

УДК 618.33-06:618.177-089.888.11-02:618.3/.7-06-036.7

Т.Г. Романенко, Н.В. Єсип

## Клініко-статистичний аналіз 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. 4(161): 32-42; doi 10.15574/HW.2022.161.32

**For citation:** Romanenko TG, Yesyp NV. (2022). Clinical and statistical analysis of obstetric and perinatal complications in pregnant women with an allogeneic fetus. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 32-42; doi 10.15574/HW.2022.161.32

Погіршення репродуктивного здоров'я жінок обумовлює зростання частоти звернень до програм донації ооцитів та сурогатного (замінного) материнства. Формування в таких випадках алогенного плода пов'язане зі змінним перебігом процесу імплантації та плацентації, що відображається в підвищеній частоті акушерських і перинатальних ускладнень. Вагомий вплив на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду має і психологічний статус цих пацієнток, що відрізняється від такого в жінок, які виношують власну дитину і/або проходили лікування безпліддя.

**Мета** — провести порівняльний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом та вагітних, залучених до програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) із власними ооцитами.

**Матеріали та методи.** Виконано клініко-статистичний аналіз медичної документації 200 пацієнток, розподілених на дві групи: I група — 150 вагітних, залучених до програм ЕКЗ з формуванням алогенного плода, II група (контрольна) — 50 вагітних, яким здійснювалося ЕКЗ з використанням власних ооцитів жінки.

**Результати.** Серед пацієнток з алогенним плодом реєструвалася достовірно нижча частка різних ускладнень соматичного та репродуктивного анамнезу. Рівні акушерських та перинатальних ускладнень були порівнюваними або вищими щодо контрольної групи, критерії статистичної достовірності різниці виконувалися щодо показників гестаційної анемії, яка частіше реєструвалася в основній групі. Частота розроджень шляхом операції кесаревого розтину була достовірно нижчою серед вагітних з алогенним плодом. Показник середньої маси новонародженого основної групи був достовірно нижчим порівняно з контролем.

**Висновки.** Попри достовірно нижчу частоту виявлення факторів, що обтяжують соматичний та репродуктивний анамнез, пацієнтки з алогенним плодом характеризуються порівнюваними або вищими показниками частоти акушерських і перинатальних ускладнень, що вказує на необхідність проведення подальших досліджень щодо потенційних причин цього явища, особливостей функціонування фетоплацентарного комплексу та впливу психологічного статусу пацієнток для поліпшення алгоритму прегравідарної підготовки та антенатального супроводу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, алогенний плід, донація ооцитів, сурогатне (замінне) материнство, акушерські ускладнення, перинатальні наслідки, фетоплацентарний комплекс.

## Clinical and statistical analysis of obstetric and perinatal complications in pregnant women with an allogeneic fetus

T.G. Romanenko, N.V. Yesyp

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Deterioration of women's reproductive health causes an increase in the general number of oocyte donation and surrogacy programs. The formation of an allogeneic fetus in such cases affects the course of implantation and placentation, which is reflected in the increased frequency of obstetric and perinatal complications. The psychological status of these patients also has a significant impact on the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period, which differs from that of women who are carrying their own child and/or have undergone infertility treatment.

**Purpose** — to perform a comparative clinical and statistical analysis of somatic and reproductive history, obstetric and perinatal complications in pregnant women with an allogeneic fetus and pregnant women who were involved in in vitro fertilization (IVF) programs with their own oocytes. Materials and methods. Clinical and statistical analysis of the medical records of 200 patients, who were divided into two groups, was performed: the Group I — 150 pregnant women who were involved in IVF programs with the formation of an allogeneic fetus; the Group II (control) — 50 pregnant women who underwent IVF using the woman's own oocytes.

**Results.** Among patients with an allogeneic fetus, a significantly lower number of various complications of somatic and reproductive anamnesis were recorded. The rates of obstetric and perinatal complications were comparable or higher as in the control group; the criteria for statistical significance of the difference were fulfilled for the indicators of gestational anemia, which was more often registered in the main group. The proportion of deliveries by caesarean section was significantly lower among pregnant women with an allogeneic fetus. The average weight of the newborn of the main group was significantly lower compared to the control.

**Conclusions.** Despite the significantly lower frequency of detection of factors aggravating somatic and reproductive anamnesis, patients with an allogeneic fetus are characterized by comparable or higher rates of obstetric and perinatal complications, which makes it necessary to provide further investigation of the potential causes of this phenomenon, the features of the functioning of the fetoplacental complex, and the influence of the psychological status of the patients in order to improve the algorithm of pregravid preparation and antenatal surveillance. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, allogeneous fetus, immune tolerance, oocyte donation, surrogacy, obstetric complications, perinatal outcomes, fetoplacental complex.

## Вступ

У надскладних умовах сьогодення безпліддя залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем [1,20]. Вивчення основних причин, патофізіологічних механізмів цього стану активно триває. Свідченням успіху цих досліджень є розширення панелі імплементованих методик допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що використовується у світі та, зокрема, в Україні [4]. Наприклад, відомо про зростання числа введених у практику лікувальних методик, що входять до переліку ДРТ, у період 1997–2016 рр.: в Європі — з 3 до 7, у США — з 4 до 10, а в Австралії та Новій Зеландії — з 5 до 8 [3]. Однак у цьому ж ретроспективному аналізі відзначаються недоліки реєстрації важливих аспектів використання ДРТ, у тому числі акушерських і перинатальних ускладнень у таких пацієнток. Відповідно, недостатньо даних щодо перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок, залучених до програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) із формуванням так званого алогенного плода, генетичний матеріал якого повністю чужорідний вагітній. До такої категорії пацієнток належать жінки, що у зв'язку з неможливістю отримати власні ооцити належної якості звернулися до донорів ооцитів, а також пацієнтки, які беруть участь у програмах сурогатного материнства. Фактичні дані щодо таких жінок у цілому можна вважати мінімальними, оскільки ця методика порівняно «молодша» (на противагу публікації про успішне проведення циклу ЕКЗ із власними ооцитами в 1978 р., перша публікація про вагітність повністю алогенним плодом датована 1983 роком) [19,21].

А оскільки очевидною та підтвердженою є суттєва на молекулярному рівні відмінність перебігу основних критичних моментів гестації у вагітних з алогенним плодом, очікувано, що структура акушерської та перинатальної патології в цієї категорії пацієнток відрізнятиметься від такої у вагітних, які проходять програми ЕКЗ із власними ооцитами [15]. Численні дослідження показують ключове значення взаємодії елементів HLA-системи (Human Leukocyte Antigen I, HLA I) матері та плода для адекватного перебігу процесів імплантації та подальшого формування плаценти [23].

