

# Етіопатогенетичні аспекти перебігу I триместра вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Л.М. Вигівська, Т.Р. Никонюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення етіопатогенетичних аспектів перебігу вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) з безплідністю в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Проведене комплексне проспективне обстеження 220 вагітних після ДРТ з безплідністю різного генезу в анамнезі у I триместрі вагітності і 50 вагітних, які завагітніли вперше і самостійно.

**Результати дослідження.** Визначено етіопатогенетичні чинники ускладнень вагітності і репродуктивних втрат у жінок після ДРТ у I триместрі вагітності, серед яких провідну роль відіграють вік вагітних понад 27 років, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, тривалий період інфертильності, дисбаланс стероїдних статевих гормонів і розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників, наслідки перенесених запальних процесів жіночих статевих органів і оперативних втручань на органах малого таза.

**Заключення.** Незалежно від етіологічних факторів безплідності в анамнезі для жінок після ДРТ щодо розвитку ускладнень вагітності і репродуктивних втрат найбільш загрозливим є I триместр вагітності, що передбачає оптимізацію і впровадження комплексних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** безплідність, вагітність, допоміжні репродуктивні технології.

Різка падіння народжуваності в умовах сучасної кризи набуває особливого соціального та економічного значення. Безплідність у шлюбі, частота якої становить 12–28% від числа подружніх пар і має постійну тенденцію до підвищення, залишається актуальною медико-соціальною проблемою як в Україні, так і в країнах усього світу. Використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) вважається одним з найбільш перспективних методів лікування жіночої безплідності в сучасних умовах [1–3].

На сьогодні встановлено, що перебіг вагітностей, які настали після лікування безплідності із застосуванням ДРТ, має свої особливості і характеризується високою частотою розвитку таких ускладнень, як невиношування вагітності, дистрес і затримка росту плода, плацентарна дисфункція. Найчастішими причинами ускладнень вагітності вважаються гормональні, запальні, імунологічні та поліетіологічні фактори, проте 25% причин гестаційних ускладнень після ДРТ залишаються не визначеними [3–8].

Серед ускладнень вагітності, отриманої завдяки ДРТ, провідне місце посідає невиношування. У I триместрі переривається від 50% до 80% вагітностей після ДРТ, гормональні порушення спричинюють 65–75% випадків невиношування вагітності [2, 3, 5, 8]. Стимуляція супероуляції під час проведення ДРТ може розглядатися як ятрогенний чинник ризику виникнення ускладнень вагітності через відносну гіперестрогенію, яка порушує секреторну трансформацію ендометрія [8–11]. Однією з причин ускладненого перебігу вагітності після ДРТ може бути гормональна недостатність яєчників і плацен-

ти, що розвивається незважаючи на проведення підтримувальної вагітності терапії, починаючи з імплантаційного періоду [12]. Це є результатом того, що особливості ендокринного статусу безплідних жінок є висока частота гормональної недостатності яєчників, яка у 75–80% хворих спричинюється недостатністю лютеїнової фази менструального циклу, у 15–20% – ановуляцією, у 21–30% – гіперандрогенією різного генезу, що призводить до переривання вагітності у I триместрі внаслідок відшарування хоріона, утворення ретрохоріальної гематоми та загибелі ембріона [1, 3, 6, 8]. В 50–60% випадків визначається недостатня продукція хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Спостерігається підвищений ризик мимовільних викиднів у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), що зумовлено ановуляцією та специфічною терапією СПКЯ [13]. Загальний механізм переривання вагітності при гормональних розладах полягає у недостатній підготовці ендометрія до вагітності, неповноцінній імплантації плідного яйця, підвищеній збудливості міометрія, порушенні ембріогенезу, первинній плацентарній дисфункції [1, 2, 5].

Серед причин виникнення ускладнень вагітності після ДРТ велику роль відіграють інфекційні агенти. У 78% випадків інфікування має змішаний вірусно-бактеріальний характер у поєднанні з грибковими ураженнями, наслідком чого є розвиток вторинного імунодефіциту [9]. Масивна гормональна терапія, спрямована на підтримку вагітності, зумовлює активацію бактеріальної та вірусної інфекції, яка спричинює інфікування плода, хоріоамніоніт, призводить до мимовільного розриву амніотичних оболонок та передчасних пологів. Крім того, при хронічній урогенітальній інфекції за рахунок порушень матково-плацентарного кровообігу виникає фетоплацентарна недостатність, частота якої сягає 50–60% [3].

