

УДК 618.3-097-06618.3/.7-084:612.-17

Т.Г. Романенко, Н.В.Єсип

## Сучасний погляд на профілактику акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 1(158): 34-43; doi 10.15574/HW.2022.158.34

**For citation:** Romanenko TG, Yesyp NV. (2022). Modern view on the prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with allogeneic fetus. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(158): 34-43; doi 10.15574/HW.2022.158.34

Значне використання допоміжних репродуктивних технологій завдячує стрімкому розвитку біомедицини науки. Однак прогрес стикається з невідповідним погіршенням репродуктивного здоров'я населення, тому дефіцит знань на сьогодні щодо теоретичних і практичних аспектів залишається значним. Попри вдосконалення методик маніпуляції з донорськими ооцитами та наявними визначними успіхами щодо акушерських і перинатальних наслідків у випадках вагітності з повністю алогенним плодом, нез'ясованими залишаються реальні фактичні дані щодо частоти виникнення ускладнень перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду в цій категорії пацієнток.

**Мета** — проаналізувати дані щодо акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом, а також фактори, здатні впливати на них.

Узагальнено наявні сучасні дані щодо акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом, проаналізовано біологічні передумови їх виникнення, особливості функціонування фетоплацентарного комплексу в таких пацієнток, а також висвітлено тему психологічного статусу вагітної з алогенним плодом та потенційний вплив його на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, алогенний плід, імунологічна толерантність, донатація ооцитів, сурогатне материнство, акушерські ускладнення, перинатальні наслідки, фетоплацентарний комплекс, психологічний статус.

### Modern view on the prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with allogeneic fetus

T.G. Romanenko, N.V. Yesyp

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The widespread use of assisted reproductive technologies is owed to the rapid development of biomedical science. However, progress is accompanied by a steady decline in the reproductive health of the population, so the lack of knowledge today on theoretical and practical aspects remains significant. Despite the improvement of donor oocyte manipulation techniques and the outstanding success in obstetric and perinatal outcomes in cases of pregnancies with fully allogeneic fetus, the actual data on the incidence of complications of pregnancy, childbirth and postpartum period in this category of patients remain unclear.

**Purpose** — to analyze the results of obstetric and perinatal complications in pregnant women with allogeneic fetuses, and factors that may affect them.

This article summarizes the current data on obstetric and perinatal complications in pregnant women with allogeneic fetus, analyzes the biological preconditions for their occurrence, features of the fetoplacental complex in such patients, as well as the psychological status of pregnant women with allogeneic fetus, its potential impact on pregnancy, childbirth and the postpartum period.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** assisted reproductive technologies, in-vitro fertilization, allogeneic fetus, immune tolerance, oocyte donation, surrogacy, obstetric complications, perinatal outcomes, fetoplacental complex psychological status.

Дев'ятнадцятий звіт Європейської спільноти репродукції людини та ембріології, оприлюднений у лютому 2020 р., містить аналіз даних щодо застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у 38 країнах Європи і засвідчує зростаючу частоту використання різних видів ДРТ та посилення їхнього внеску у формування показників народжуваності населення відповідного регіону [16]. Однак, попри можливість досить ґрунтовно проаналізувати основні статистичні показники використання цих методик, практичні аспекти перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду в пацієнток, які брали участь у відповідних програмах, а також взаємозв'язок означених методів

із конкретними перинатальними наслідками, наразі не є достатньо вивченими.

Частковий аналіз даних за окремими методами ДРТ часто лишає більше питань, ніж відповідей. Наприклад, вивчення взаємозв'язку між способом настання вагітності (спонтанна або в результаті екстракорпорального запліднення — ЕКЗ) та аномальною плацентациєю ставить нове питання щодо вирішальної причини зростання частоти останньої при ДРТ — чи власне елементи процесу ЕКЗ (маніпуляції із забору ооцитів, трансферу ембріона), чи особливості відповіді ендометрію на них у пацієнтки зі скомпрометованою репродуктивною системою [18].

Оскільки ще остаточно не з'ясовані основні аспекти впливу використання ЕКЗ на частоту розвитку конкретних акушерських ускладнень у пацієнток, то не дивно, що використання донорських ооцитів із розвитком вагітності алогенним плодом має ще більше білих плям порівняно з іншими більш «давніми» методиками ДРТ.

Історія практичного використання цього напрямку ДРТ розпочалася в першій половині 80-х років ХХ століття, однак майже одразу саме вивчення цього методу ДРТ почали розглядати як можливість прояснити біологічні взаємодії між зародком, ендометрієм та гормональним статусом пацієнтки, оскільки йшлося про певну механічну розрізненість цих ланок за умов використання чужорідних ооцитів, що зазнавали селекції перед забезпеченням імплантації зародка [51].

**Мета** дослідження — проаналізувати дані щодо акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом, а також фактори, здатні впливати на них.

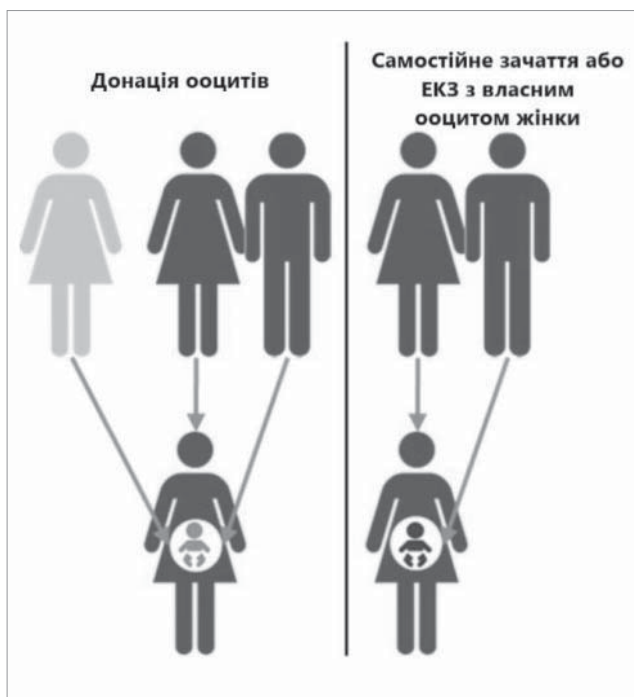
Слід зазначити, що використання яйцеклітин донора передбачається у двох досить відмінних системах методів ДРТ. Передусім власне донацію ооцитів пропонували і зараз активно використовують для пацієнток, у яких неможливо отримати власні ооцити належної якості. Досить різномісна група жінок включає тих, які мають генетичні аномалії, що викликають порушення розвитку гонад і/або обумовлюють пе-

редчасне виснаження яєчників; пацієнток, що зазнали травматичного впливу на тканини яєчників ятрогенного генезу (хіміо-, радіотерапія, операції на придатках) [14]. До іншої групи належать пацієнтки, які беруть участь у програмах сурогатного материнства та зазвичай не мають в анамнезі захворювань репродуктивної сфери. Крім того, ретельне спостереження напередодні включення до програми сурогатного материнства унеможлиблює залучення жінок із тяжкою екстрагенітальною патологією, а також вікових пацієнток [44].