Зокрема, відомо про наявність так званих «сприятливих» і «несприятливих» комбінацій

між варіантами молекул HLA-C, які експресуються клітинами позаворсинчастого трофобласту, та KIR (Killer-cell immunoglobulin-like receptors) — рецепторами, що містяться на NK-клітинах, або натуральних кілерах, зокрема, їх матковій популяції [8]. Значення взаємодії цих структур у процесі імплантації та, зокрема, ремоделюванні спіральних артерій зазначає ряд дослідників [6,7,11].

Також відображенням потенційного значення розбіжностей між генами молекул HLA-системи, таких як HLA-DR, HLA-DQ, є реєстрація різних співвідношень відповідних молекул у пацієнток, у яких розвинулася або не розвинулася преєклампсія під час вагітності [22].

Важливо усвідомлювати, що до програм сурогатного материнства, які становитимуть основну фокусну групу для нас, входять пацієнтки без клінічно значущої екстрагенітальної патології, часто (зазвичай) — з неускладненим акушерським і гінекологічним анамнезом [14]. Це також може накладати певний відбиток на формування конкретних показників частоти розвитку патологічних станів під час вагітності.

Поряд із цим у таких жінок реєструється частота акушерських і перинатальних ускладнень, порівнювана з такими в пацієнток, залучених до програм ЕКЗ з використанням власних ооцитів [2]. Вважається, зокрема, що в останніх виникнення акушерських і перинатальних ускладнень обумовлене, швидше за все, саме фактором, який викликав безпліддя, а не власне процедурою ЕКЗ [9,10,16]. І хоча вплив власне ЕКЗ на частоту виникнення ускладнень перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду не заперечується, постає питання, чому в соматично здорових жінок за відсутності проблем із репродуктивним здоров'ям реєструються високі рівні відповідних патологічних станів [13].

Власне, висока частота реєстрації компонентів великих акушерських синдромів, зокрема, гіпертензивних розладів під час вагітності, передчасних пологів, а також таких ускладнень, як гестаційний діабет, післяпологові кровотечі та ризику народження дітей з малою масою тіла, неодноразово відзначалася вченими серед сурогатних матерів [12,24].

Окрім того, психологічний статус пацієнток, як відомо, також має суттєвий вплив на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, визначаючи можливі перинатальні наслідки [18]. Очевидно, що усвідомлене виношування плода, генетично чужорідного жінці, та-

кож накладатиме певний відбиток на психологічний статус пацієнтки. Даних щодо вивчення цього питання недостатньо, щоб повною мірою описати кількісні та якісні характеристики такого впливу. Зокрема, останнім часом науковці приділяють особливу увагу психологічному стану сурогатних матерів і вбачають необхідність їхнього ретельного супроводу під час вагітності [17,25].

**Мета** дослідження — провести порівняльний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом та вагітних, залучених до програм ЕКЗ з власними ооцитами.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено клініко-статистичний аналіз 200 історій вагітності та пологів, а також відповідних обмінних карт вагітних і медичних карт новонародженого пацієнток, які народили на базі КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини» та пологових будинків м. Києва в період 2016–2020 рр. Загальна кількість пацієнток становили 200 жінок. Вагітних поділено на групи таким чином: І (основна) група — 150 жінок, у яких вагітність настала в результаті ЕКЗ з використанням чужих ооцитів із формуванням алогенного плода, ІІ (контрольна) група — 50 жінок, у яких вагітність настала в результаті ЕКЗ з використанням власних ооцитів жінки. Окрім випадків одноплідної вагітності, до дослідження включено також історії вагітності та пологів пацієнток із дихоріальною, діамніотичною двійнею. Їхня кількість у І групі становила 7 (4,7%) випадків, у ІІ групі — 2 (4%) випадки, різниця в кількості не була статистично достовірною.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Статистичний аналіз отриманих даних виконано в програмному середовищі «SPSS Statistics», застосування параметричних критеріїв (Т-тест для незалежних вибірок) відбувалося після проходження перевірки розподілу на нормальність, непараметричні методи (зокрема, визначення критерію відповідності Пірсона ( $\chi^2$ ), точний тест Фішера) використано за дотримання належних умов. Статистично значущими прийнято відмінності при  $p < 0,05$ .

Графічне відображення результатів здійснено за допомогою засобів програмного пакету «Microsoft Office».

### Результати дослідження та їх обговорення

Слід зазначити, що з кожним роком кількість пацієнток, які пройшли програми ЕКЗ у пологових будинках України, зростала або залишалася стабільно високою, що відповідає даним реєстрів Європейського товариства репродукції людини і ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) [5,20]. Щодо кількості пацієнток з алогенним плодом, розроджених в умовах пологових будинків міста Києва, то їхня кількість також зростала. Це може бути пов'язано як і з погіршенням репродуктивного здоров'я населення, так і з розвитком програм сурогатного материнства в країні.

Встановлено, що середній вік пацієнток І групи, до якої входили вагітні з алогенним плодом, становив  $31,83 \pm 2,52$  року [95% ДІ: 31,42–32,23], а жінок ІІ групи, залучених до програм ЕКЗ з використанням власних ооцитів, —  $32,2 \pm 2,24$  року [95% ДІ: 31,56–32,84], різниця не була статистично достовірною.

У розглянутих групах пацієнток визначалася така вікова структура (рис. 1): у групі жінок з алогенним плодом високою була частка пацієнток старшої вікової групи: від 35 років — 23 (15,3%) жінки, від 30 років до 25 років — 98 (65,3%) пацієнток. Пацієнтки віком до 30 років становили дещо менше п'ятої частки цієї групи — 29 (19,4%) жінок. Аналогічно, у групі вагітних із програм ЕКЗ з використанням власних ооцитів абсолютно домінували пацієнтки віком від 30 років — 40 (80%) жінок, при цьому кількість жінок, що народжують у віці від 35 років, дорівнювала 8 (16%). Як відомо, віковий фактор може додатково обумовлювати підвищення ризику виникнення багатьох акушерських ускладнень. Слід зазначити, що серед пацієнток ІІ групи віком від 35 років відзначалася висока частка жінок, які народжували вперше — 32 (64%) пацієнтки. Усі жінки І групи народжували повторно, оскільки залучені до програм сурогатного материнства.