Незважаючи на постійний інтерес до питань ведення вагітності після застосування ДРТ, ця проблема потребує подальшого поглибленого вивчення. Зокрема, залишається невирішеним питання щодо залежності форми і частоти розвитку акушерської патології від етіологічних факторів безплідності та їхнього впливу на репродуктивні втрати у I триместрі вагітності.

**Мета дослідження:** вивчення етіопатогенетичних аспектів перебігу вагітності у жінок після застосування ДРТ з безплідністю в анамнезі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети проведено проспективне комплексне обстеження 270 вагітних, серед яких 220 – після застосування ДРТ, і 50 жінок, які завагітніли вперше і самостійно.

Усім вагітним проведено динамічне клініко-інструментальне обстеження, що дозволяло комплексно оцінити перебіг вагітності з моменту її настання після використання ДРТ до пологів, згідно з діючими протоколами і наказами МОЗ України з ведення пацієнток після застосування ДРТ.

Двісті двадцять жінок, в яких вагітність настала після застосування ДРТ, були ретельно обстежені на передімплантаційному

етапі згідно з Наказом МОЗ України № 771 від 23.12.2008 р. «Про затвердження інструкції про порядок використання допоміжних репродуктивних технологій» і розподілені на групи залежно від етіологічного фактора безплідності.

До I групи спостереження включені 90 вагітних з трубно-перитонеальним фактором безплідності, яким до настання вагітності із застосуванням ДРТ проведені оперативні втручання на придатках матки (однобічна тубектомія – у 28 (31,2%), двобічна тубектомія – в 36 (40%), сальпінголізис і сальпінгостомія – у 22 (24,4%), одностороння аднексектомія – у 4 (4,4%) випадках). Тривалість періоду безплідності у жінок з трубно-перитонеальним фактором коливалась у межах від 2,6 до 9,2 року (у середньому 7,2±3,8 року). Середній вік жінок I групи спостереження становив 33,8±4,7 року.

До II групи спостереження увійшли 80 вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі. Гіперпролактинемію діагностовано у 4 (5%) вагітних групи спостереження, генітальний ендометріоз – у 7 (8,75%), СПКЯ виявлений у 61 (76,25%), гіперандрогенію змішаного генезу – у 8 (10%). Усім жінкам з ендокринною формою безплідності, яка була представлена СПКЯ, і жінкам, у яких діагностовано ендометріоз, спочатку проводили консервативне, а потім оперативне лапароскопічне лікування з подальшою гормонотерапією. Період інфертильності тривав від 3,8 до 7,3 року (у середньому 5,6±2,3 року). Середній вік пацієнток II групи спостереження становив 26,7±1,8 року, що майже в 1,3 разу менше, ніж у групі з трубно-перитонеальним фактором безплідності.

До III групи були включені 50 пацієнток з чоловічим фактором безплідності. Середній вік жінок цієї групи спостереження становив 25,7±2,5 року, період інфертильності – 5,8±2,6 року.

У групу контролю увійшли 50 жінок, які завагітніли вперше, з фізіологічним перебігом вагітності і не мали в анамнезі безплідності.

За віковим складом контрольна група істотно не відрізнялась від груп спостереження. Середній вік жінок контрольної групи становив 28,5±4,3 року.

Первинна безплідність спостерігалася у 56 (62,2%) жінок I групи, у 32 (40%) жінок II групи і у 28 (56%) – III групи; вторинна – у 34 (37,8%), 48 (60%) і 22 (44%) жінок відповідно до груп спостереження.