Отже, в означених випадках є чіткі передумови вважати, що використання донорських гамет дає змогу оминати певні важливі патофізіологічні боки на шляху до успішного материнства. Однак постають нові проблеми, вирішенням яких займаються науковці від самого початку використання донації ооцитів. Вважається, що успіх програм із використанням донорських яйцеклітин визначається двома такими факторами: рецептивною здатністю ендометрію та синхронізованістю розвитку ембріона та ендометрію. Зокрема, на вирішення кожної з цих проблем спрямовані чисельні дослідження, які дали змогу встановити час існування імплантаційного вікна — періоду, протягом якого ендометрій здатний забезпечити імплантацію зародка. Для цього, зокрема, порівнювалися часові інтервали між лаважем вмісту порожнини матки донора ооцитів (за попередньої інсемінації спермою батька дитини) та трансфером ембріона в порожнину матки реципієнта і визначався найоптимальніший з них [36].

Отож, варто було б очікувати від програм донації ооцитів аналогічних успіхів щодо показників настання вагітності, як і при програмах ЕКЗ із використанням власних ооцитів. Однак відомо, що показники «успішності» означених програм різняться між собою. Для з'ясування цих відмінностей доцільно розглянути додаткові перешкоди, що постають у разі використання донорських ооцитів.

**Біологічні передумови ускладненого перебігу вагітності алогенним плодом.** Відомо, що механізми імунного захисту відіграють ключову роль у становленні вагітності як такої. Рецептивність ендометрію прямо впливає з балансу імунних клітин та речовин, які останні продукують, у цьому середовищі [5]. Проста схема, зображена на рисунку, показує те, що за використання донорського ооцита плід є цілком алогенним, на противагу вагітності, що настала при задіянні ооцита власне матері



**Рис.** Схема формування повністю алогенного плода в разі використання ооцитів донора [56]

(у такому разі плід зазвичай називають семіалогенним) [56].

Очікувано, що вагітність, яка настала з використанням донорського ооцита, вимагатиме від організму жінки посиленого задіяння різноманітних механізмів толерування генетично чужорідного матеріалу, їх «видозмінене» функціонування [56].

Адже, як відомо, через рясний контакт клітин трофобласту з кров'ю матері, неможливо заперечувати контакт імунної системи матері з чужорідним антигенним матеріалом [57]. Окрім того, один із нових методів пренатальної діагностики — Noninvasive prenatal testing (NIPT) — бере за основу встановлене положення про те, що клітини плода циркулюють у достатній для цього кількості у кровотоку матері [9]. Тому залишається актуальним і не до кінця вивченим питання щодо механізмів, які забезпечують «мовчання» імунної системи матері відносно чужорідного антигенного матеріалу. У програмах ДРТ з використанням донації ооцитів доцільно було б розуміти, яке значення має відсутність спорідненості між генетичним матеріалом зародка та організму жінки, що виношує, на спроможність цих механізмів. Для цього варто роз'яснити основні елементи вирішення «імунного» питання за умов вагітності, яка настала в результаті запліднення власного ооцита жінки. Відомо, що основна маса клітин трофобласту не містить антигенних детермінант, які могли б бути розпізнані імунною системою матері. Власне, існують підтверджені відомості щодо того, що на клітинній поверхні синцитіотрофобласту не представлені молекули головного комплексу гістосумісності I типу (МНС I, у людини — Human Leukocyte Antigen I, HLA I), зокрема, субтипів HLA-A та HLA-B, які могли б бути розпізнані імунокомпетентними клітинами та бути «атакованими» ними через це. Своєю чергою, позаворсинчастий трофобласт, здатний проникати до децидуальної тканини та заміщати клітини ендотелію спіральних артерій, характеризується високим рівнем експресії інших субтипів — HLA-C, HLA-E та HLA-G [43]. Останній, на відміну від решти, характеризується низьким поліморфізмом генів, що кодують його. Тому вважається, що за структурою HLA-G є майже одним і тим же в майже всіх індивідів [41]. Функція протеїну досить різноманітна. Вважається, що HLA-G здійснює взаємодію з рядом імунокомпетентних клітин, до яких можна віднести Т-регуляторні клітини, цитотоксичні Т-клітини, NK-клітини.

Також висвітлюється роль HLA-G і в забезпеченні ангиогенезу та міграції клітин. При цьому слід зазначити, що вже досить давно обговорюється здатність HLA-G програмувати розвиток відповідних клітин із формуванням імуносупресивних фенотипів [48]. Окрім того, відомо, що сам ембріон здатний продукувати розчинний HLA-G (sHLA-G), який відіграє важливу роль у становленні імунотолерантності в системі «мати—плід». Установлено, що рівень цього білка в сироватці крові є суттєво вищим у вагітних жінок порівняно з невагітними, однак суттєво нижчим у вагітних жінок із прееклампсією порівняно з вагітними без відповідних розладів. Тому висувається припущення щодо можливої його ролі в патогенезі прееклампсії [63].

