

УДК 618.177-053.85:618.177-089.888.11:618.112:618.2/.4
DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510113>

ВАГІТНІСТЬ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ІНДУКОВАНА В ПРОГРАМАХ ДОНАЦІЇ ООЦИТІВ

¹Ханча Ф.О., ²Носенко О.М.

¹Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна,
²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна
nosenko.olena@gmail.com

PREGNANCY IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE INDUCED IN OOCYTS DONATION PROGRAMS

¹Khancha F. O., ²Nosenko O. M.

¹Donetsk National Medical University, Kropivnytskyi, Ukraine,
²Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine,
nosenko.olena@gmail.com

Summary/Резюме

In recent years, the use of in vitro fertilization with donor oocytes (IVF/DO) has increased as more women delay childbearing and problems with ovarian reserve and fertilization arise in later reproductive years. Purpose of the study: to evaluate the results of pregnancy induced in patients of late reproductive age in the IVF/DO programs. Material and methods. Under observation from 11-12 weeks of pregnancy there were 105 women aged e" 40 years with infertility cured in IVF cycles, of which 56 pregnant women with fertilization in IVF/DO programs, 49 pregnant women with fertilization in IVF programs with autologous oocytes (AO). The control group consisted of 41 pregnant women aged e" 40 years after natural conception. Anamnestic data, the course of pregnancy and childbirth were assessed. *Results.* Pregnancy in women with IVF/DO differed from pregnancy due to natural conception by a higher incidence of anemia by 3.11 times (30.36% versus 9.76%, OR 4.0321 [95% CI 1.2409-13.1013], p<0.02), gestational diabetes mellitus (23.21% vs. 2.44%, OR 12.0930 [95%CI 1.5122-96.7072], p<0.02), lower fetal weight at birth (3,137±93 g versus 3,644±99 g, p<0.01), a decrease in the number of cases of birth of a fetus that was large for gestational age above the 90th percentile (8.93% versus 31.71%, OR 0.2112 [95 %CI 0.0682-0.6535], p<0.01), increasing the rate of delivery by cesarean section by 1.95 times (71.43% versus 36.59%, OR 4.3333 [95% CI 1, 8333-10.2427], p<0.01). A probable difference was established between the IVF/DO and IVF/AO groups in the incidence of isthmio-cervical insufficiency during pregnancy (8.93% versus 26.53%, OR 0.2715 [95% CI 0.0889-0.8289], p<0.02) and fetal weight at birth (3,137±93 g versus 3,596±102 g, p<0.05) Every fifth woman with ECD/DO in the study had hypertensive disorders of pregnancy, which was in 2. 10 times more often than in the group with IVF/DO (OR 3.1059 [95% CI 0.9981-9.6652], p<0.05), and 4.39 times more than in the control (OR 6 .8824 [95%CI 1.4375-32.9497], p<0.02). Every seventh woman with IVF/DO had preterm birth, which was 1.17 times more common than in the group with IVF/AO (OR 0.9722 [95%CI 0.3095-3.0541], p>0.05), and compared with the control - 2.93 times more often (OR 3.2500 [95%CI 0.6522-16.1957], p<0.01). *Conclusions.* Patients undergoing IVF/DO represent a group with increased comorbidities and risk factors for adverse obstetric and perinatal consequences. Pregnancy after oocyte donation requires careful

clinical monitoring with appropriate screening and the use of treatment and preventive strategies.

Key words: *infertility, late reproductive age, reduced ovarian reserve, assisted reproductive technologies, oocyte donation, pregnancy, pregnancy complications, childbirth.*