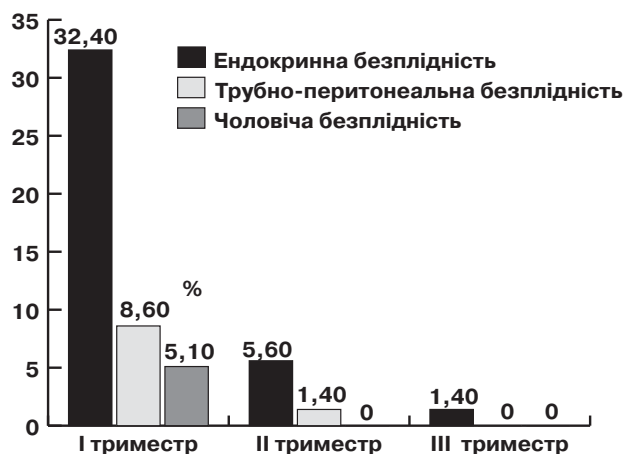
Порівнюючи дані, що були отримані під час проведення клініко-статистичного аналізу даних жінок обстежених груп, можна відзначити відсутність у них достовірних розходжень за основними вивченими параметрами, що дає можливість порівнювати їх між собою. Ураховуючи специфіку лікування безплідності за допомогою ДРТ з досягненням стану контрольованої супер-овуляції і, в результаті, високу частоту багатоплідності як обтяжуючого фактора перебігу вагітностей, були виключені випадки багатоплідної вагітності у жінок обстежених груп.

Розподіл жінок груп спостереження залежно від застосованого методу ДРТ не виявив вірогідної різниці між групами.

Контрольна група була відібрана довільно серед жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що стали на облік щодо вагітності у терміни 5–6 тиж.

Усім вагітним групам спостереження крім загальноприйнятих клініко-лабораторних і дослідження системи гемостазу проводили додаткові спеціальні дослідження, які включали вивчення рівня і динаміки вмісту ХГЛ, естрадіолу, прогестерону у сироватці крові. ХГЛ визначали через 16 днів після запліднення із застосуванням ДРТ для встановлення факту біохімічної вагітності, коли рівень ХГЛ є позитивним (більше 5 IU/l), але ще неможливо ідентифікувати наявність плідного яйця при УЗД; за необхідності проводили повтор через 3 доби. Уміст естрадіолу і прогестерону визначали, починаючи з 2–3-го тижня вагітності у динаміці з інтервалом 2–4 тиж.

Гормональні дослідження виконували імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «ІФА-ест-



Частота репродуктивних втрат залежно від фактора безплідності

радіол», «ІФА-прогестерон». Кров для дослідження відбирали у жінок натщесерце з літкової вени з 6-ї до 9-ї години ранку шляхом венопункції у кількості 5 мл. Сироватку відділяли центрифугуванням у стандартних умовах та досліджували за відповідною тест-системою.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили з використанням параметричних і непараметричних методів варіаційної статистики за допомогою прикладного програмного забезпечення Statistica (StatSof, 2006).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведення порівняльного аналізу щодо репродуктивних втрат у вагітних після застосування ДРТ з безплідністю різного генезу доводить, що найбільший відсоток несприятливого закінчення вагітності у даного контингенту вагітних спостерігався у I триместрі (малюнок).

Найбільш суттєві репродуктивні втрати спостерігались у жінок з ендокринним фактором безплідності в анамнезі, що перевищувало такі показники у групі з трубно-перитонеальним і чоловічим факторами у 4,6 і 5,8 разу відповідно.

Розвиток гормональних порушень, особливо на ранніх термінах гестації, може бути результатом недостатності лютеїнової фази (НЛФ) менструального циклу, гіперандрогенії, гіперстимуляції яєчників і в подальшому впливати на перебіг вагітності, стан фетоплацентарного комплексу. Найбільш часто виявляють зміни концентрації прогестерону, естрогенів, андрогенів, β-ХГ, плацентарних гормонів.

Динаміка середнього рівня β-ХГ у жінок після застосування ДРТ відрізняється від такої при фізіологічній вагітності і має індивідуальні коливання, що пов'язано з попередньою стимуляцією яєчників у програмах ДРТ. Рівень β-ХГ, що характеризує стан трофобласта, може свідчити про зменшення функції останнього і бути першим прогностичним критерієм для визначення позаматкової, нормальної маткової вагітності або підвищеного ризику ускладнень. Рівень β-ХГ вищий за 100 мМО/мл вважали прогностично сприятливим для подальшого перебігу вагітності. Жінки після ДРТ, які мали початкові рівні β-ХГ нижчі за 100 мМО/мл, потребували поглибленого обстеження і своєчасної корекції ускладнень вагітності. Показники рівня β-ХГ у жінок після ДРТ залежно від етіологічного фактора безплідності представлено у таблиці.