Також існують дані щодо частоти виявлення того чи іншого варіанту поліморфних генів (попри незначну вираженість, поліморфізм все ж описаний) і розвитку гіпертензивних розладів вагітності в пацієток [59]. Зокрема, результати одного з досліджень засвідчують роль наявності алелі HLA-G G\*01:06 у генетичному матеріалі батька в розвитку прееклампсії в повторно вагітних, у генетичному матеріалі яких немає цієї алелі [54]. Інший підтип HLA I — HLA-C, що експресується позаворсинчастим трофобластом, чинить вплив на функціонування NK-клітин, або натуральних кілерів. Відомо, що популяція NK-клітин у матці, так звані uNK-клітини, вважається окремою лінією (генерацією) цього типу імунокомпетентних клітин (при цьому висувається припущення про їх «відокремлення» за рахунок впливу специфічного середовища на розвиток цих клітин). Їхня роль очікувано полягає в регуляції проникнення трофобласту до ендотелію спіральних артерій і відповідно їхньої структурної та функціональної перебудови, стимуляції ангиогенезу в цілому [26,63]. При цьому слід зазначити, що на NK-клітинах містяться специфічні рецептори — Killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIR), що належать до інгібуючих рецепторів природних кілерів, лігандом до яких і є HLA-C. Власне, маткові NK-клітини експресують KIR, специфічні до алотипів HLA-C конкретної особи, більшою мірою порівняно з натуральними кілерами в загальному кровотоку. Очевидно, що жінка може володіти рецепторами до ймовірних майбутніх батьківських алотипів HLA-C, яких вона сама не має. І навпаки, у плода може не вистачати лігандів HLA-C, наявних у матері.

Фактори ризику розвитку преєклампсії відповідно до групи ризику [1]

Таблиця

Рівень ризику	Фактори ризику
Високий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• преєклампсія в анамнезі</li> <li>• багатоплідна вагітність</li> <li>• хронічна артеріальна гіпертензія</li> <li>• цукровий діабет I або II типу</li> <li>• захворювання нирок</li> <li>• аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром)</li> </ul>
Помірний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• відсутність пологів в анамнезі</li> <li>• ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) &gt;30 кг/м<sup>2</sup>)</li> <li>• преєклампсія в близьких родичок (мати або сестра)</li> <li>• соціодемографічні фактори (належність до афроамериканців, низький соціально-економічний статус)</li> <li>• вік &gt;35 років</li> <li>• окремі дані акушерського анамнезу (мала маса дитини при народженні, малий для гестаційного віку плід при попередній вагітності, несприятливі наслідки попередньої вагітності, тривалий (&gt; 10 років) інтервал між вагітностями)</li> </ul>
Низький	<ul style="list-style-type: none"> <li>• попередня вагітність без ускладнень із терміновими пологам</li> </ul>

Домінуючий вплив HLA-C на розпізнавання натуральних кілерів і велика кількість НК-клітин у місці імплантації вказують на те, що взаємодія, опосередкована HLA-C, у системі «материнська НК-клітина — трофобласт» заслуговує на особливу увагу [26].

Отож, функціонування маткових НК-клітин під час вагітності обумовлене впливом комбінації двох наборів поліморфних генів. Невідповідність плодового HLA-C-епітопу материнському KIR-генотипу може призвести до ранніх втрат вагітності та акушерських ускладнень, зокрема преєклампсії [25,55]. Як аргумент на користь цієї гіпотези можна навести дані аналізу 75 одноплідних вагітностей у програмі донації ооцитів. Ці вагітності перебігали без ускладнень та завершилися народженням живої дитини, виявлено високий ступінь збігу відповідних алелів HLA-C між матір'ю та плодом. Обговорюється також імовірно вища частота виявлення несприятливих комбінацій алелів генів KIR та HLA-C, які асоціюються з несприятливими акушерськими наслідками, у програмах із використанням ооцитів донора [31].

Усе це справедливо свідчить на користь твердження, що вагітність з алогенним плодом потенційно здатна викликати аномальну імунну реакцію на тканини зародка, яка може призводити до розвитку гіпертензивних розладів під час самої вагітності. Як підтвердження означених патофізіологічних механізмів є ознаки імунної альтерації тканин плаценти, зокрема, відкладення фібрину, ознаки хронічного вілліту та хронічного децидуїту, дифузного хронічного інтервілліту, що морфологічно нагадує реакцію «трансплантат проти господаря» після пересад-

ки солідних органів [60]. Одне з досліджень показало високу частоту виявлення атерозу стінок судин базальної децидуальної оболонки пацієнток із преєклампсією, в яких встановлено комбінацію алелів генів KIR-B від матері та HLA-C2 у плода [27].

Отож, очевидно, що необхідні нові дослідження для з'ясування ролі збігу за алелями генів, що кодують білки HLA-системи в організмі матері та плода, у розвитку ускладнень перебігу вагітності.

**Акушерські ускладнення у вагітних з алогенним плодом.** За вищенаведеними даними, що повна алогенність плода, на противагу семіалогенності за умов запліднення материнської яйцеклітини, накладає певний відбиток на механізми розвитку цих станів та особливості їх маніфестації. Встановлено, що у вагітних, включених до програми донації ооцитів, вищою є частота виявлення як ранніх, так і пізніх ускладнень вагітності [5]. Хоча існують дослідження, які свідчать, що використання донорських ооцитів за рахунок їх кращої якості дає змогу досягнути кращих показників настання вагітності та живонароджень порівняно з циклами з використанням власних ооцитів жінки [42].

Водночас давно відомо, що ДРТ є самостійним фактором ризику ряду акушерських ускладнень [45,58]. Тому складно диференціювати вплив передіснуючих коморбідних станів, тривалого лікування непліддя, процедури ДРТ та власне алогенності плода на частоту розвитку таких патологічних станів.

Слід зазначити, що на частоту виявлення акушерських ускладнень у вагітних з алоген-

ним плодом може мати вплив те, що пацієнтки, які звернулися до донації ооцитів, часто мають самостійні, незалежні від процедур ДРТ фактори ризику розвитку таких патологічних станів. Зокрема, в таблиці наведено фактори ризику розвитку прееклампсії [1].

Як видно, до групи помірного ризику належать жінки віком від 35 років. Власне, пацієнтки цієї вікової категорії найчастіше звертаються до програм донації ооцитів. В одному з досліджень зазначено, що пацієнтки, для лікування яких застосовували методики ДРТ з донацією ооцитів, були достовірно старшими порівняно з такими, які проходили протоколи ЕКЗ з власними ооцитами ( $P < 0,0001$ ), вищою серед них була частка пацієнток із хронічною артеріальною гіпертензією (порівняно з жінками з груп ЕКЗ із власними ооцитами та спонтанних вагітностей —  $P = 0,0090$ ) [46]. Цілком зрозумілими з огляду на вищезазначене є чисельні повідомлення дослідників про те, що в пацієнток, плід яких є повністю алогенним, достовірно вища частота виявлення гіпертензивних розладів вагітності. Слід зазначити, що дослідники порівнюють когорту пацієнток з алогенним плодом не лише з жінками, вагітність у яких настала спонтанно, але й з іншими пацієнтками, що проходили процедуру ЕКЗ з використанням власних ооцитів. Так, наприклад, систематичний огляд та метааналіз даних досліджень, зібраних за період 1994–2015 рр., показує, що частота виникнення прееклампсії в пацієнток з алогенним плодом утричі вища порівняно з жінками, ЕКЗ у яких проведено з використанням їхніх власних аутологічних ооцитів [7].