В останні роки зросло використання запліднення ін вітро з донорськими ооцитами (ЗІВ/ДО), оскільки все більше жінок відкладають народження дитини, а у пізньому репродуктивному віці виникають проблеми з оваріальним резервом та заплідненням. *Мета дослідження:* оцінити результати вагітності, індукованої у пацієнток пізнього репродуктивного віку у програмах ЗІВ/ДО. *Матеріал та методи.* Під спостереженням з 11-12 тижнів вагітності знаходилося 105 жінок у віці е" 40 років з вилікуваним в циклах ЗІВ безпліддям, з яких 56 вагітних з заплідненням в програмах ЗІВ/ДО, 49 вагітних з заплідненням в програмах ЗІВ з аутологічними ооцитами (АО). Контрольну групу склали 41 вагітна у віці е" 40 років після природньої концепції. Оцінювали анамнестичні дані, перебіг вагітності та пологів. *Результати.* Вагітність у жінок з ЗІВ/ДО відрізнялася від вагітності внаслідок природного зачаття більшою частотою анемії в 3,11 рази (30,36 % проти 9,76 %, СШ 4,0321 [95% ДІ 1,2409-13,1013], $p < 0,02$), гестаційного цукрового діабету (23,21 % проти 2,44%, СШ 12,0930 [95% ДІ 1,5122-96,7072], $p < 0,02$), меншою масою плода при народженні (3 137±93 г проти 3 644±99 г, $p < 0,01$), зниженням кількості випадків народження великого для гестаційного віку плода вище 90-го перцентилля (8,93 % проти 31,71 %, СШ 0,2112 [95% ДІ 0,0682-0,6535], $p < 0,01$), підвищенням частоти розродження шляхом кесаревого розтину в 1,95 рази (71,43 % проти 36,59 %, СШ 4,3333 [95% ДІ 1,8333-10,2427], $p < 0,01$). Встановлена вірогідна різниця між групами ЗІВ/ДО і ЗІВ/АО за частотою розвитку під час вагітності істміко-цервікальної недостатності (8,93 % проти 26,53 %, СШ 0,2715 [95% ДІ 0,0889-0,8289], $p < 0,02$) та масою плода при народженні (3 137±93 г проти 3 596±102 г, $p < 0,05$) Кожна п'ята жінка з ЗІВ/ДО в проведеному дослідженні мала гіпертензивні розлади вагітності, що було у 2,10 рази частіше, ніж у групі з ЗІВ/АО (СШ 3,1059 [95% ДІ 0,9981-9,6652], $p < 0,05$), і в 4,39 рази більше, ніж у контролі (СШ 6,8824 [95% ДІ 1,4375-32,9497], $p < 0,02$). У кожній сьомій жінки з ЗІВ/ДО відбулися передчасні пологи, що було частіше, ніж у групі з ЗІВ/АО, у 1,17 рази (СШ 0,9722 [95% ДІ 0,3095-3,0541], $p > 0,05$), а у порівнянні з контролем – частіше у 2,93 рази (СШ 3,2500 [95% ДІ 0,6522-16,1957], $p < 0,01$). *Висновки.* Пацієнтки, які проходять ЗІВ/ДО, представляють групу з підвищеною супутньою патологією та факторами ризику несприятливих акушерських та перинатальних наслідків. Вагітності після донації ооцитів вимагають дбайливого клінічного спостереження з належним скринінгом і використання лікувально-профілактичних стратегій.

Ключові слова: *безпліддя, пізній репродуктивний вік, знижений оваріальний резерв, допоміжні репродуктивні технології, донація ооцитів, вагітність, ускладнення вагітності, пологи.*

Жіноча репродуктивна система не тільки виробляє статеві клітини, але й забезпечує запліднення, імплантацію та розвиток плоду в маткових трубах і матці під час вагітності. Найважливішим завданням репродуктології на сьогоднішній день є не лише досягнення вагітності у

жінки, що зважилася на пізнє материнство, але й, що особливо важливо, народження здорової дитини. Жінки пізнього репродуктивного віку мають зниження здатності до зачаття внаслідок декількох чинників: низький оваріальний резерв, погіршення якості ооцитів, пору-

шення рецептивної здатності ендометрія, наявність супутньої гінекологічної та соматичної патології [1].

Останні дослідження наслідків вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку показали, що вік матері сам по собі часто був пов'язаний із викиднями, передчасними пологам, мертвонародженням, низькою вагою при народженні, перинатальною та неонатальною смертю, низьким балом за шкалою Апгар, малим та великим для гестаційного віку плодом, макросомією, затримкою внутрішньоутробного росту, госпіталізацією новонароджених у відділення інтенсивної терапії та переношеною вагітністю [2-4]. Так, за даними дослідження A Khalil et al. (2013) [5], яке включало 76 158 одноплідних вагітностей із живим плодом на терміні від 11 + 0 до 13 + 6 тижнів. Після поправки на потенційні змінні, що впливають на матір та вагітність, старший вік матері (визначений як ≥ 40 років) асоціювався з підвищеним ризиком викидня (співвідношення шансів (СШ) 2,32 (95% ДІ, 1,83-2,93); $P < 0,001$), прееклампсії (СШ, 1,49 (95% ДІ, 1,22-1,82); $P < 0,001$), гестаційного цукрового діабету (СШ 1,88 (95% ДІ, 1,55-2,29); $P < 0,001$), замалою для гестаційного віку дитиною (СШ 1,46 (95%) ДІ, 1,27-1,69); $P < 0,001$) і кесаревим розтином (СШ 1,95 (95% ДІ, 1,77-2,14); $P < 0,001$), але не з мертвонародженням, гестаційною гіпертензією, спонтанними передчасними пологам або макросомією.