Репродуктивна функція пацієнток характеризувалася такими параметрами: середній вік менархе жінок І групи —  $12,93 \pm 1,54$  року [95% ДІ: 12,69–13,18], ІІ групи (ЕКЗ з власними ооцитами) —  $13,42 \pm 1,81$  року [95% ДІ: 12,90–13,93], статистично значущої різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Структуру причин безпліддя серед пацієнток II групи наведено на рисунку 2. Слід зазначити, що в 29 (58%) пацієнток причиною звернення до репродуктивних технологій стало саме первинне безпліддя. Як домінуючі серед загальноновідомих факторів у II групі жінок були ендокринний та трубно-перитонеальний фактор (15 (30%) і 14 (28%) випадків відповідно), чоловічий фактор обумовлював звернення до ДРТ у 6 (12%) пацієнток, матковий фактор — у 5 (10%), поєднані фактори — у 4 (8%) випадків, а у 6 (12%) жінок причина безпліддя лишилася нез'ясованою. За даними архівної медичної інформації, не можливо встановити кількість невдалих спроб ЕКЗ перед цією вагітністю. Очевидно, що I група пацієнток, до якої ввійшли сурогатні матері, не підлягала такому аналізу.

Серед пацієнток I групи запальні захворювання малого таза в анамнезі відмічалися у 4 (2,7%) жінок, що достовірно менше порівняно з II групою, у якій ці патологічні стани реєструвалися в анамнезі у 18 (36%) пацієнток;  $p < 0,001$ . Щодо захворювань шийки матки, то вони спостерігалися в анамнезі у 39 (26%) жінок, хірургічне лікування цієї патології проведено 8 (5,3%) пацієнткам. У II групі захворювання шийки матки в анамнезі фіксувалися в 17 (34%) жінок, при цьому хірургічне лікування (діатермоексцизія, діатермоконізація) здійснено 9 (16%) пацієнткам, різниця в показниках виявлення захворювань шийки матки між I та II групами не була статистично достовірною.

Слід зазначити, що оперативні втручання на придатках проведено 2 (1,3%) жінкам I групи, що достовірно нижче порівняно з аналогічним показником пацієнток II групи (8 (16%) випадків);  $p < 0,001$ . Щодо інших оперативних втручань на органах репродуктивної системи, то пацієнтки I групи характеризувалися вищою частотою переривань вагітності в I триместрі, у тому числі хірургічними методами — 38 (25,3%) пацієнток порівняно з 4 (8%) жінками II групи;  $p < 0,01$ , однак ускладнень після перенесених втручань не було в жодної пацієнтки. Щодо репродуктивних втрат в анамнезі слід зазначити ранні викидні — у 14 (9,3%) жінок I групи і в 13 (26%) пацієнток II групи, що статистично достовірно частіше реєструвалися у II групі,  $p < 0,01$ , пізні викидні — у 3 (2%) жінок і в 2 (4%) пацієнток I та II груп відповідно;  $p > 0,05$ . Завмерла вагітність спостерігалася в анамнезі у 4 (8%) жінок і в 9 (6%) пацієнток відповідно, різниця не була статистично достовір-

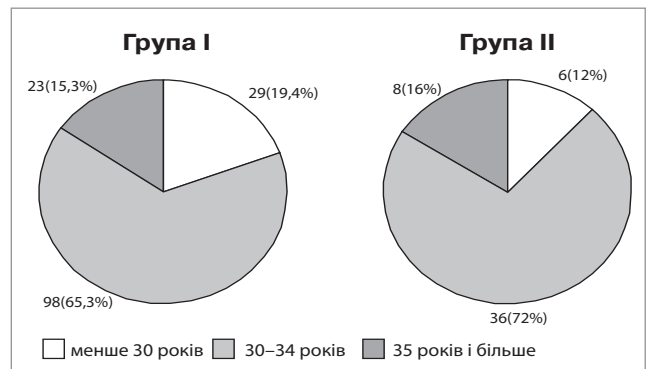


Рис. 1. Розподіл пацієнток за віком, абс.ч. (%)

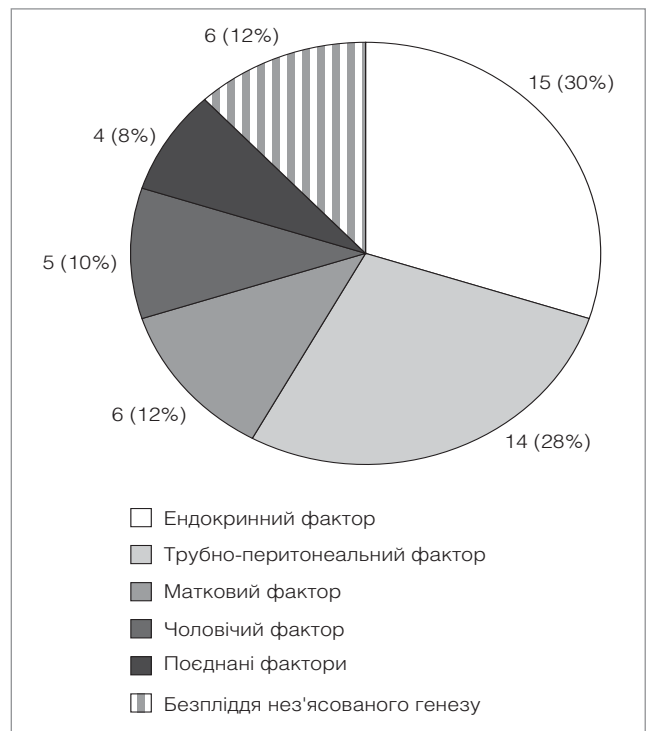


Рис. 2. Структура причин безпліддя пацієнток II групи, абс.ч. (%)

ною;  $p > 0,05$ . У II групі кількість пацієнток зі звичним невиношуванням становила 9 (18%). Жодна з пацієнток з алогенним плодом раніше не мала діагностованого безпліддя або повторних втрат вагітності. Встановлено, що передчасні пологи були у 8 (5,3%) жінок із групи ЕКЗ з власними ооцитами, у II групі — у 2 (4%) жінок, різниця не була статистично достовірною. Щодо частоти виявлення екстрагенітальних захворювань, то показники за групами нозологій наведено в таблиці 1. Слід зазначити статистично достовірну різницю в частоті виявлення цукрового діабету між I та II групами за відсутності таких жінок у I групі. Дещо нижчі рівні виявлення серед пацієнток з алогенним плодом, хоча і без статистичної достовірності, відмічалися щодо екстрагенітальної патології таких