У ході вивчення акушерських ускладнень під час вагітності з алогенним плодом широко вивчалися перинатальні наслідки. Зокрема, автори зазначають, що новонароджені в результаті програм донації ооцитів перебувають у групі підвищеного ризику щодо низької маси тіла при народженні ( $< 2500$  г) ( $RR: 1,18$ ,  $95\% CI: 1,14–1,22$ ,  $P < 0,00001$ ), дуже низької маси тіла при народженні ( $< 1500$  г) ( $RR: 1,24$ ,  $CI: 1,15–1,35$ ,  $P < 0,00001$ ). Власне, частота передчасних пологів також є достовірно вищою ( $RR: 1,26$ ,  $CI: 1,23–1,30$ ,  $P < 0,00001$ ) порівняно з вагітностями в циклах ЕКЗ з власними ооцитами пацієнток [2].

Підтверджують ці дані і результати іншого систематичного огляду та метааналізу: автори відмічають підвищений ризик передчасних пологів у групі пацієнток ДРТ з використанням донорських ооцитів порівняно з жінка-

ми, у яких ЕКЗ здійснене з використанням власних ооцитів (відношення шансів (OR):  $1,45$ ,  $95\% CI: 1,20–1,77$ ). За умов прийняття ризику передчасних пологів у циклах ЕКЗ з аутологічними ооцитами за  $9\%$ , у випадках донації ооцитів цей показник сягатиме від  $10,8\%$  до  $15,9\%$ . Ризик народження дітей з низькою масою тіла є вищим серед пацієнток, у ході ЕКЗ у яких використано донорські ооцити, порівняно з пацієнтками, у яких використано аутологічні ооцити (OR:  $1,34$ ,  $95\% CI: 1,12–1,60$ ). Якщо прийняти ризик народження дітей з низькою масою тіла в циклах ЕКЗ з аутологічними ооцитами за  $9\%$ , то в разі донації ооцитів цей показник сягатиме від  $10,1\%$  до  $14,4\%$ . Зазначено також і про підвищений ризик ранніх передчасних пологів (OR:  $2,14$ ,  $95\% CI: 1,40–3,25$ ) та дуже низької маси тіла новонароджених (OR:  $1,51$ ,  $95\% CI: 1,17–1,95$ ) у пацієнток із донорськими ооцитами порівняно з жінками, в яких у ЕКЗ використано власні ооцити [33].

Дослідження, проведене у Флоренції із залученням  $25\,851$  вагітної, також показало вищу частоту передчасних пологів і народження дітей з низькою масою тіла в програмі донації ооцитів порівняно зі спонтанними вагітностями (стандартизовані OR становили відповідно  $2,4$  ( $95\% CI: 1,59–3,54$ ) та  $1,8$  ( $95\% CI: 1,16–2,76$ ) [46]. Поряд з тим, одне з досліджень із залученням  $78$  вагітних з алогенним плодом та  $112$  вагітних з ЕКЗ з використанням власних ооцитів, показало відсутність статистично значущої різниці щодо перинатальних наслідків між даними групами пацієнток [62].

Слід додати, що в одному з метааналізів наведено дані щодо стандартизації показників передчасних пологів за частотою розвитку прееклампсії, оскільки остання очікувано обумовлює значну частку втручань для передчасного розродження. У такому разі статистично значущої різниці між частотою передчасних пологів у групі вагітних з алогенним плодом та вагітних з ЕКЗ з використанням власних ооцитів не виявлено [39].

Також проведено аналіз показників шкали Апгар на  $1$  та  $5$ -й хвилині після народження. Наприклад, у дослідженні 2008 року, зокрема, існують дані про відсутність статистично значущої різниці в показниках на  $1$  і  $5$ -й хвилині у порівнянні між пацієнтками з алогенним плодом від  $38$  років та жінками тієї ж вікової категорії, які проходили процедуру ЕКЗ з власними ооцитами [30]. Більш нове дослідження, проведене у Швеції, також свідчить про на-

явність різниці в частоті виявлення показника Апгар менше 7 балів на 5-й хвилині після народження між новонародженими від матерів, що пройшли ЕКЗ з донацією ооцитів, і тими, що народилися в результаті спонтанної вагітності (OR: 10,57, 95% CI: 1,21–92,20). Однак статистична значущість не підтверджена після стандартизації показників за гестаційним віком новонароджених, що свідчить про вирішальний вплив недоношеності на цей показник [19]. Стосовно такого ускладнення, як гестаційний діабет, дані низької якості свідчать на користь достовірно більшої частоти виявлення цієї патології у вагітних із донорським ооцитом та і тих, що пройшли ЕКЗ з власним ооцитом. Однак при порівнянні вже суто циклів із замороженою ооцитів статистично значущої різниці не виявлено [39].

У дослідженнях останніх років наведено дані щодо частоти виявлення таких патологічних станів, як передлежання плаценти і передчасне відшарування плаценти. Зазначено, що після стандартизації показників у групах порівняння — ЕКЗ з донацією ооцитів — ЕКЗ з власними ооцитами — спонтанна вагітність — достовірної різниці в частоті виникнення таких станів не виявлено [40]. Аналогічно дослідження 2019 року із залученням 69 084 випадків вагітностей, що завершилися пологамі, серед яких 262 настали за умов ЕКЗ з донацією ооцитів, спостерігалася вища частота виявлення передчасного відшарування плаценти серед останніх, яка, однак, не була статистично значущою [37]. Активно вивчається питання впливу повністю алогенного плода на частоту розвитку післяпологової кровотечі. Зокрема, за даними деяких дослідників, донація ооцитів визнається як самостійний фактор ризику післяпологової кровотечі з об'ємом крововтрати понад 500 мл. Ризик виникнення цього стану у 3,5 разу вищий порівняно з пологамі при вагітності в результаті ЕКЗ із власними ооцитами жінки [50]. Також одне з досліджень показало високу частку зареєстрованих післяпологових кровотеч з об'ємом крововтрати понад 1 л, причому слід зазначити, що когорта пацієнток, залучена до дослідження, характеризувалася показниками, що свідчать на користь мінімізації будь-яких інших незалежних факторів ризику післяпологової кровотечі [47].