Зростання серед інфертильних жінок частки пацієток пізнього репродуктивного віку, у яких відзначається вкрай низька ефективність програм запліднення ін вітро (ЗІВ) з використанням аутологічних ооцитів (АО), робить для таких осіб більш затребуваними програми ЗІВ із застосуванням донорських ооцитів (ДО).

ЗІВ/ДО дозволило подружнім парам подолати безпліддя, спричинене багатьма факторами, такими як зменшення резерву яєчників, передчасне виснаження яєчників, спадкові генетичні зах-

ворювання та хірургічна менопауза. Використання ЗІВ/ДО у (ДРТ) зросло в останні роки, оскільки все більше жінок відкладають народження дитини.

Відтоді, як у 1984 році було опубліковано звіт про випадок, в якому описано перше народження живої дитини після лікування безпліддя з використанням ЗІВ/ДО, застосування донорства ооцитів постійно зростало протягом останніх чотирьох десятиліть, і тепер воно є невід'ємною частиною допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [6]. Зараз у Європі та США щорічно проводиться приблизно 50 000 циклів лікування ДО [7]. Серед ДРТ вагітність ЗІВ/ДО становить приблизно 5-7% усіх пересадок ембріонів [8]. В останні кілька років ці вагітності привернули увагу, оскільки кілька звітів продемонстрували вищий профіль ризику ускладнень, пов'язаних з вагітністю, ніж при природній вагітності [9,10].

Недостатня освітленість питання результатів вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку при застосуванні ЗІВ/ДО дозволяє вважати поточне дослідження актуальним.

Мета дослідження: оцінити результати вагітності, індукованої у пацієток пізнього репродуктивного віку з використанням донорських ооцитів.

Матеріал та методи

Дослідження проводилося на базі кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету з 2020 по 2023 рік, є фрагментом науково-дослідної теми «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494), ухвалено Комісією з питань біоетики ОНМеду (протокол № 31 від 31 травня 2021 року), виконувалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до

яких долучають людей. Клінічними базами дослідження були ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради.

Під спостереженням з 11-12 тижнів вагітності знаходилося 105 жінок у віці > 40 років з вилікуванням в циклах ДРТ безпліддям, з яких 56 вагітних групи I лікувались у програмах ЗІВ/ДО, 49 вагітних групи II – у програмах ЗІВ/АО. Вік жінок-донорів ооцитів завжди був обмежений 30 роками. У групі ЗІВ/ДО використана програма ЗІВ з перенесенням відігрітих (раніше вітріфікованих) ембріонів, отриманих внаслідок запліднення нативних ооцитів донора.

Контрольну групу К склали 41 вагітна у віці > 40 років після природньої концепції.

У всіх жінок, включених у дослідження, вагітність закінчилася пологами.

Оцінювали анамнестичні дані, перебіг вагітності та пологів.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою електронної програми Excel з визначенням достовірності відмінностей при значенні $p < 0,05$. Визначали середнє значення (M), помилку стандартного відхилення ($\pm SEM$), χ^2 -критерій, співвідношення шансів (СШ), 95% довірчий інтервал (95% ДІ).

Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених жінок з вилікуванням безпліддям групи I дорівнював $42,04 \pm 0,27$ років, групи II – $41,63 \pm 0,16$ років, групи К – $41,46 \pm 0,18$ років, ІМТ відповідно – $24,43 \pm 0,54$ кг/м², $24,09 \pm 0,75$ кг/м², $23,25 \pm 0,37$ кг/м². Досліджувані групи були однорідними за обома показниками.

Серед обстежених жінок попередні вагітності в анамнезі у групі ЗІВ/ДО реєстрували у 26 (46,43%) випадків (СШ_{до} 0,5977 [95% ДІ 0,22754-1,2971], $p_{до} > 0,05$; СШ_к 0,0444 [95% ДІ 0,0098-

0,2022], $p_k < 0,01$), у групі ЗІВ/АО – у 29 (59,18 %) (СШ_к 0,0744 [95% ДІ 0,0161-0,3437], $p_k < 0,01$), у групі К – у 39 (95,12%). Тривалість безпліддя у групі ЗІВ/ДО склала $9,38 \pm 0,78$ років, у групі ЗІВ/АО $10,20 \pm 0,82$ роки ($p > 0,05$).