Одним з найбільш важливих аспектів, що сприяють зниженню репродуктивних втрат після настання вагітності із застосуванням ДРТ, є призначення підтримувальної гормональної терапії в лютеїнову фазу індукованого циклу і ранні

**Вихідні рівні вмісту гормонів у сироватці крові у жінок після ДРТ та при спонтанних вагітностях, М±m**

Показник	Ендокринна безплідність, n=80	Трубно-перитонеальна безплідність, n=90	Чоловіча безплідність, n=50	Контрольна група, n=50
β-ХГ, мМО/мл	48,6±3,6*	87,2±6,8*	96,5±11,2*	128,3±8,4
Прогестерон, нмоль/л	91,9±12,1	100,7±10,2*	110,8±9,5	118,5±11,4
Естрадіол, нмоль/л	10,6±1,8*	8,4±2,0*	6,8±1,4*	5,6±2,1
Прогестерон/естрадіол	11,1±1,3	12±1.1	16,3±2,2	21,9±2,1
Кортизол, нмоль/л	246±20*	228±14	196±12*	184±11

Примітка. \* – p<0,05 у порівнянні із групою контролю.

терміни вагітності. У зв'язку з цим у літературі широко висвітлюються питання щодо необхідності і обґрунтованості призначення гормональної терапії жінкам після ДРТ [9]. Деякі автори вважають за доцільне введення великих доз гестагенів через недостатність функціонування множинних жовтих тіл (після пункції великої кількості фолікулів) і відносно гіперестрогенемію у лікувальних циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), інші пропонують обмежувати призначення препаратів після закінчення лютеїнової фази індукованого циклу через негативний вплив великих концентрацій прогестерону на репродуктивну систему плода, зокрема виникнення гіпоспадії [12].

Недостатній синтез прогестерону як результат недостатності лютеїнової фази менструального циклу призводить до неповноцінної секреторної трансформації ендометрія, змін функцій маткових труб, порушенню імплантації заплідненої яйцеклітини, що клінічно проявляється безплідністю або спонтанним перериванням вагітності у I триместрі. Згідно з даними літератури, НЛФ реєструють у кожній другій жінки з безплідністю та звичним невиношуванням в анамнезі [12].

Для виключення або встановлення факту наявності прогестеронової недостатності у жінок досліджуваних груп був визначений рівень концентрації прогестерону у плазмі крові після застосування ДРТ. Як видно з таблиці, вірогідної різниці у показниках вихідного рівня прогестерону в обстежених жінок різних груп не виявлено, що може бути зумовлено значною прогестероновою підтримкою вагітності після застосування ДРТ.

Вихідний рівень вмісту естрадіолу після застосування ДРТ був підвищений майже у 2 рази у пацієнок з ендокринним фактором безплідності, у 1,6 та 1,3 разу – у жінок з трубно-перитонеальною і чоловічою безплідністю відповідно у порівнянні з контрольними показниками. В основі відносно гіперестрогенії у пацієнок з ендокринною безплідністю і у певної кількості пацієнок з трубно-перитонеальною безплідністю лежить стимуляція овуляції за допомогою агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) і людських менопаузальних гонадотропінів. Слід зазначити, що гіперестрогенія у пацієнок з ендокринною безплідністю може створювати умови для такого ускладнення програми ЕКЗ, як синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Визначено, що частота розвитку СГЯ була найбільш високою у пацієнок з ендокринною безплідністю в анамнезі – 30% (24 жінки), що в 2,3 і в 1,8 разу вище, ніж у пацієнок з трубно-перитонеальним і чоловічим факторами безплідності відповідно. У всіх пацієнок з СГЯ, незалежно від причини безплідності, спостерігалася загроза переривання вагітності у I триместрі. Проте навіть за відсутності СГЯ загрозу переривання вагітності з вищою частотою виявлено у вагітних з ендокринним чинником безплідності в анамнезі, ніж у разі трубно-перитонеального і чоловічого факторів безплідності (42,5% проти 28,9% і 12% випадків відповідно). Це, можливо, пов'язано з масивною гормонотерапією для стимуляції овуляції і підтримки жовтого тіла, що у I триместрі вагітності провокує активацію автоімунних процесів і тромбофілічних станів, гальмує продукцію ХГЛ, підвищує тону-

міометрія і призводить до загрози відшарування хоріона, переривання і втрати вагітності.