З огляду на вищезазначене зрозумілими є дані щодо вищої частоти виникнення потреби в гемотрансфузії в пацієнток із повністю алогенним плодом після вагінальних пологів

(як у циклах із трансфером свіжих, так і попередньо вітрифікованих ембріонів) та після кесаревого розтину (у циклах із трансфером свіжих ембріонів) [32]. Щодо кесаревого розтину, то існуючі дані низького рівня доказовості свідчать про вищу частоту цього методу розродження при вагітності з алогенним плодом порівняно з групою пацієнток з ЕКЗ з власним ооцитами з рівнем OR 2,28 (95% CI: 2,14–2,42; I<sup>2</sup> = 23%) [39].

На жаль, дизайн багатьох досліджень не дає змоги диференціювати вплив вікового фактора, власне ДРТ, коморбідних станів на конкретні параметри частоти розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, що породжує потребу у проведенні подальших досліджень цього питання. Особливо цікавим є вивчення частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, залучених до програм сурогатного (замінного) материнства. Зокрема, на думку ряду вчених, за рахунок ретельного відбору кандидаток на підставі даних обширного клініко-лабораторного обстеження, у таких випадках слід очікувати порівняно низьких показників даних ускладнень [61]. Щодо фактичних даних, то їх суттєво менше у зв'язку із заборонаю даного виду ДРТ на законодавчому рівні в багатьох країнах світу. Вважається, що ця опція є недоступною для понад третини популяції планети [28].

Однак встановлено, що для сурогатних матерів аналогічно з іншими вагітними з алогенним плодом реєструють високу частоту виявлення акушерських та перинатальних ускладнень. Систематичний огляд, що містив сумарний аналіз 284 випадків вагітності та пологів, постулював, що частота виявлення гіпертензивних розладів під час вагітності була порівнюваною з такою у випадках зі звичайним ЕКЗ. При цьому зазначено, що вона є меншою порівняно з вагітностями в програмі донації ооцитів. Гіпертензивні розлади фіксувалися у 3,2–10% випадків, а встановлені діагнози передлежання плаценти / передчасного відшарування плаценти — у 1,1–7,9% [15]. Вивчення перинатальних наслідків застосування програм сурогатного материнства також характеризується досить суперечливими даними. Загальний висновок, зроблений вченими, полягає в порівнюваному рівні частоти передчасних пологів у сурогатних матерів відносно пацієнток, у яких виконувалося ЕКЗ з власними ооцитами. Однак автори зазначають, що доказові дані є низької якості. Також низької якості вважаються дані, отримані щодо порівняння частки народжень дітей з низькою

масою тіла: від 0% до 11,1% серед новонароджених у сурогатних матерів, від 13,6% до 14,0% для пацієнток з ЕКЗ з власними ооцитами та в 14% для пацієнток із донатою ооцитів [53].

Слід зазначити, що переважна більшість названих вище досліджень описує результати серед одноплідних вагітностей з алогенним плодом. Поряд з тим, висока частота багатоплідної вагітностей серед усіх пацієнтів, які беруть участь у програмах ДРТ, є одним із факторів, що можуть обумовлювати значну частоту акушерських та перинатальних ускладнень [6]. Адже відомо, що багатоплідна вагітність є самостійним фактором ризику ряду патологічних станів, зокрема, прееклампсії (табл.). Водночас окремі групи вчених робили спроби порівняти частоту розвитку цих станів серед жінок з алогенним плодом при одноплідній вагітності та при багатоплідній вагітності. Зокрема, дослідники відзначають, що серед пацієнток із багатоплідною вагітністю алогенними плодами (ДРТ з донатою ооцитів) порівняно з одноплідною вагітністю алогенним плодом спостерігалася вища частота захворюваності на прееклампсію (24,8% та 8% відповідно), передчасного розриву плодових оболонок (9,7% та 1,8% відповідно), передчасних пологів (54,9% та 10,2% відповідно) та кесаревого розтину (81,4% та 64% відповідно) ( $p < 0,05$ ). Також вища частота виявлена і щодо показників низької маси тіла при народженні (61,1% та 8,2% відповідно), частоти госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії новонароджених (15,2% та 4,7% відповідно) і перинатальної смертності (13,5% та 0% відповідно) ( $p < 0,05$ ) [13].

**Психологічні аспекти вагітності з алогенним плодом.** В умовах сьогодення лікарі дедалі частіше звертають увагу на психологічний стан пацієнтів та його вплив на перебіг захворювання і ефективність лікувальних заходів. Попри широке поле для маніпуляцій, конкретний вплив психологічного стану на перебіг вагітності засвідчено рядом досліджень [49]. Окрім того, вчені також відзначають потенційний вплив психологічного статусу на ефективність використання ДРТ [20,22]. Існують дані щодо зниження ефективності ЕКЗ під впливом стресового фактора, тому його генез та можливості корекції потребують ретельного вивчення [35]. Слід зазначити, що психологічний стан пацієнтів напередодні початку лікування в програмі ДРТ зазнає суттєвого впливу передуючого лікування непліддя і ряду коморбідних станів. Стрес від неможливості зачати дитину

порівнюють із таким від втрати близької людини [38]. При цьому науковці повідомляють, що безпосередньо перед стартом протоколу ЕКЗ показники психологічного статусу, що характеризують рівень тривожності, самооцінки, задоволення життям та шкали депресії, близькі до нормативних, що може бути пов'язане з високими очікуваннями від застосування ДРТ та раціоналізацією парю свого вибору [17].

З іншого боку, достовірно відомо, що перебіг вагітності у програмах ЕКЗ пов'язаний із підвищеною тривожністю пацієнток [34]. Додатковий внесок у погіршення психологічного статусу може мати загострення міжособистісних конфліктів у парі, оскільки максимальна концентрація майбутніх батьків на лікуванні негативно впливає на емоційний баланс у стосунках, у тому числі за рахунок погіршення сексуального аспекту [52]. Також часто пара не отримує належної підтримки від соціального середовища, яке може засуджувати використання ДРТ [11]. Посилення почуття тривожності жінки обумовлене і почуттям провини перед рідними через неможливість самостійно завагітніти та народити дитину [34]. При цьому слід зазначити, що будь-яка вагітність передбачає виклики для психіки жінки, такі як власне прийняття вагітності, зокрема, зміна форм тіла та очікувана втрата незалежності [24].