Середній термін гестації на момент пологів у групі I склав $37,44 \pm 0,54$ тижня, у групі II – $37,75 \pm 0,22$ тижня, у групі К – $38,00 \pm 0,36$ тижнів і вірогідно між групами не відрізнявся.

Вагітність у жінок з ЗІВ/ДО статистично вірогідно відрізнялася від вагітності внаслідок природного зачаття більшою частотою анемії в 3,11 раза (30,36 % проти 9,76 %, СШ 4,0321 [95% ДІ 1,2409-13,1013], $p < 0,02$), гестаційного цукрового діабету (23,21 % проти 2,44%, СШ 12,0930 [95% ДІ 1,5122-96,7072], $p < 0,02$), меншою масою плода при народженні ($3\ 137 \pm 93$ г проти $3\ 644 \pm 99$ г, $p < 0,01$), зниженням кількості випадків народження великого для гестаційного віку плода вище 90-го перцентилля (8,93 % проти 31,71 %, СШ 0,2112 [95% ДІ 0,0682-0,6535], $p < 0,01$), підвищенням частоти розродження шляхом кесаревого розтину в 1,95 раза (71,43 % проти 36,59 %, СШ 4,3333 [95% ДІ 1,8333-10,2427], $p < 0,01$).

Встановлена вірогідна різниця між групами ЗІВ/ДО і ЗІВ/АО за частотою розвитку під час вагітності істміко-цервікальної недостатності (8,93 % проти 26,53 %, СШ 0,2715 [95% ДІ 0,0889-0,8289], $p < 0,02$) та масою плода при народженні ($3\ 137 \pm 93$ г проти $3\ 596 \pm 102$ г, $p < 0,05$) (табл.).

Кожна п'ята жінка з ЗІВ/ДО в проведеному дослідженні мала гіпертензивні розлади вагітності, що було у 2,10 раза частіше, ніж у групі з ЗІВ/АО (СШ 3,1059 [95% ДІ 0,9981-9,6652], $p < 0,05$), і в 4,39 раза більше, ніж у групі К (СШ 6,8824 [95% ДІ 1,4375-32,9497], $p < 0,02$). У кожній сьомій жінки з ЗІВ/ДО відбулися передчасні пологи, що було частіше, ніж у групі з ЗІВ/АО, у 1,17 раза (СШ 0,9722 [95% ДІ 0,3095-3,0541], $p > 0,05$), а у по-

Таблиця
Результати вагітності у жінок досліджуваних груп

Показник	Група		
	I (ДО), n = 56	II (ЗІВ), n = 49	K, n = 41
Гіпертензивні розлади вагітності, n (%)	12 (21,43)	5 (10,20)	2 (4,88)
Гестаційний цукровий діабет, n (%)	13 (23,21) ^к	8 (16,33) ^к	1 (2,44)
Неправильне передлежання, n (%)	12 (21,43)	4 (8,16)	6 (14,63)
Істміко-цервікальна недостатність, n (%)	5 (8,93) ^{II}	13 (26,53) ^{к, I}	0 (0,00)
Анемія	17 (30,36) ^к	9 (18,37)	4 (9,76)
Гестаційний термін під час пологів ≥ 37 , n (%)	48 (85,71)	43 (87,76)	39 (95,12)
Гестаційний термін під час пологів < 37 , n (%)	8 (14,29)	6 (12,24)	2 (4,88)
Гестаційний термін під час пологів < 34 , n (%)	3 (5,36)	1 (2,04)	1 (2,44)
Гестаційний термін під час пологів < 32 , n (%)	3 (5,36)	0 (0,00)	0 (0,00)
Пологи через природні статеві шляхи, n (%)	16 (28,57) ^к	15 (30,61) ^к	26 (63,41)
Кесарів розтин, n (%)	40 (71,43) ^к	34 (69,39) ^к	15 (36,59)
Маса плода при народженні, M \pm SEM, г	3 137 \pm 93 ^{к, II}	3 372 \pm 76 ^{к, I}	3 596 \pm 102
Малий для гестаційного віку плід, нижче 10-го перцентиля, n (%)	3 (5,36)	4 (8,51)	1 (2,44)
Великий для гестаційного віку вище 90-го перцентиля плід, n (%)	5 (8,93) ^к	5 (10,20) ^к	13 (31,71)
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хв., M \pm SEM, бали	7,43 \pm 0,21	7,82 \pm 0,08	7,73 \pm 0,13
<i>Примітка.</i> ^{к, I, II} — статистично вірогідна різниця з показниками груп к, I, II ($p < 0,05$)			

ривнянні з групою К – частіше у 2,93 рази (СШ 3,2500 [95% ДІ 0,6522-16,1957], $p < 0,01$).