Таблиця 1

## Екстрагенітальна патологія в досліджуваних пацієнток (абс., %)

Групи нозологій	Кількість пацієнток із заданими захворюваннями			
	I група (n=150)		II група (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи:	36	24	13	26
• у т.ч. хронічна артеріальна гіпертензія	8	5,3	4	8
• у т.ч. варикозне розширення вен нижніх кінцівок	28	18,7	9	18
Захворювання дихальної системи	4	2,7	3	6
Захворювання шлунково-кишкового тракту	7	4,7	4	8
Захворювання сечовидільної системи	12	8	6	12
Захворювання ендокринної системи	22	14,7	12	24
• у т.ч. патологія щитоподібної залози	22	14,7	9	18
• у т.ч. цукровий діабет	—	—*	3	6*
Неврологічні захворювання	4	2,7	2	4

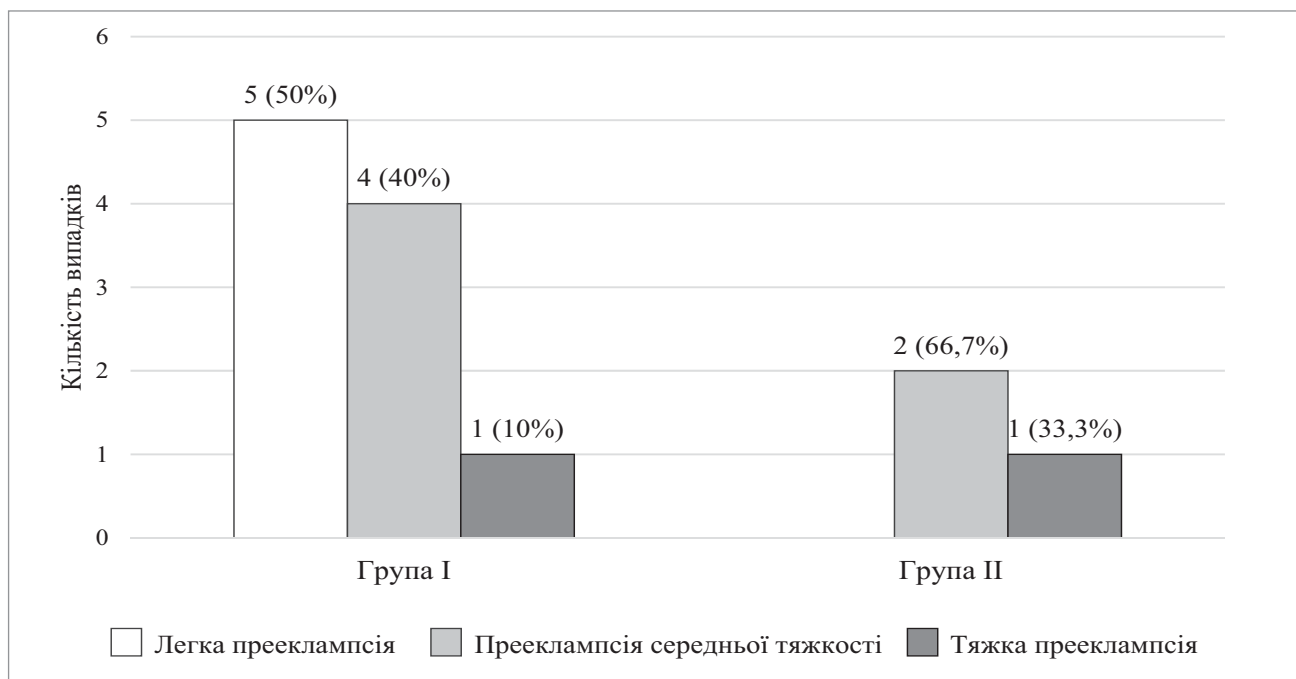
Примітка: \* — різниця показників статистично достовірна ( $p < 0,05$ ).

груп: захворювання серцево-судинної системи (хронічна артеріальна гіпертензія), дихальної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, неврологічних захворювань, патології щитоподібної залози тощо.

Як відомо, психологічний стан пацієнток здатний впливати на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду. Важливою для встановлення особливостей психологічного статусу жінок є оцінка соціально-демографічних аспектів життя пацієнток. Зокрема, за даними медичної документації нами визначено статус шлюбу пацієнток, освіти та рід діяльності жінок на момент встановлення на облік. Отож, серед пацієнток I групи домінували мешканки сільської місцевості — 91 (60,7%) жінок, тоді як у II групі співвідношення мешканок села та міста наближено становило 1:1,17;  $p > 0,05$ . Кількість пацієнток, які працювали за фахом, що потребував у них наявності вищої освіти, у I групі становила 28 (18,7%) жінок, у II групі — 14 (28%) пацієнток. Середня професійна освіта була необхідна для виконання професійних обов'язків у 54 (36%) пацієнток I групи і в 24 (48%) жінок II групи. Не працювали 68 (45,3%) пацієнток I групи та 12 (24%) жінок II групи, різниця була статистично достовірною;  $p < 0,01$ . У зареєстрованому шлюбі перебували тільки 84 (56%) пацієнтки I групи, тоді як у II групі — 46 (92%), різниця була статистично достовірною;  $p < 0,05$ .

Перебіг вагітності пацієнток обох груп відзначався достатньо високою частотою прояву різноманітних патологічних станів, пов'язаних із вагітністю. Зокрема, ознаки загрози переривання вагітності в I триместрі спостерігалися в 48 (32%) пацієнток I групи і в 21 (42%) пацієнтки II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . При цьому ознаки форму-