У цілому самі пацієнтки схильні характеризувати процес лікування в рамках програм ДРТ як помірно стресовий або дуже стресовий. Поряд з тим, повідомляється про нижчу частоту виявлення депресії та погіршення самооцінки в пацієнток, задіяних у протоколах ЕКЗ [21].

Отже, питання змін психологічного статусу цих пацієнток та впливу його на перебіг вагітності та пологів є не до кінця вирішеним. Щодо пацієнток з алогенним плодом кількість виконаних досліджень є суттєво меншою порівняно з наявними даними щодо усіх випадків ЕКЗ. Потребу в диференційному вивченні питання обумовлює передусім усвідомлена власне жінкою генетична чужорідність плода, і до описаного вище відчуття провини за неможливість самостійно завагітніти додається відчуття неповноцінності щодо неможливості мати генетичних нащадків. Також до відмінностей цієї категорії пацієнток варто віднести значний вік жінок, до того ж часто — наявність екстрагенітальної патології, а також порушення продукції гормонів у силу органічного або функціонального ураження тканини яєчників, що і в значній частині випадків є причиною звер-

нення до донації ооцитів та здатне впливати на психологічний стан жінки. Особливості пізнього материнства мають тривалу історію вивчення, і серед особливостей, що відмічають вчені, — підвищена дратівливість таких пацієнток. Вона, на думку дослідників, може чинити потенційний вплив і на регуляцію артеріального тиску в цих жінок [10].

Водночас існує ряд досліджень, у яких зафіксовано низький рівень депресії та тривожності в жінок, що завагітніли в результаті ЕКЗ з донорськими ооцитами [8]. На думку вчених, це пов'язано з високою мотивацією пацієнток пережити вагітність, народити дитину без чіткої прив'язки до генетичної спорідненості нащадка [3,4]. Щодо сурогатних матерів, то існуючі дані також свідчать про відсутність у них суттєвих психологічних відхилень при здійсненні анкетування, однак відзначається, що ці пацієнтки схильні до максимально позитивізуючої презентації себе в опитувальниках [29].

Слід зазначити, що саме психосоціальні проблеми займають значну частку абсолютних та відносних протипоказань до залучення жінки до програми сурогатного материнства [44]. Комітет із питань етики репродукції людини та жіночого здоров'я при Міжнародній федерації гінекологів і акушерів (FIGO) висловлює занепокоєння щодо можливих проявів негативних психологічних реакцій у післяпологовому періоді в жінки — гестаційного кур'єра у відповідь на потребу відмовитися від дитини, до якої виникла прив'язаність під час вагітності [12]. За аналогією до стану вивченості акушерських та перинатальних ускладнень у сурогатних матерів, психологічний статус та його вплив на перебіг вагітності таких жінок залишається нез'ясованим. Ще менше відомо про можливість корекції психологічного статусу у вагітних з алогенним плодом, оскільки робота з перинатальним психологом не практикується достатньо широко. Наприклад, навіть представники медичної спільноти США визнають існування ряду проблем у залученні фахівців із питань психологічного здоров'я до програм сурогатного материнства, яка раніше зводилася до виявлення абсолютних і відносних показань для участі жінок в якості сурогатних матерів. Однак положення Американської спільноти репродуктивної медицини закликають лікарів наполегливо рекомендувати консультування фахівцями у сфері психічного здоров'я в рамках програм донації ооцитів та сурогатного материнства [44].

Однак методи психологічної корекції активно вивчалися ще наприкінці ХХ століття, включаючи такі: психодинамічна терапія, техніки релаксації, стрес-менеджменту, когнітивно-біхевіоральна терапія, сімейна терапія, кризове консультування, групи самопомогі [23]. Очевидно, що, зважаючи на ускладнений перебіг вагітності з алогенним плодом та потенційно значний вплив психологічних факторів, робота перинатального психолога з такими пацієнтками має бути у фокусі майбутніх наукових досліджень.

## Висновки

Під час аналізу літератури з питань дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у вагітних з алогенним плодом встановлено, що фактор відсутності генетичного споріднення плода з матір'ю здатний викликати напруження або зрив механізмів імунотолерантності, який може призводити як до втрат вагітності, так і розвитку гестаційних гіпертензивних розладів. Існують докази щодо статистично значущих відмінностей і серед інших акушерських та перинатальних ускладнень, як-от: зростання частоти передчасних пологів, низької маси тіла дитини при народженні, гестаційного діабету, післяпологових кровотеч, розроджень шляхом кесаревого розтину, потреби в гемотрансфузії в післяпологовому / післяопераційному періодах. Слід зазначити, що недостатньо даних для диференційної оцінки впливу власне генетичної чужорідності, вікового критерію та передіснюючих коморбідних станів, зокрема, у пацієнток, які проходять лікування безплідності в рамках програм ЕКЗ із залученням донорських ооцитів, а також порівняно вищої частоти багатоплідної вагітності при ДРТ.

Суперечливими є дані щодо частоти розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у сурогатних матерів, які, попри ретельну оцінку стану здоров'я до залучення до програми сурогатного материнства, все ж характеризуються порівнюваною частотою ускладнень, типових для перебігу вагітності в результаті ЕКЗ.

Подальшого вивчення потребує аспект психологічного статусу пацієнток з алогенним плодом, оскільки багато з них досить гостро сприймають як факт генетичної чужорідності плода, так і часто неефективне лікування безплідності раніше (стосовно пацієнток, у яких застосовані донорські ооцити). Оскільки лікування з використанням методів ДРТ часто вимагає від клініциста та пацієнта готовності до ухвалення непростих рі-

шень, особливо доцільною постає робота з перинатальним психологом не лише в рамках оцінки готовності пацієнток до участі в лікуванні, але й щодо поточної корекції порушень психологічно-