Аналізуючи показники співвідношення прогестерон/естрадіол (див. таблицю), було виявлено, що на початковому етапі цей коефіцієнт був вірогідно знижений у порівнянні з контролем – в 1,8 разу, 2 рази та 1,3 разу у пацієнок I, II і III груп спостереження відповідно. Проте у 7 (7,8%) жінок I групи і у 14 (17,5%) жінок II групи при гормональному дослідженні у терміні 2–3 тиж вагітності виявлено зниження рівнів естрадіолу і прогестерону в крові, що характеризувало недостатність гравідарних жовтих тіл і плаценти, яка формується внаслідок попередньої гіперестрогенної стимуляції у лікувальному циклі ДРТ.

Вагітних після ДРТ при виявленні недостатніх рівнів статевих гормонів при первинному обстеженні зараховували до групи ризику щодо розвитку ускладнень вагітності за гормональними параметрами, зокрема загрози невиношування вагітності, що передбачало необхідність проведення термінової корекції з використанням комплексної терапії.

Визначення кортизолу у пацієнок обстежуваних груп продемонструвало підвищення його вмісту з самого початку вагітності, що може свідчити про гіперандрогенію надниркового генезу та велику вірогідність розвитку ускладнень вагітності.

Гормональні порушення в організмі вагітної є найбільш частою причиною ускладнень вагітності і можуть призвести до змін в інших системах і органах жінки, що потребує подальшого дослідження.

Однією з домінуючих причин порушення репродуктивної функції і проведення ДРТ є безплідність, зумовлена запальним фактором. Довготривалий запальний процес призводить до зниження імунорезистентності, змін гемостазіологічних властивостей крові, циркуляції патологічних антитіл. Аналіз факторів ризику несприятливого перебігу і завершення вагітності у пацієнок з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі виявив високу частоту непрохідності маткових труб внаслідок перенесених запальних захворювань статевих органів – у 62,5% вагітних цієї групи з репродуктивними втратами причиною безплідності були сальпінгофорити і пельвіоперитоніти специфічної етіології в анамнезі. Виявлено, що висока частота активації персистувальної вірусно-бактеріальної інфекції у I триместрі вагітності (близько 75%) в умовах імунodefіциту при вагітності після застосування ДРТ має велике значення в генезі розвитку ускладнень гестаційного процесу. Під час дослідження на наявність патогенної та умовно-патогенної мікрофлори виявлено, що у статевих шляхах жінок з ендокринним і чоловічим факторами безплідності частіше фіксували мікрофлору у формі грибів роду *Candida* – у 17,5% і 12% пацієнок відповідно. Порушення мікробіоценозу – підвищення вмісту стафілокока, стрептокока, кишкової палички при бактеріологічному дослідженні виділень сечостатевих шляхів частіше спостерігалось у вагітних контрольної групи. Цей факт можна пояснити тим, що жінкам перед проведенням циклів ДРТ проводили ретельне дослідження мікрофлори сечостатевих шляхів і необхідну санацію.

Отже, проведені дослідження дозволили визначити етіопа-

тогенетичні чинники несприятливого перебігу вагітності і репродуктивних ускладнень у жінок після застосування ДРТ у I триместрі вагітності. Провідну роль серед них відіграють: вік вагітних понад 27 років, тривалий період інфертильності – більше 5 років, дисбаланс стероїдних гормонів з відносною гіперестрогенією і розвитком СГЯ, наслідки перенесених до вагітності запальних захворювань статевих органів і висока частота активації вірусно-бактеріальної урогенітальної інфекції на ранніх термінах вагітності, оперативні втручання на органах малого таза.

### Этиопатогенетические аспекты течения I триместра беременности у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий Л.Н. Выговская, Т.Р. Никонюк

**Цель исследования:** изучение этиопатогенетических аспектов течения беременности у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с бесплодием в анамнезе. **Материалы и методы.** Проведено комплексное проспективное обследование 220 беременных после ВРТ с бесплодием различного генеза в анамнезе в I триместре беременности и 50 беременных, которые забеременели впервые и самостоятельно.

**Результаты.** Определены этиопатогенетические факторы осложненной беременности и репродуктивных потерь у женщин после ВРТ в I триместре беременности, среди которых ведущую роль играют возраст беременных более 27 лет, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, длительный период инфертильности, дисбаланс стероидных половых гормонов и развитие синдрома гиперстимуляции яичников, последствия перенесенных воспалительных процессов и оперативных вмешательств на органах малого таза.