вання ретрохоріальної гематоми при ультразвуковому дослідженні виявлялися в 14 (9,3%) пацієнток I групи і в 6 (12%) жінок II групи, різниця не була статистично достовірною. Слід зазначити, що лише 5 (3,3%) пацієнток з I групи та 2 (4%) пацієнтки з II групи проходили лікування загрозового абортів амбулаторно, решта перебували в стаціонарі;  $p > 0,05$ . Блювання вагітних як ускладнення вагітності відмічалось в 49 (32,7%) жінок I групи та у 12 (24%) пацієнток II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . У терміні вагітності від 12 тижнів із діагнозом загрозового абортів проходили лікування 53 (35,3%) і 23 (46%) жінки відповідно I та II груп, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . Істміко-цервікальна недостатність спостерігалася у 19 (12,7%) пацієнток I групи і в 5 (10%) жінок II групи, різниця не була статистично достовірною. Серед інших патологічних станів, що ускладнювали перебіг вагітності пацієнток, слід відмітити гестаційну анемію, що достовірно частіше реєструвалася серед пацієнток з алогенним плодом (36 (24%) жінок порівняно з 5 (10%) пацієнтками II групи,  $p < 0,05$ ). При цьому більшість жінок II групи мали анемію легкого ступеня — 4 (80%) пацієнтки, тоді як у I групі — 23 (63,9%) із 36 жінок; анемію середнього ступеня мали 13 (36,1%) пацієнток I групи, тоді як у II групі — 1 (20%) пацієнтка;  $p > 0,05$ . У жодної з жінок обох груп не було анемії тяжкого ступеня. Достовірно вища частота виявлення анемії в жінок основної групи, імовірно, була обумовлена повторним залученням їх до програм сурогатного материнства без достатньої прегравідарної підготовки. Гестаційний діабет виявлявся в 14 (9,3%) пацієнток I групи та в 4 (8%) жінок II групи, різниця не була статистично достовірною. В



**Рис. 3.** Структура випадків захворювань на преєклампсію в досліджуваних пацієнток, абс. ч. (%)

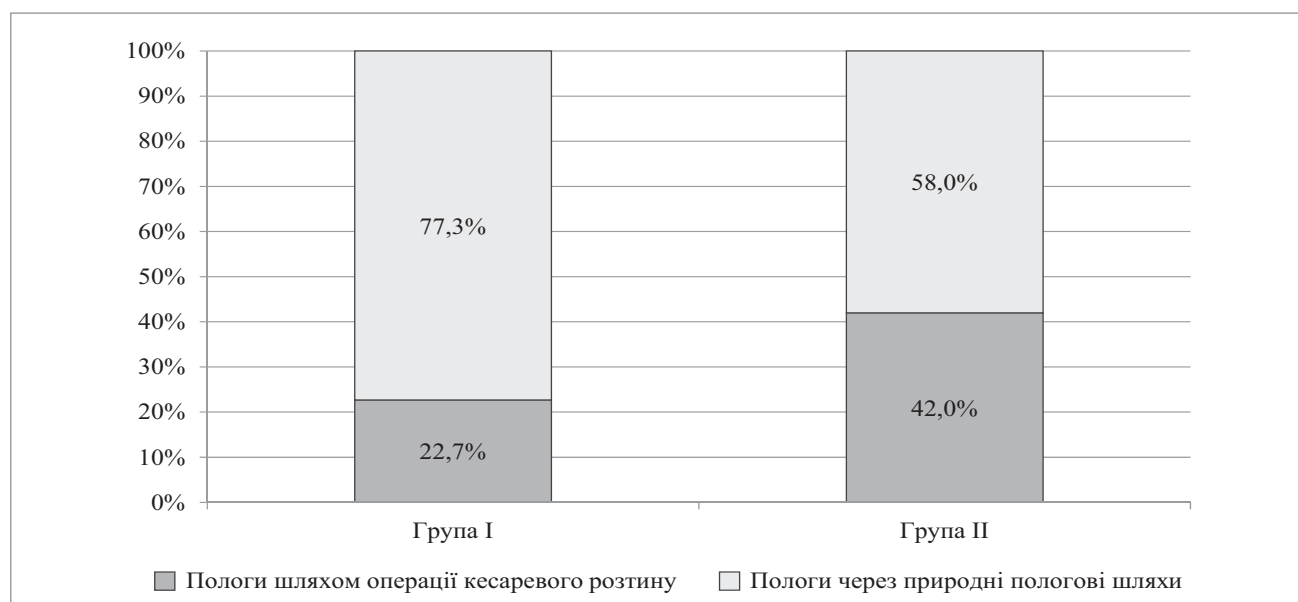
обох групах також спостерігалися порівнювані частоти виявлення безсимптомної бактеріурії та маніфестної інфекції сечовивідних шляхів (загострення хронічного пієлонефриту, гестаційний пієлонефрит) — сумарно 8 (5,3%) жінок I групи і 2 (4%) пацієнтки II групи, а також кольпіту — 46 (30,7%) жінок I групи і 14 (28%) пацієнток II групи;  $p > 0,05$ . Хоча б один епізод гострої респіраторної вірусної інфекції під час вагітності відмічався у 26 (17,3%) жінок I групи і у 12 (24%) пацієнток II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ .

Висока частота виявлення гіпертензивних розладів під час вагітності в пацієнток розглянутих груп підтверджує теоретичні відомості щодо патогенезу розвитку цього стану. Порушення процесу нідації може бути спричинене неадекватними рецепторними властивостями ендометрія, які часто виявляються в пацієнток, залучених до програм ЕКЗ з власними ооцитами. Щодо вагітних з алогенним плодом, то його формування також пов'язане з рядом аномальних імуніопосередкованих реакцій у процесі імплантації і, таким чином, може додатково обумовлювати функціональну неспроможність плацентарного комплексу. Отож, як зазначалося раніше, у 8 (5,3%) пацієнток I групи і в 4 (8%) жінок II групи був встановлений діагноз хронічної артеріальної гіпертензії;  $p > 0,05$ . Гестаційна гіпертензія була діагностована в 5 (3,3%) жінок I групи і в 3 (6%) пацієнток II групи, різниця не

була статистично достовірною. Преєклампсія ускладнювала перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду в 10 (6,7%) пацієнток I групи і в 3 (6%) жінок II групи;  $p > 0,05$ . При цьому структуру випадків захворювання за характеристиками стану наведено на рисунку 3.

Особливості функціонування фетоплацентарного комплексу в пацієнток з алогенним плодом відображені в показниках кількості виявлених випадків хронічної плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода (СЗРП). Ці показники є досить високими і серед пацієнток II групи, що відображає наявність у цих жінок ряду факторів ендометріального та неендометріального походження, які здатні негативно впливати на процес нідації. Зокрема, ознаки хронічної плацентарної дисфункції відмічалися у 44 (29,3%) пацієнток I групи і в 13 (26%) жінок II групи;  $p > 0,05$ . При цьому діагноз СЗРП встановлений 16 (10,7%) пацієнткам з алогенним плодом і 6 (12%) жінкам, залученим до програм ЕКЗ із власними ооцитами, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . Олігогідрамніон виявлявся в 3 (2%) пацієнток I групи і в 1 (2%) пацієнтки II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ .

