

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
СБАЛАГ „МАЙЧИН ДОМ“ ЕАД

**Акушерски проблеми през втората половина на
бременността и раждането при едноплодни
бременности след Ин витро фертилизация**

ДИСЕРТАЦИЯ

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Област на висше образование: Здравеопазване и спорт

Професионално направление: медицина

Научна специалност: Акушерство и гинекология

На Д-р СЕРГЕЙ СВЕТОСЛАВОВ СЛАВОВ

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Доц. д-р Борислав Маринов Маринов, д.м.

НАУЧЕН КОНСУЛТАНТ

Проф. д-р Асен Иванов Николов, д.м.

София 2020 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	6
I. ВЪВЕДЕНИЕ	7
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
II.1 Индикации, същност и видове IVF. Терминология.....	9
II.2 Протичане на бременността постигната чрез IVF.....	11
II.3 Влияние на възрастта върху протичането на бременността и раждането.....	12
II.4 Продължителност на бременността. Предтерминно раждане. Ниско тегло при раждането. SGA.....	14
II.5 Определяне влиянието на IVF и инфертилитета върху честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането.....	21
II.6 Фактори свързани с IVF влияещи върху изхода от бременността и раждането.....	22
II.6.1 Брой на трансферираните ембриони.....	22
II.6.2 Наличие на „ изчезващ близък “.....	26
II.6.3 Влияние на контролираната овариална хиперстимулация.....	28
II.6.4 Вид на оплождането– IVF или ICSI.....	29
II.6.5 Вид на ембриотрансфера– FET или свеж ET.....	30
II.6.6 Вид на стерилитета– тубарен или мъжки.....	32
II.6.7 Обобщение.....	33
II.7 Усложнения на бременността.....	34
II.7.1 Преeklampсия и гестационен диабет.....	34
II.7.2 Плацентарна патология.....	38
II.7.2.1 Плацента превия.....	38
II.7.2.2 Абрупцио на плацентата.....	42
II.7.3 Седалищно предлежание при IVF.....	43
II.8 Раждане и състояние на новороденото.....	45
II.8.1 Родоразрешение при IVF.....	45
II.8.1.1 Цезарово сечение.....	46
II.8.1.2 Вагинално раждане. Индукция на раждането. Оперативно вагинално раждане.....	47

II.8.1.3 Усложнения при раждането.....	47
II.8.2 Състояние на новороденото.....	50
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	53
III.1 ЦЕЛ.....	53
III.2 ЗАДАЧИ.....	53
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	54
IV.1 Клиничен материал.....	54
IV.2 Използвани класификации и дефиниции.....	57
IV.3 Методи на изследване.....	58
IV.4 Използвани статистически методи.....	60
V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	62
V.1 Обща характеристика на изследваните групи.....	62
V.1.1 Възраст.....	62
V.1.2 Паритет.....	63
V.1.3 Вид на стерилитета.....	64
V.1.4 Брой трансферирани в матката ембриони.....	64
V.1.5 Честота на синдрома “изчезващ близък”.....	65
V.1.6 Разпределение според вида на оплождането – IVF или ICSI.....	65
V.1.7 Разпределение според вида на ЕТ – свеж или FET.....	66
V.2 Продължителност на бременността. Предтерминно раждане. Ниско тегло при раждането.....	67
V.2.1 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото.....	67
V.2.1.1 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото в група I.....	67
V.2.1.2 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото в група II.....	68
V.2.1.3 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото в група III.....	69
V.2.2 Предтерминно раждане. Ниско тегло при раждането. Рискови фактори.....	71
V.2.2.1 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група I. Влияние на факторите възраст и паритет.....	71
V.2.2.2 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група II. Влияние на някои акушерски усложнения.....	75