**Заключение.** Независимо от этиологических факторов бесплодия в анамнезе для женщин после ВРТ по развитию осложненной беременности и репродуктивным потерям наиболее критическим является I триместр беременности, что предусматривает оптимизацию и внедрение комплексных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** бесплодие, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии.

### ВИСНОВКИ

Результаты проведенных досліджень доводять, що незалежно від етіологічних факторів безплідності в анамнезі для жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) найбільш загрозливим щодо розвитку ускладнень вагітності і репродуктивних втрат є I триместр вагітності. Визначені поліетіологічні чинники несприятливого перебігу вагітності у жінок після застосування ДРТ передбачають необхідність розроблення і впровадження комплексних заходів для лікування і профілактики гестаційних і перинатальних ускладнень.

### Etiopathogenetical aspects of I trimester pregnancy course in women after assisted reproductive technology L.M. Vygivska, T.R. Nykoniuk

**The objective:** to study etiopathogenetical aspects of pregnancy after IVF in women with a history of infertility.

**Patients and methods.** A prospective comprehensive survey of 220 pregnant in the first trimester of pregnancy after IVF with infertility of different genesis in history and 50 naturally firstly pregnant women.

**Results.** Etiopathogenetical factors of complications of pregnancy and reproductive losses in women after IVF in the first trimester of pregnancy were defined, including the leading role played by the age of pregnant women over 27 years, burdened obstetric and gynecological history, a long period of infertility, the imbalance of steroid hormones and the development of OHSS, consequences carried inflammatory processes and surgery on the pelvic organs.

**Conclusion.** First trimester of pregnancy is most dangerous for developing of complications of pregnancy and reproductive losses for women after ART regardless of etiologic factors of infertility in history, and involves optimization and implementation of comprehensive diagnostic and treatment and preventive measures.

**Key words:** infertility, pregnancy, assisted reproductive technology.

### Сведения об авторах

**Выговская Лилия Николаевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

**Никонюк Татьяна Робертовна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: t.nykoniuk@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамов М.М. Вагітність і пологи після застосування допоміжних репродуктивних технологій, виконаних за відсутності та наявності маткових труб / М.М. Адамов // Здоровье женщины. – 2011. – № 5 – С. 159–160.
2. Александрова Н.В. Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Пути профилактики / Н.В. Александрова, О.Р. Баев, Т.Ю. Иванец // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4–2. – С. 33–38.
3. Бесплодный брак: практическое руководство [под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.К. Чайки]. – Донецк: ЧП «Лавис», 2012. – 384 с.
4. Вигівська Л.М. Стан системи гемостазу та ендотеліального статусу у вагітних після застосування ДРТ /
5. Грищенко М.Г. Патогенетичні основи вдосконалення допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які перенесли хронічні запальні захворювання органів малого таза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / М.Г. Грищенко // Харківський національний медичний університет. – Х., 2011. – 34 с.
6. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навчальний посібник / за ред. Ф.В. Дахна, В.В. Камінського, О.М. Юзька. – К., 2011. – 338 с.
7. Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогатель-

- ные репродуктивные технологии / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, Л.И. Кузмичев. – М.: МИА, 2008. – 592 с.
8. Левкович М.А. Нарушение иммунного гомеостаза при угрозе прерывания беременности инфекционного генеза / М.А. Левкович, В.А. Линде, В.О. Андреева // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2 (ч. 2). – С. 313.
  9. Мозгова О.М. Комплексна діагностика ризику та попередження загрози переривання вагітності у жінок після екстракорпорального запліднення / О.М. Мозгова // Український Медичний Часопис. – 2005. – № 2. – С. 102–109.
  10. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by

- ESHRE. Hum Reprod. 2012; 27: 2571–84.
11. Ford H.B. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy / H.B. Ford, D.J. Schust // Reviews in Obstetrics and Gynecology. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 76–83.
  12. Nyboe Andersen A. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial / A. Andersen Nyboe, B. Popovic-Todorovic, K.T. Schmidt // Human Reproduction. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 357–361.
  13. Serum AMH levels and circulating progenitor cells in women; the role of vascular function in ovarian aging / A.C. De Cat, F. Yarde, H. Gremmels [et al.] // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28, suppl. 1. – P. 28–29.