За даними мета-аналізу М. Storgaard et al. (2011) [7], скориговане співвідношення шансів (сСШ) преекламписії для вагітностей після ЗІВ/ДО порівняно зі звичайними ЗІВ/АО становило 2,11 (95% ДІ, 1,42-3,15) при одноплідній вагітності та сСШ 3,31 (95% ДІ, 1,61-6,80) при багатоплідній вагітності. Ризики передчасних пологів і низької ваги при народженні при одноплідній вагітності були сСШ 1,75 (95% ДІ, 1,39-2,20) і 1,53 (95% ДІ, 1,16-2,01), відповідно. Вищий рівень передчасних пологів під час цих вагітностей автори пояснюють декількома факторами: (1) віком матері та пов'язаними з ним характеристиками, такими як індекс матіла та соціально-економічний статус, (2) використанням репродук-

тивних технологій під час ЗІВ/ДО, (3) захворюваннями, які можуть сприяти передчасним пологам, і можуть бути основною причиною безпліддя, (4) використанню ДО, і (5) вищими показниками гестаційних розладів вагітності або цукрового діабету/гестаційного цукрового діабету, які можуть бути пов'язані з вищим рівнем ятрогенних передчасних пологів [7].

Мета-аналіз У. Pecks et al. (2011) [11] 28 публікацій, виявив, що для гіпертензії, спричиненої вагітністю, після ЗІВ/ДО порівняно зі звичайною репродуктивною терапією, СШ дорівнювало 2,57 (95% ДІ, 1,91–3,47),

тоді як розраховане СШ для гіпертензії, спричиненої вагітністю, після ЗІВ/ДО порівняно з жінками після природного зачаття становило 6,60 (95% ДІ, 4,55–9,57). Автори вказують, що контроль імунної відповіді на фетоплацентарну одиницю, що розвивається як алотрансплантат, є однією з найбільших проблем під час вагітності. Центральною причиною розвитку преекламписії є порушення імунної адаптації. Основна увага приділяється взаємодії фетального антигену HLA-C з природними клітинами-кілерами матері (НК-клітинами). Через НК-клітини вироблені цитокіни впливають на опосередковану трофобластом модуляцію спіральних артерій матки. Порушення інвазії трофобласта і, отже, зниження ендovasкулярної трансформації спіральних артерій призведе до преекламписії через ішемію плаценти. Крім того, обста-

вини, які призводять до вибору ДО, можуть сприяти розвитку гіпертензивних розладів вагітності. Рання дисфункція яєчників, наприклад, пов'язана з материнськими антитілами проти оболонки оболонки та гранульозних клітин, що призводить до інтерференції з інвазивними клітинами трофобласта на межі ендометрія та може спричинити порушення інвазії трофобласта, як це відбувається при прееклампсії [11].

Недавній мета-аналіз, проведений Hui Ju Chih et al. (2021) [12], підтвердив, що ймовірність гіпертензивних розладів під час вагітності та прееклампсії була вищою під час вагітності за допомогою ЗІВ/ДО, також показавши, що ймовірність гіпертензії та прееклампсії за допомогою ЗІВ з АО була вищою, ніж під час спонтанного зачаття, незалежно від кількості плодів [12].

У мета-аналізі A Keukens et al. (2022) [10] визначали, яка поширеність прееклампсії у вагітних після донатії ооцитів порівняно з природним зачаттям і ЗІВ/АО. Загалом для аналізу було доступно 27 досліджень, які охоплювали 7 089 вагітностей ДО, 1 139 540 вагітностей з природним зачаттям та 72 742 вагітності ЗІВ з АО. Ризик прееклампсії та важкої прееклампсії був підвищений під час вагітності з ДО порівняно з вагітностями з природним зачаттям (сукупне СШ усіх підгруп: 5,09, 95% ДІ: 4,29-6,04; I² = 19% і СШ: 7,42, 95% ДІ: 4,64-11,88; I² = 49% відповідно). Це свідчить про те, що порівняно з ризиком прееклампсії 2,9% при природному зачатті, ризик при ЗІВ з ДО становить від 11,5% до 15,4%. Ризики прееклампсії та важкої прееклампсії також були підвищені під час вагітності з ДО порівняно з вагітностями за допомогою ЗІВ з АО (сукупне СШ усіх підгруп: 2,97, 95% ДІ: 2,49-3,53; I² = 51% і ОР: 2,97, 95% ДІ: 2,15-4,11 ; I² = 0% відповідно). Це свідчить про те, що порівняно з ризиком прееклампсії 5,9% при ЗІВ з АО, ризик при ЗІВ з ДО становив від 13,5% до 18,0%.