Серед пацієнток обох груп, залучених до програм ЕКЗ, очікувано реєструвалася висока частота ускладнень і втручань у пологах. Зокрема, розродження через природні пологові шляхи відбулося лише в 29 (58%) пацієнток II групи, однак в основній групі цей показник



**Рис. 4.** Методи розродження досліджуваних пацієнток (%)

був достовірно нижчим — 34 (22,7%) жінки;  $p < 0,01$  (рис. 4).

Пацієнтки I групи характеризувалися дещо нижчою частотою виникнення травм пологових шляхів порівняно з II групою (розрив промежини — у 11 (7,3%) жінок порівняно з 6 (12%) пацієнтками II групи), що могло бути пов'язано з високою часткою першонароджуючих жінок II групи (у групі I не було першонароджуючих), однак різниця не була статистично достовірною. Епізіотомія виконувалися 5 (3,3%) пацієнткам I групи та 1 (2%) пацієнтці II групи;  $p > 0,05$ . При цьому серед 5 пацієнток I групи в 4 випадках епізіотомія здійснювалася перед вакуум-екстракцією плода, в 1 випадку — при пологах із плодом у тазовому передлежанні. Серед пологів шляхом вакуум-екстракції плода, проведених лише в пацієнток I групи, у 3 (75%) випадках показанням до втручання був дистрес плода у II періоді пологів, в 1 (25%) випадку — слабкість пологової діяльності у II періоді пологів. Передчасний розрив плодових оболонок відмічався у 17 (11,3%) пацієнток I групи і в 7 (14%) жінок II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . Хоріоамніоніт патогістологічно був підтверджений лише в 1 (0,7%) пацієнтки I групи. Слід зазначити, що таке ускладнення, як слабкість пологової діяльності, спостерігалось в 16 (10,7%) пацієнток I групи і в 4 (8%) жінок II групи, однак різниця не була статистично достовірною. Передчасне відшарування плаценти відмічалось в 3 (2%) пацієнток I групи і в 1 (2%) жінки II групи. Достатньо висока частота цього за-

грозливого ускладнення свідчить про аномальний морфофункціональний стан плацентарного комплексу в обох групах.

Окрім того, даний аспект підтверджує висока частота виявлення затримки частин посліду, а також зареєстрованого часткового щільного прикріплення плаценти. Обидва ускладнення частіше реєструвалися серед пацієнток основної групи порівняно з контрольною: затримка частин посліду — у 28 (18,7%) пацієнток I групи порівняно з 2 (4%) пацієнтками II групи (хоча і без статистичної достовірності), часткове щільне прикріплення плаценти — у 12 (8%) пацієнток I групи за відсутності таких у II групі ( $p < 0,05$ ), що може пояснюватися аномальним формуванням матково-плацентарного сполучення в умовах повністю алогенного плода. Рання післяпологова кровотеча фіксувалася в 13 (8,7%) пацієнток I групи і в 1 (2%) пацієнтки II групи, однак різниця не була статистично достовірною.

Особливої уваги заслуговує структура показань до розродження шляхом операції кесаревого розтину (табл. 2). Зокрема, серед вагітних з алогенним плодом найбільшу частку становили пацієнтки з дистресом плода — майже третина (11 жінок, або 32,3%). Кожна п'ята (7 випадків, або 20,6%) пацієнтка була розроджена шляхом операції кесаревого розтину через аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикamentозній корекції. Значна частка кесаревих розтинів виконана за відмовою жінки з рубцем на матці від спроби вагінальних пологів — 6 (17,6%) жінок. Варто відзначити високу част-

Таблиця 2

## Структура показань до кесаревого розтину в досліджуваних пацієнток (абс., %)

Показання	Кількість пацієнток, яким виконано кесарів розтин за показанням			
	I група (n=34)		II група (n=21)	
	абс.	%	абс.	абс.
Рубець на матці за наявності протипоказань до вагінальних пологів у т.ч. попередні реконструктивні операції на матці, резекція кута матки, гістеротомія, міомектомія з проникненням у порожнину матки в анамнезі	6	17,6	2	9,5
• у т.ч. відмова жінки від спроби вагінальних пологів	—	—	2	9,5*
Тазове передлежання плода за відмови жінки від спроби вагінальних пологів	6	17,6*	—	—
Тазове передлежання одного плода з двійні	2	5,9	1	4,8
Екстрагенітальна патологія	—	—	5	23,8
Передлежання плаценти	2	5,9	1	4,8
• у т.ч. з кровотечею	1	2,9*	—	—
• у т.ч. без кровотечі	1	2,9*	1	4,8*
Тяжка прееклампсія за відсутності умов для екстреного розродження через природні пологові шляхи	1	2,9	1	4,8
Відшарування плаценти	3	8,8	1	4,8
Дистрес плода	11	32,3	5	23,8
• за відсутності антенатально встановленого СЗРП	5	14,7*	2	9,5*
• у т.ч. на тлі СЗРП	6	17,6*	3	14,3*
Клінічно вузький таз	—	—	2	9,5
Аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції	7	20,6	2	9,5

Примітка: \* — різниця показників статистично достовірна ( $p < 0,05$ ).

ку пацієнток, у яких розвинувся такий загрозливий стан, як відшарування плаценти, — 3 (8,8%) прооперовані пацієнтки. Серед показань до розродження шляхом операції кесаревого розтину були тяжка прееклампсія за відсутності умов для екстреного розродження через природні пологові шляхи, передлежання плаценти (з кровотечею і без неї), тазове передлежання плода за відмови жінки від спроби вагінальних пологів, тазове передлежання одного плода з двійні. Слід вказати на відсутність серед показань до розродження шляхом операції кесаревого розтину таких станів, як клінічно вузький таз та екстрагенітальна патологія, що пояснюється залученням до програм сурогатного материнства соматично здорових жінок, які вже народжували.