го статусу та профілактики довготривалих наслідків для життя і здоров'я жінок.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. (2018). *Obstetrics and gynecology*. 132 (1): e44–e52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708.
2. Adams DH, Clark RA, Davies MJ et al. (2016). A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation. *Journal of developmental origins of health and disease*. 7 (3): 257–272. doi: 10.1017/S2040174415007898.
3. Applegarth L, Goldberg NC, Cholst I et al. (1995). Families created through ovum donation: a preliminary investigation of obstetrical outcome and psychosocial adjustment. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 12 (9): 574–580. doi: 10.1007/BF02212577.
4. Bartlett JA. (1991). Psychiatric issues in non-anonymous oocyte donation. Motivations and expectations of women donors and recipients. *Psychosomatics*. 32 (4): 433–437. doi: 10.1016/S0033-3182(91)72047-1.
5. Berntsen S, Larsen EC, la Cour Freiesleben N et al. (2021). Pregnancy outcomes following oocyte donation. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*. 70: 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.008>.
6. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB et al. (2019). The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Human reproduction update*. 25 (2): 137–158. doi: 10.1093/humupd/dmz001.
7. Blázquez A, García D, Rodríguez A et al. (2016). Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 33 (7): 855–863. doi: 10.1007/s10815-016-0701-9.
8. Bracewell-Milnes T, Saso S, Bora S et al. (2016). Investigating psychosocial attitudes, motivations and experiences of oocyte donors, recipients and egg sharers: a systematic review. *Human reproduction update*. 22 (4): 450–465. doi: 10.1093/humupd/dmw006.
9. Brady P, Brison N, Van Den Bogaert K et al. (2016). Clinical implementation of NIPT — technical and biological challenges. *Clinical genetics*. 89 (5): 523–530. doi: 10.1111/cge.12598.
10. Carolan M. (2003). Late motherhood: the experience of parturition for first time mothers aged over 35 years. *Australian journal of midwifery: professional journal of the Australian College of Midwives Incorporated*. 16 (2): 17–20. doi: 10.1016/s1031-170x(03)80004-1.
11. Casale M, Carlqvist A. (2021). Is social support related to better mental health, treatment continuation and success rates among individuals undergoing in-vitro fertilization? Systematic review and meta-analysis protocol. *PloS one*. 16 (6): e0252492. doi: 10.1371/journal.pone.0252492.
12. Chervenak FA, McCullough LB. (2021). *Ethics and Professionalism Guidelines for Obstetrics and Gynecology*. London: International Federation of Gynecology and Obstetrics: 289.
13. Clua E, Meler E, Rodríguez D et al. (2016). Obstetric and perinatal complications in an oocyte donation programme. Is it time to limit the number of embryos to transfer?. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 32 (4): 267–271. doi: 10.3109/09513590.2015.1111330.
14. Coughlan C, Ledger W, Wang Q et al. (2014). Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive biomedicine online*. 28 (1): 14–38. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011.
15. Dar S, Lazer T, Swanson S et al. (2015). Assisted reproduction involving gestational surrogacy: an analysis of the medical, psychosocial and legal issues: experience from a large surrogacy program. *Human reproduction (Oxford, England)*. 30 (2): 345–352. doi: 10.1093/humrep/deu333.
16. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeenk J, Vidakovic S, Goossens V & European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). (2020). ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Human reproduction open*. 1: hoz038. doi: 10.1093/hropen/hoz038.
17. Edelmann RJ, Connolly KJ. (2000). Gender differences in response to infertility and infertility investigations: Real or illusory. *British Journal of Health Psychology*. 5 (4): 365–375.
18. Eichelberger KY. (2019). The association between assisted reproduction technology (ART) and abnormal placentation. *BJOG*. 126 (2): 219. doi: 10.1111/1471-0528.15262.
19. Elenis E, Sydsjö G, Skalkidou A et al. (2016). Neonatal outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a cohort study in Sweden. *BMC pediatrics*. 16 (1): 170. doi: 10.1186/s12887-016-0708-5.
20. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG et al. (2015). Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 5 (1): e006592. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006592.
21. Gameiro S, Boivin J, Dancet E et al. (2015). ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction — a guide for fertility staff. *Human reproduction (Oxford, England)*. 30 (11): 2476–2485. doi: 10.1093/humrep/dev177.
22. Geisler M, Meaney S, Waterstone J et al. (2020). Stress and the impact on the outcome of medically assisted reproduction. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 248: 187–192. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.03.006.
23. Greenfield DA. (1997). Does psychological support and counseling reduce the stress experienced by couples involved in assisted reproductive technology? *Journal of assisted reproduction and genetics*. 14 (4): 186–188. doi: 10.1007/BF02766107.
24. Hammarberg K, Fisher JRW, Wynter K. (2008). Psychological and social aspects of pregnancy, childbirth and early parenting after assisted conception: a systematic review. *Hum. Reprod. Update*. 14 (5): 395–414. doi: 10.1093/humupd/dmn030.
25. Hiby SE, Regan L, Lo W et al. (2008). Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Human reproduction (Oxford, England)*. 23 (4): 972–976. doi: 10.1093/humrep/den011.
26. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM et al. (2004). Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *The Journal of experimental medicine*. 200 (8): 957–965. doi: 10.1084/jem.20041214.
27. Johnsen GM, Størvold GL, Drabbels J et al. (2018). The combination of maternal KIR-B and fetal HLA-C2 is associated with decidua basalis acute atherosclerosis in pregnancies with preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 129: 23–29. doi: 10.1016/j.jri.2018.07.005.
28. Jones BP, Ranaei-Zamani N, Vali S et al. (2021). Options for acquiring motherhood in absolute uterine factor infertility; adoption, surrogacy and uterine transplantation. *The obstetrician & gynaecologist: the journal for continuing professional development from the Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. 23 (2): 138–147. doi: 10.1111/tog.12729.
29. Klock SC, Covington SN. (2015). Results of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 among gestational surrogacy candidates. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 130 (3): 257–260. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.03.030.
30. Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. (2008). Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertility and sterility*. 90 (1): 65–70. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.014.
31. Lashley LE, Haasnoot GW, Spruyt-Gerritse M et al. (2015). Selective advantage of HLA matching in successful uncomplicated oocyte donation pregnancies. *Journal of reproductive immunology*. 112: 29–33. doi: 10.1016/j.jri.2015.05.006.