У літературі показано, що ЗІВ/ДО

само по собі може сприяти передчасним пологам [7, 13]. Одне з пояснень авторів полягає в тому, що вагітність після ЗІВ/ДО має вищу частоту розвитку гіпертензивних розладів вагітності порівняно з ЗІВ/АО.

Стосовно тонкощів процесу ЗІВ, включаючи введення гормонів і маніпуляції з гаметами та ембріонами в лабораторії, можна припустити, що ці втручання впливають на розвиток передчасних пологів. Спостереження про те, що як когорти ЗІВ/АО, так і ЗІВ/ДО показали підвищену поширеність передчасних пологів порівняно з тими, хто завагітнів природним шляхом, свідчить про потенційний зв'язок. Крім того, відсутність суттєвої різниці в показниках передчасних пологів між групами ЗІВ і ДО надає ваги цій гіпотезі. Цей висновок також стосується пояснення того, що основні захворювання, які можуть спричинити передчасні пологи, можуть сприяти безпліддю.

Різні дослідження продемонстрували вищий рівень передчасних пологів під час вагітності після ЗІВ /ДО. У ретроспективному когортному дослідженні R. Rahav-Koren et al. (2024) [1] використувалися електронні дані національної служби охорони здоров'я Ізраїлю з 2000 по 2019 рік. Когорта включала 26 379 вагітностей після природного запліднення, 2 237 після ЗІВ/АО і 300 після ЗІВ/ДО у жінок віком 40-45 років на момент пологів. Жінки з ЗІВ/ДО або ЗІВ/АО мали вищу частоту передчасних пологів < 37 тижнів порівняно з жінками з природним зачаттям (19,7% проти 18% проти 6,9%, $p = 0,001$), передчасних пологів < 34 (7% проти 4,5% проти 1,4%, $p = 0,001$), передчасних пологів < 32 (3,7 проти 2,1 проти 0,6, $p = 0,001$). Багатофакторна логістична регресія для PTL < 37 тижнів продемонструвала, що вік (СШ = 1,18) і гіпертензивні захворювання (СШ= 3,4) були статистично значущими факторами. Група ЗІВ/ДО мала нижчий рівень малих для гестаційного віку новонароджених порівняно з жінками з природним зачат-

тям (1% проти 4,3%, $p = 0,001$), тоді як група ЗІВ/АО мала вищий рівень малих для гестаційного віку новонароджених порівняно з жінками з природним зачаттям (9,1% проти 4,3%, $p = 0,001$). Гіпертензивні захворювання під час вагітності були достовірно вищими в групі ЗІВ/ДО та групі ЗІВ/АО порівняно з вагітностями внаслідок природного зачаття (3,3% проти 1%, $p = 0,002$; 2,3% проти 1%, $p = 0,001$ відповідно). Автори цього великого дослідження роблять висновок, що жінки віком 40-45 років, які проходять ЗІВ/АО або ЗІВ/ДО, мають більший ризик передчасних пологів, можливо, через більшу частоту гіпертензивних розладів під час вагітності [4].

Гестаційний діабет також досліджувався як результат під час вагітності шляхом ЗІВ, оскільки він повертає до більш високого ризику пов'язаної з вагітністю гіпертензії, макросомії плода, оперативних пологів і кесаревого розтину [14]. Було продемонстровано підвищення частоти діабету під час вагітності, зачатої за допомогою ЗІВ/АО [15, 16], що свідчить про те, що процедури ЗІВ можуть сприяти індукції змін на молекулярному та/або клітинному рівнях, які сприяють розвитку гестаційного діабету.

Різні дослідження продемонстрували, що ЗІВ/ДО підвищує ризик преєклампсії та гестаційної гіпертензії порівняно з іншими методами ДРТ або вагітністю внаслідок природного зачаття [17, 18]. Цікаво, що D. A. Keegan et al. (2007) [19] виявили, що навіть жінки молодше 35 років, які отримували ЗІВ/ДО, мали вищий рівень гіпертензивних розладів під час вагітності порівняно з літніми пацієнтками зі стандартним ЗІВ/АО.