Серед пацієнток II групи домінувала частка жінок, яким кесарів розтин був проведений за висновком профільного спеціаліста у зв'язку з наявністю екстрагенітальної патології. Таких пацієнток було майже чверть (5 осіб, або 23,8%). Значній частці жінок оперативне розродження було обрано у зв'язку з дистресом плода — майже кожна 5-та прооперована пацієнтка (4 (19%) випадки). Серед жінок були також ті, що перенесли реконструктивні оперативні втручання на матці або міомектомію з проникненням у

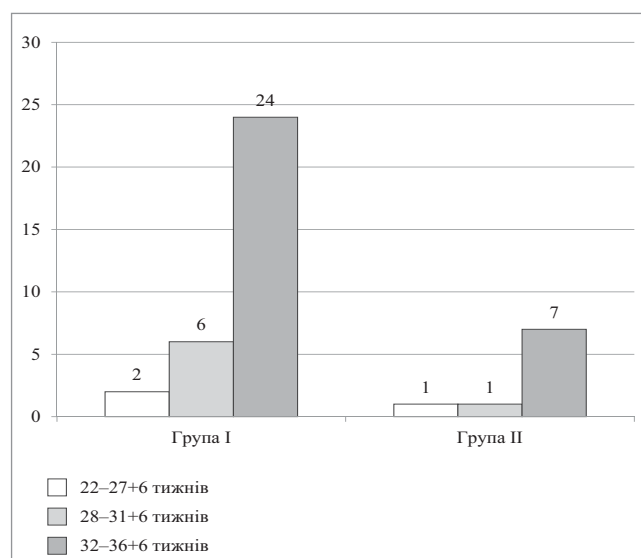
порожнину матки (усього 2 (9,5%) пацієнтки). Аналогічно було по 2 (9,5%) пацієнтки, яким виконано кесарів розтин у зв'язку з клінічно вузьким тазом та аномаліями пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції. Відшарування плаценти стало причиною втручання в 1 (4,8%) пацієнтки, аналогічно тяжка прееклампсія за відсутності умов для екстреного розродження через природні пологові шляхи стала причиною розродження шляхом операції кесаревого розтину в 1 (4,8%) випадку. Також 1 (4,8%) жінці виконано втручання у зв'язку з передлежанням плаценти (без кровотечі), ще 1 (4,8%) пацієнтці — у зв'язку з тазовим передлежанням одного плода з двійні, і 1 (4,8%) жінці — при тазовому передлежанні плода за відмови її від спроби вагінальних пологів.

Слід додати, що передчасними пологами закінчилася вагітність у кожній п'ятій пацієнтки I групи (32 випадки — 21,3%), тоді як у II групі — у 9 (18%) жінок, різниця не була статистично достовірною ( $p > 0,05$ ).

Структуру передчасних пологів для обох груп за термінами наведено на рисунку 5.

Загальна кількість новонароджених в обох групах становила 209. У I групі зареєстровано 157 дітей, з них живонароджені — 156 (99,4%), антенатальна загибель плода — 1 (0,6%) випа-





**Рис. 5.** Структура випадків передчасних пологів у досліджуваних пацієнток (абс.)

док. У II групі зафіксовано 52 новонароджених, серед яких живонароджені складали 98,1% (51 дитина), антенатальна загибель зареєстрована у 1 (1,9%) випадку. Антенатальна загибель плода відбулася в 1 пацієнтки I групи внаслідок прогресуючого перебігу СЗРП на тлі хронічної плацентарної недостатності (у терміні 32 тижні народився живий недоношений хлопчик масою 1090 г, зростом 34 см). Також антенатальна загибель плода відбулася в 1 пацієнтки II групи внаслідок відшарування плаценти в терміні 27–28 тижнів на тлі хронічної артеріальної гіпертензії та цукрового діабету (народився мертвий хлопчик масою 1280 г, зростом 35 см).

Середня маса новонароджених від жінок I групи була достовірно нижчою і становила  $2883,4 \pm 101,5$  г порівняно з аналогічним показником II групи —  $3102,3 \pm 191,9$  г;  $p < 0,05$ . Пологи крупним плодом становили 6,7% випадків I групи та 8% випадків II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ .

Щодо перинатальних ускладнень серед новонароджених I групи варто зазначити, що частка дітей з асфіксією новонароджених дорівнювала 14% (22 новонароджені). При цьому асфіксія легкого ступеня діагностувалася в 13 (8,3%) випадках, середнього — у 5 (3,2%) випадках, тяжка асфіксія — у 4 (2,5%) випадках. Ознаки гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку відмічалися в 6 (3,8%) дітей. Гіпербілірубінемія спостерігалася у 19 (12,1%) новонароджених, гастроінтестинальний синдром — у 12 (7,6%). Геморагічний синдром проявлявся в 4 (2,5%) новонароджених. Одна (0,6%) дитина мала ознаки раннього неонатального сепсису.

Щодо структури патології новонароджених II групи, то асфіксія різного ступеня тяжкості відмічалася в 6 (11,5%) дітей: легкого ступеня — у 2 (3,8%) випадках, середнього — у 3 (5,8%) випадках, тяжка асфіксія — в 1 (1,9%) випадку. При цьому гіпоксично-ішемічна енцефалопатія виявлялася в 3 (5,8%) новонароджених. Геморагічний синдром діагностувався у 2 (3,8%) дітей. Гіпербілірубінемія спостерігалася в 7 (13,5%) новонароджених. Гастроінтестинальний синдром як один із варіантів прояву дезадапційного синдрому відмічався у 8 (15,4%) новонароджених II групи. Реалізація внутрішньоутробного інфікування у вигляді вродженої пневмонії діагностувалася в 1 (1,9%) новонародженого II групи. За жодним із показників статистично достовірної різниці між показниками I та II груп не було. Окрім того, серед новонароджених I групи відбулося 2 випадки ранньої неонатальної загибелі. Зокрема, унаслідок передчасного відшарування нормально розташованої плаценти на тлі прогресування ознак поєданого гестозу в терміні 26–27 тижнів при одноплідній вагітності народився живий недоношений хлопчик масою 1140 г, зростом 34 см, 2–2 бали за шкалою Апгар, що помер протягом першої доби після пологів. Також унаслідок пологів у терміні 27–28 тижнів при появі ознак дистресу плода народилася жива недоношена дівчинка масою 2390 г, зростом 46 см, 2–3 бали за шкалою Апгар, яка померла протягом другої доби після пологів. За результатами патологоанатомічного дослідження, у новонародженій виявлені ознаки таких патологічних станів: ранній неонатальний сепсис; внутрішньоутробна аспірація меконію; вроджена пневмонія; легенева кровотеча; тяжкі дихальні розлади; ураження центральної нервової системи змішаного генезу; судомний синдром; геморагічний синдром. Також один новонароджений від жінки з II групи помер у ранньому неонатальному періоді, протягом першої доби після народження, з терміном гестації на момент пологів 33 тижні. Розродження шляхом операції кесаревого розтину було здійснене у зв'язку з дистресом плода під час вагітності на тлі хронічної плацентарної дисфункції та СЗРП. Новонароджений хлопчик масою 1520 г, зростом 41 см, 3–3 бали за шкалою Апгар.

