.1186/s12937-021-00757-7

214. Sangtani A, Ismail M, Weaver A, Khan Z. Pregnancy Outcomes Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Retrospective Cohort Study of Infertile Women. *Matern Fetal Med.* 2023 Jul;5(3):144–54. doi: 10.1097/FM9.000000000000192

215. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril.* 2021;117(5):1136–114.

216. Sebastian-Leon P, Sanz FJ, Molinaro P, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. Advanced maternal age was associated with an annual decline in reproductive success despite use of donor oocytes: a retrospective study. *Fertil Steril.* 2025 May 20:S0015-0282(25)00438-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2025.05.150

217. Sebghati M, Khalil A. Reduction of multiple pregnancy: Counseling and techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;70: 112–22.

218. Shields LE, Wiesner S, Klein C, Pelletreau B, Hedriana HL. Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):415.e1–415.e5.

219. Silva MR, Oliani AH, Oliani DV, de Oliveira JM. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019 Aug; 17(1):62.

220. Skoropatskaya OA, Remneva OB, Yavorskaya SD, Levchenko IM. The preconceptional preparation of the patients presenting with chronic endometritis: the evaluation of the effectiveness of phyto- and physiotherapy. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2021;95(4):41–7.

221. Sternberg AK, Buck VU, Classen-Linke I, Leube RE. How mechanical forces change the human endometrium during the menstrual cycle in preparation for embryo implantation. *Cells.* 2021 Aug;10(8):2008.

222. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, Dai S, Sun Y. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jan;11:615957.

223. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted reproductive technology surveillance – United States. *MMWR Surveill Summ.* 2020 Dec;69(9):1–20.

224. Takeshima T, Usui K, Mori K, Asai T, Yasuda K, Kuroda S, Yumura Y. Oxidative stress and male infertility. *Reprod Med Biol.* 2020; 20(1):41–52.

225. Tocariu R, Stan D, Mitroi RF, Căldăraru DE, Dinulescu A, Dobre CE, Brătilă E. Incidence of complications among in vitro fertilization

pregnancies. *J Med Life*. 2023 Mar;16(3):399–405. doi: 10.25122/jml-2023-0048

226. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1019–27.

227. Triplett DA, Asherson RA. Pathophysiology of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS). *Amer J Hematol*. 2020;85(2):154–9.

228. Tsampras N, Palinska-Rudzka K, Alebrahim Y, Craciunas L, Mathur R. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): British Fertility Society policy and practice guideline. *Hum Fertil (Camb)*. 2025 Dec;28(1):2441827. doi: 10.1080/14647273.2024.2441827

229. Van Hoogenhuijze NE, Mol F, Laven JSE, Groenewoud ER, Traas MAF, Janssen CAH, Teklenburg G, et al. Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle – outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH). *Hum Reprod*. 2021;36(1):87–98.

230. Vitale SG, Ferrari F, Ciebiera M, Zgliczyńska M, Rapisarda AMC, Vecchio GM, et al. The role of genital tract microbiome in fertility: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan;23(1):180. doi: 10.3390/ijms23010180.

231. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Front Microbiol*. 2019 Aug;10:1924.

232. Wen K, Sun D, Wang D, Li Y, Wang J, Wang B, Zhan M, Tan H, Su T, Lu L, Liang X, Lin J, Tang C, Lai X. Efficacy of acupuncture for pregnancy with early-onset ovarian hyperstimulation syndrome: study protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2024 Nov 27;14(11):e090784. doi: 10.1136/bmjopen-2024-090784

233. World Health Organization. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. World Health Organization, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168>

234. Xiong Y, Chen Q, Chen C, Tan J, Wang Z, Gu F, Xu Y. Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2021;116(2):413–21.

235. Xu J, Chen D, Duan X, Li L, Tang Y, Peng B. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(12):1523–33.

236. Zhang L, Zhang W, Xu H, Liu K. Birth defects surveillance after assisted reproductive technology in Beijing: a whole of population-based cohort study. *BMJ Open.* 2021 Jun;11(6):e044385.

237. Zhang N, Tian T, Li J, Zhu X, Jiesisibieke D, Fang S, et al. A comparison of pregnancy outcomes and congenital malformations in offspring between patients undergoing intracytoplasmic sperm injection and conventional in vitro fertilization: a retrospective cohort study. *Fertil Steril.* 2024 Jun;121(6):982–90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.01.025

238. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y et al. Maternal and live-birth outcomes of pregnancies following assisted reproductive technology: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep.* 2019 Oct;6:35141.

ДОДАТКИ**Додаток А****СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Сусідко ОМ, Кіцак ОС. Невиношування та перинатальна патологія у жінок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;1:38–44. doi: 10.52705/2788-6190-2023-01-04 (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)
2. Кіцак ОС. Сучасна тактика прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;3:75–9. doi: 10.52705/2788-6190-2023-03-10
3. Кіцак ОС. Оцінка ефективності допоміжних репродуктивних технологій при порушеннях гомеостазу. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2023;4:86–91. doi: 10.52705/2788-6190-2023-04-13
4. Кіцак ОС. Акушерські наслідки розродження жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;1:5–8. doi: 10.52705/2788-6190-2024-01-01
5. Кіцак ОС. Вплив допоміжних репродуктивних технологій на клінічний перебіг I триместру вагітності. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-

практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2024;2:95–100. doi: 10.52705/2788-6190-2024-02-15

6. Кіцак ОС. Етіологічні та анамнестичні аспекти ранніх втрат вагітності. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика].. 2025;1:60–3. doi: 10.52705/2788-6190-2025-01.1-09

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- майстер-класі «Школа лікування запальних захворювань органів малого таза» (5–6 грудня 2023 року, м. Дніпро), тема «Невиношування та перинатальна патологія у жінок після невдалих спроб ДРТ» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 5.0» (24 травня 2024 року, м. Київ), тема «Акушерські наслідки розродження жінок після ДРТ» (доповідь);

- Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні питання акушерства та гінекології» (4 квітня 2025 року, м. Харків), тема «Етіологічні та анамнестичні аспекти ранніх втрат вагітності» (доповідь).