Похилий вік матері не є самостійним фактором ризику гіпертензивних розладів під час вагітності. Можливе фізіологічне пояснення пов'язане з повністю алогенною трансплантацією, оскільки фетальні антигени на 100% відрізняються від антигенів матері, що може спричинити аномальну реакцію та відігравати роль у патогенному механізмі

гіпертензії під час цих вагітностей [18, 20, 21]. Крім того, багатофакторний аналіз показав, що артеріальна гіпертензія сама по собі є значущим фактором передчасних пологів, що свідчить про те, що ЗІВ/ДО може бути опосередкованим фактором ризику для передчасних пологів через більшу частоту гіпертензивних розладів під час цих вагітностей.

Вагітність після ЗІВ/АО має вищу частоту малих для гестаційного віку новонароджених, тоді як ЗІВ/ДО має такий показник нижчим [22]. У австралійській когорті виявили підвищений ризик для дітей, народжених після ЗІВ/АО, зі скоригованими ризиками приблизно 1,5 у порівнянні з природним зачаттям [23]. Це може бути пов'язано з тим, що під час ЗІВ вагітність має більше акушерських ускладнень, таких як гіпертензивні розлади та плацентарні ускладнення (передлежання плаценти, відшарування та кровотечі в третьому триместрі), які можуть сприяти малої для гестаційного віку маси у новонароджених [22].

Якщо наявність замалих для гестаційного віку немовлят пов'язана з гіпертензивними розладами під час вагітності, тоді можна було б очікувати більш високу частоту замалих для гестаційного віку плодів в групі ЗІВ/ДО, особливо враховуючи підвищену поширеність гіпертензивних розладів вагітності у цих випадках. Проте, всупереч попереднім дослідженням, які свідчать про те, що вагітність після ЗІВ/ДО має вищу частоту малих для гестаційного віку плодів порівняно з природними вагітностями [19, 20, 22, 23], інші дані вказують на відсутність вірогідної різниці за частотою малих для гестаційного віку плодів під час вагітності після ЗІВ/ДО порівняно зі стандартним ЗІВ/АО і нативною вагітністю. Цю розбіжність можна пояснити поширеним використанням циклів перенесення вітріфікованих/відігрітих ембріонів для циклів ДО, які передбачають штучну підготовку ендометрія з використанням естрадіолу та прогестерону. Нещодавні дослідження показують, що така вагітність, заснована

на штучній підготовці ендометрія, не демонструє підвищеного ризику замахів для гестаційного віку плодів, а скоріше тенденцію до великих для гестаційного віку немовлят [24].

Але все ж серед досліджуваних груп, у проведеному нами дослідженні саме при ЗІВ/ДО спостерігали нижчу середню масу новонароджених. Одним з пояснень може бути те, що не дивлячись на ооцити від молодих здорових фертильних жінок, ембріони переносились в матку, де у старіючому ендометрії відбувалися зміни на молекулярному, клітинному та гістологічному рівнях, які негативно впливали на біологію ендометрія та погіршувало сприйнятливості ендометрія та його функціональну здатність у підтримці вагітності. В описовому огляді A. D. S. Pathare et al. (2023) [25] вказується, що похилий вік впливає на клітинне старіння, яке відіграє важливу роль на початковій фазі імплантації. Старіння також є причиною хронічних захворювань, пов'язаних із запаленням, що зрештою може призвести до посилення прозапальних процесів і фіброзу тканин. Крім того, літній вік впливає на епігенетичну регуляцію в ендометрії, таким чином змінюючи співвідношення між його епігенетичним і хронологічним віком. Дослідження циклів донорства ооцитів для визначення впливу віку на сприйнятливості ендометрію щодо частоти імплантації, клінічної вагітності, викиднів і живонародження показали суперечливі висновки, що вказує на необхідність майбутніх досліджень механізмів і відповідних причинно-наслідкових наслідків жіночого віку і функціонування ендометрія під час імплантації та гестації.

Висновки

Пацієнтки, які проходять ЗІВ/ДО, представляють групу з підвищеною супутньою патологією та факторами ризику несприятливих акушерських та перинатальних наслідків. Вагітності після донорства ооцитів вимагають дбайливого клінічного спостереження з належним скринінгом і використання лікувально-

профілактичних стратегій.