## Висновки

Встановлено, що в репродуктивному анамнезі пацієнток з алогенним плодом реєструється

ся достовірно нижча частота запальних захворювань органів малого таза, оперативних втручань на придатках і ранніх репродуктивних втрат. Вагітні цієї групи мають нижчі показники частоти виявлення екстрагенітальної патології (однак статистично достовірною є лише відмінність у кількості пацієнток із цукровим діабетом).

Пацієнтки з алогенним плодом характеризуються порівняно високою частотою акушерських і пренатальних ускладнень: зареєстрована достовірно вища частка пацієнток із гестаційною анемією, висока частота ускладнень перебігу пологів та післяпологового періоду, однак частота розроджень шляхом операції кесаревого розтину є достовірно нижчою.

У ході аналізу соціально-демографічних аспектів встановлено, що серед вагітних з ало-

генним плодом статистично достовірно більше непрацюючих жінок і тих, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі.

Отже, очевидно, що робота з пацієнткою, вагітність у якої передбачає значне напруження механізмів регуляції різних органів та систем, що відображається у високих рівнях реєстрації акушерської та перинатальної патології за відсутності значущих ускладнень соматичного та репродуктивного анамнезу, потребує розроблення вдосконаленого алгоритму прегравідарної підготовки та антенатального супроводу мультидисциплінарною командою із залученням у тому числі перинатального психолога.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. (2021). Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.). 28 (3): 617–638. doi: 10.1007/s43032-020-00279-3.
- Birenbaum–Carmeli D, Monteburro P. (2019). Incidence of surrogacy in the USA and Israel and implications on women's health: a quantitative comparison. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 36 (12): 2459–2469. doi: 10.1007/s10815-019-01612-9.
- De Geyter C, Wyns C, Calhaz–Jorge C, de Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, Nyboe Andersen A, Nygren KG, Goossens V. (2020). 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Human reproduction*. 35 (12): 2832–2849. doi: 10.1093/humrep/deaa250.
- De Geyter C. (2019). Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 33 (1): 3–8. doi: 10.1016/j.beem.2019.01.004.
- European IVF Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, De Geyter C, Calhaz–Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, Bergh C, Tandler–Schneider A, Rugescu IA, Goossens V. (2022). ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Human reproduction open*. 2022 (3): hoac022. doi: 10.1093/hropen/hoac022.
- Gaynor LM, Colucci F. (2017). Uterine Natural Killer Cells: Functional Distinctions and Influence on Pregnancy in Humans and Mice. *Front Immunol*. 8: 467. doi: 10.3389/fimmu.2017.00467.
- Hackmon R, Pinnaduwage L, Zhang J, Lye SJ, Geraghty DE, Dunk CE. (2017). Definitive Class I Human Leukocyte Antigen Expression in Gestational Placentation: HLA-F, HLA-E, HLA-C, and HLA-G in Extravillous Trophoblast Invasion on Placentation, Pregnancy, and Parturition. *Am J Reprod Immunol*. 77 (6). doi: 10.1111/aji.12643.
- Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, Farrell LE, Gardner L et al. (2010). Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *The Journal of clinical investigation*. 120 (11): 4102–4110. doi: 10.1172/JCI43998.
- Ludwig M. (2009). Are adverse outcomes associated with assisted reproduction related to the technology or couples' subfertility? *Nature clinical practice. Urology*. 6 (1): 8–9.
- Luke B. (2017). Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 217 (3): 270–281. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.012.
- Moffett A, Chazara O, Colucci F. (2017). Maternal Allo-Recognition of the Fetus. *Fertil Steril*. 107 (6): 1269–1272. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.001.
- Phillips AM, Magann EF, Whittington JR, Whitcombe DD, Sandlin AT. (2019). Surrogacy and Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 74 (9): 539–545. doi: 10.1097/OGX.0000000000000703.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aitomaki K, Söderström–Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. (2013). Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 19 (2): 87–104. doi: 10.1093/humupd/dms044.
- 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.
- Rodriguez–Wallberg KA, Berger AS, Fagerberg A, Olofsson JI, Scherman–Pukk C, Lindqvist PG, Nasiell J. (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.

16. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, Vatten LJ. (2008). Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet*. 372 (9640): 737–743. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61041-7
17. Söderström-Anttila V, Wennerholm U, Loft A, Pinborg A, Aittomäki K, Romundstad L et al. (2016). Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families—a systematic review. *Hum Reprod Update*. 22: 260–276. doi: 10.1093/humupd/dmv046.
18. Stanhiser J, Steiner AZ. (2018). Psychosocial Aspects of Fertility and Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 45 (3): 563–574. doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.006.
19. Steptoe PC, Edwards RG. (1978). Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 2 (8085): 366. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92957-4.
20. Szamatowicz M. (2016). Assisted reproductive technology in reproductive medicine — possibilities and limitations. *Ginekologia polska*. 87 (12): 820–823. doi: 10.5603/GP.2016.0095.
21. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. (1983). Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 286 (6368): 835–838. doi: 10.1136/bmj.286.6368.835.
22. Van Bentem K, Bos M, van der Keur C, Brand-Schaaf SH, Haasnoot GW, Roelen DL, Eikmans M, Heidt S, Claas F, Lashley E, van der Hoorn M. (2020). The development of preeclampsia in oocyte donation pregnancies is related to the number of fetal-maternal HLA class II mismatches. *Journal of reproductive immunology*. 137: 103074. doi: 10.1016/j.jri.2019.103074.
23. Van Bentem K, Lashley E, Bos M, Eikmans M, Heidt S, Claas F, le Cessie S, van der Hoorn ML. (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.
24. Woo I, Hindoyan R, Landay M, Ho J, Ingles SA, McGinnis LK, Paulson RJ, Chung K. (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.
25. Yee S, Hemalal S, Librach CL. (2020). Not my child to give away: A qualitative analysis of gestational surrogates' experiences. *Women and birth. Journal of the Australian College of Midwives*. 33 (3): e256–e265. doi: 10.1016/j.wombi.2019.02.003.

**Відомості про авторів:**

**Романенко Тамара Григорівна** — д.мед.н., 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 15.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.