32. Luke B, Brown MB, Wantman E et al. (2019). Risk of severe maternal morbidity by maternal fertility status: a US study in 8 states. *American journal of obstetrics and gynecology*. 220 (2): 195.e1–195.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.012.
33. Mascarenhas M, Sunkara SK, Antonisamy B et al. (2017). Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 218: 60–67. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.09.015.
34. Massarotti C, Gentile G, Ferreccio C et al. (2019). Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 35 (6): 485–489. doi: 10.1080/09513590.2018.1540575.
35. Meldrum DR. (2016). Lightening the burden of care in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 105 (5): 1144–1145. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.016.
36. Melnick AP, Rosenwaks Z. (2018). Oocyte donation: insights gleaned and future challenges. *Fertility and sterility*. 110 (6): 988–993. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.021.
37. Modest AM, Johnson KM, Karumanchi SA et al. (2019). Risk of ischemic placental disease is increased following in vitro fertilization with oocyte donation: a retrospective cohort study. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 36 (9): 1917–1926. doi: 10.1007/s10815-019-01545-3.
38. Monga M, Alexandrescu B, Katz SE et al. (2004). Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology*. 63 (1): 126–130. doi: 10.1016/j.urology.2003.09.015.
39. Moreno-Sepulveda J, Checa MA. (2019). Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 36 (10): 2017–2037. doi: 10.1007/s10815-019-01552-4.
40. Neidet S, Bergh C, Källén K et al. (2016). High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 95 (8): 879–886. doi: 10.1111/aogs.12904.
41. Nilsson LL, Djurisic S, Hviid TV. (2014). Controlling the Immunological Crosstalk during Conception and Pregnancy: HLA-G in Reproduction. *Frontiers in immunology*. 5: 198. doi: 10.3389/fimmu.2014.00198.
42. Osaikhuwuomwan JA, Aziken ME. (2021). Pregnancy in Older Women: Analysis of Outcomes in Pregnancies from Donor oocyte In-vitro Fertilization. *Journal of human reproductive sciences*. 14 (3): 300–306. doi: 10.4103/jhrs.jhrs\_209\_20.
43. Papúchová H, Meissner TB, Li Q et al. (2019). The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface. *Frontiers in immunology*. 10: 2730. doi: 10.3389/fimmu.2019.02730.
44. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. (2021). Guidance regarding gamete and embryo donation. *Fertility and sterility*. 115 (6): 1395–1410. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.045.
45. Qin J, Liu X, Sheng X et al. (2016). Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertility and sterility*. 105 (1): 73–85.e856. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007.
46. Rizzello F, Coccia ME, Fatini C et al. (2020). Comorbidities, risk factors and maternal/perinatal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Reproductive biomedicine online*. 41 (2): 309–315. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.020.
47. Rodriguez-Wallberg KA, Berger AS, Fagerberg A et al. (2019). Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 35 (4): 314–319. doi: 10.1080/09513590.2018.1528577.
48. Rouas-Freiss N, Moreau P, LeMauolt J et al. (2021). Role of the HLA-G immune checkpoint molecule in pregnancy. *Human Immunology*. 82 (5): 353–361. doi: 10.1016/j.humimm.2021.01.003.
49. San Lazaro Campillo I, Meaney S, Corcoran P et al. (2019). Risk factors for miscarriage among women attending an early pregnancy assessment unit (EPAU): a prospective cohort study. *Irish journal of medical science*. 188 (3): 903–912. doi: 10.1007/s11845-018-1955-2.
50. Shah A, Parisaei M, Garner J. (2019). Obstetric Complications of Donor Egg Conception Pregnancies. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 69 (5): 395–398. doi: 10.1007/s13224-019-01211-9.
51. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Tsioulou P et al. (2018). Risks in Surrogacy Considering the Embryo: From the Preimplantation to the Gestational and Neonatal Period. *BioMed research international*. 6287507. doi: 10.1155/2018/6287507.
52. Smith NK, Madeira J, Millard HR. (2015). Sexual function and fertility quality of life in women using in vitro fertilization. *The journal of sexual medicine*. 12 (4): 985–993. doi: 10.1111/jsm.12824.
53. Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Loft A et al. (2016). Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families—a systematic review. *Human reproduction update*. 22 (2): 260–276. doi: 10.1093/humupd/dmuv046.
54. Tan CY, Ho JF, Chong YS et al. (2008). Paternal contribution of HLA-G\*0106 significantly increases risk for preeclampsia in multigravid pregnancies. *Mol Hum Reprod*. 14 (5): 317–324. doi: 10.1093/molehr/gan013.
55. Tilburgs T, Scherjon SA, van der Mast BJ et al. (2009). Fetal-maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *Journal of Reproductive Immunology*. 82 (2): 148–157. doi: 10.1016/j.jri.2009.05.003.
56. Van Bentem K, Lashley E, Bos M et al. (2019). Relating the number of human leucocytes antigen mismatches to pregnancy complications in oocyte donation pregnancies: study protocol for a prospective multicentre cohort study (DONOR study). *BMJ open*. 9 (7): e027469. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027469.
57. Vercammen MJ, Verloes A, Van de Velde H et al. (2008). Accuracy of soluble human leukocyte antigen-G for predicting pregnancy among women undergoing infertility treatment: meta-analysis. *Human reproduction update*. 14 (3): 209–218. doi: 10.1093/humupd/dmn007.
58. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM et al. (2019). Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 126 (2): 209–218. doi: 10.1111/1471-0528.15227.
59. Wedenoja S, Yoshihara M, Teder H et al. (2020). Fetal HLA-G mediated immune tolerance and interferon response in preeclampsia. *Ebiomedicine*. 59: 102872. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102872.
60. Wilczyński JR. (2006). Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and pre-eclampsia — the same basic mechanism? *Human immunology*. 67 (7): 492–511. doi: 10.1016/j.humimm.2006.04.007.
61. Woo I, Hindoyan R, Landay M et al. (2017). Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertility and sterility*. 108 (6): 993–998. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.014.
62. Yadav V, Bakolia P, Malhotra N et al. (2018). Comparison of Obstetric Outcomes of Pregnancies after Donor-Oocyte In vitro Fertilization and Self-Oocyte In vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study. *Journal of human reproductive sciences*. 11 (4): 370–375. doi: 10.4103/jhrs.jhrs\_115\_17.
63. Yang X, Yang Y, Yuan Y et al. (2020). The Roles of Uterine Natural Killer (NK) Cells and KIR/HLA-C Combination in the Development of Preeclampsia: A Systematic Review. *BioMed research international*. 2020: 4808072. doi: 10.1155/2020/4808072.

## Відомості про авторів:

**Романенко Тамара Григорівна** — проф. каф. акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-7242-2494>.

**Єсип Наталія Володимирівна** — аспірант каф. акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1963-6493>.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2021 р.; прийнята до друку 07.03.2022 р.