Заява про поінформовану згоду: від пацієнток було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Заява про доступність даних: вся інформація знаходиться у обмеженому доступі у провідного автора.

Конфлікт інтересів: автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Висновок комісії по біоетиці: для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 31 від 31.05.2021), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

Література/References

1. Obstetric and maternal outcomes of IVF and oocyte donation pregnancies among women ages 40-45-a large cohort study / Rahav-Koren R., Shalev-Ram H., Haikin-Herzberger E., et al. // J. Assist. Reprod. Genet. – 2024.
2. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age / Frederiksen L. E., Ernst A., Brix N., et al. // Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 131(3). – P. 457-463.
3. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study / Fuchs F., Monet B., Ducruet T., et al. // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(1):e0191002.
4. Zhang C. Effect of advanced parental age on pregnancy outcome and offspring health / Zhang C., Yan L., Qiab J. // J. Assist. Reprod. Genet. - 2022. – Vol. 39(9). – P. 1969–1986.
5. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study / Khalil A., Syngelaki A., Maiz N., et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 42(6). – P. 634-43.
6. Pregnancy outcomes following oocyte donation / Berntsen S., Larsen E. C., la Cour Freiesleben N., Pinborg A // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2021. – Vol. 70. – P. 81-91.
7. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation:

- a systematic review and meta-analysis / Storgaard M., Loft A., Bergh C., et al. // B.J.O.G. – 2017. – Vol. 124(4). – P. 561-572.
8. Pregnancies through oocyte donation. A mini review of pathways involved in placental dysfunction / Caradeux J., Fernández B., Bvila F., et al. // Front Med (Lausanne). – 2024. Vol. 11:1338516.
9. Moreno-Sepulveda J. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis / Moreno-Sepulveda J., Checa M. A // J. Assist. Reprod. Genet. – 2019. – Vol. 36(10). – P. 2017-2037.
10. Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis / Keukens A, van Wely M., van der Meulen C., Mochtar M. H. // Hum. Reprod. – 2022. - Vol. 37(3). – P. 586-599.
11. Pecks U. Oocyte donation: a risk factor for pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis and case series / Pecks U., Maass N., Neulen J. // Dtsch Arztebl. Int. – 2011. - Vol. 108(3). – P. 23-31.
12. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses / Chih H. J., Elias F. T. S., Gaudet L., Velez M. P. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Vol. 21(1). – P. 449.
13. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study / Malchau S. S., Loft A, Larsen E. C., et al. // Fertil Steril. – 2013. – Vol. 99(6). – P.1637-43.
14. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 122(2 Pt 1). – P. 406-416.
15. Potential risk of gestational diabetes mellitus in females undergoing in vitro fertilization: a pilot study / Ghanem Y. M., El Kassab Y., Magdy M. M., et al. // Clin. Diabetes Endocrinol. – 2024. - Vol. 10(1). P. 7.
16. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques / Ashrafi M., Gosili R., Hosseini R., et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 176. – P. 149-52.
17. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis / Masoudian P., Nasr A, de Nanassy J., et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 214(3). –P. 328-39.
18. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies / Savasi V. M., Mandia L., Laoreti A, Cetin I. // Hum. Reprod. Update. – 2016. – Vol. 22(5). – P. 620-33.
19. Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes / Keegan D. A, Krey L. C., Chang H. C., Noyes N. // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 87(4):. – P. 776-81.
20. Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation / Sheffer-Mimouni G., Mashiach S., Dor J., et al. // Hum. Reprod. – 2002. Vol. 17(10). – P. 2636-40.
21. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy / Salha O, Sharma V., Dada T., et al. // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14(9). – P. 2268-73.
22. The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg?’ / Berntsen S., Söderström-Anttila V., Wennerholm U. B., et al. // Hum. Reprod. - Update. – 2019. – Vol. 25(2). – P. 137-158.
23. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort / Marino J. L., Moore V. M., Willson K. J., et al. // PLoS One. - 2014. – Vol. 9(1):e80398.
24. Comorbidities, risk factors and maternal/perinatal outcomes in oocyte donation pregnancies / Rizzello F., Coccia M. E., Fatini C., et al. // Reprod. Biomed. Online. – 2020. – Vol. 41(2). – P. 309-315.
25. Endometrial receptivity in women of advanced age: an underrated factor in infertility / Pathare A D. S., Loid M., Saare M., et al. // Hum. Reprod Update. – 2023. – Vol. 29(6). – P. 773-793.

*Вперше надійшла до редакції 08.04.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*