V.2.2.3 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група III. Влияние на някои рискови фактори за предтерминно раждане.....	80
V.3 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането- влияние на фактори от страна на IVF.....	85
V.3.1 Брой на трансферираните ембриони.....	85
V.3.2 Наличие на изчезващ близък.....	87
V.3.3 Ембриотрансфер – свеж или FET.....	92
V.3.4 Свеж ET и FET– сравнение със спонтанни бременности.....	94
V.3.5 Вид на оплождането – IVF или ICSI.....	98
V.3.6 Вид на стерилитета – тубарен или мъжки.....	100
V.4 Усложнения на бременността.....	102
V.4.1 Прееклампсия.....	102
V.4.2 Гестационен диабет.....	106
V.4.3 Плацента превия.....	107
V.4.4 Абрупцио на плацентата.....	113
V.5 Родоразрешение при IVF.....	114
V.5.1 Цезарово сечение.....	114
V.5.1.1 Честота на цезарово сечение. Влияние на факторите възраст и паритет.....	114
V.5.1.2 Цезарово сечение при добър pelvic score.....	116
V.5.1.3 Анализ на индикациите “IVF” и „стерилитет“ за цезарово сечение при IVF.....	117
V.5.1.4 Седалищно предлежание при IVF.....	118
V.5.1.5 Гестационен срок при планово родоразрешение. Ятрогенно влияние.....	119
V.5.1.6 Цезарово сечение при „нискорискови“ пациенти.....	119
V.5.2 Вагинално раждане.....	122
V.5.2.1 Оперативно вагинално раждане.....	122
V.5.2.2 Индукция на раждането.....	124
V.5.2.3 Усложнения в третия период на раждането.....	125
V.5.3 Кръвозагуба при раждането.....	125
V.6 Състояние на новороденото.....	129
V.6.1 АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането.....	129
V.6.2 АПГАР<7 на 1-ва и 5-та минута след раждането.....	130
V.6.3 Престой на новороденото в ДИО.....	132
V.6.4 Мъртвораждаване.....	134

V.6.5 Хипотрофия на новороденото.....	134
V.6.5.1 Брой на трансферираните ембриони.....	135
V.6.5.2 Наличие на изчезващ близък.....	136
V.6.5.3 Ембриотрансфер – свеж или FET.....	139
V.6.5.4 Свеж ET и FET– сравнение със спонтанни бременности.....	140
V.6.5.5 Вид на оплождането- IVF или ICSI.....	142
V.6.5.6 Вид на стерилитета- тубарен или мъжки.....	142
VI. ИЗВОДИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	143
VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	145
VIII. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	146
IX. УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	146
X. КНИГОПИС.....	148

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

- АРТ** – асистирани репродуктивни технологии
- ДИО** – детско интензивно отделение
- Свеж ЕТ** – ЕТ по време на КОХС
- ЕТ** – ембриотрансфер
- FET** – ембриотрансфер на замразени/размразени ембриони
- г.с.** – гестационна седмица
- ICSI** – *intra cytoplasmic sperm injection*- интрацитоплазмено инжектиране на единичен сперматозоид
- IVF** – Ин витро фертилизация
- IUI** – вътрематочна инсеминация
- КОХС** – контролирана овариална хиперстимулация
- LBW** – плод с ниско тегло при раждането
- ПР** – предтерминно раждане
- SGA** – малко за гестационната възраст тегло
- SET** – *single embryo transfer*, ембриотрансфер на единичен ембрион
- DET** – *double embryo transfer*, ембриотрансфер на два ембриона
- VLBW** – много ниско тегло при раждането

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Историята на Ин витро оплождането и ембрионалния трансфер (ЕТ) датира от далечната 1890 г., когато Уолтър Хийп, професор в Кеймбридж, провеждащ проучване на репродукцията при различни видове животни, съобщава за първия познат случай на трансплантация на ембрион при зайци, много преди въобще да се помисли за това при хората. Дълго време развитието на IVF е било обект на научната фантастика и експерименти с животни. През 1961 г. е описана първата в света пункция на фоликули с цел добиване на яйцеклетки. Процедурата е извършена чрез лапароскопия. През 1965 г. Робърт Едуардс се опитва да оплоди *in vitro* човешки овоцити. Първата бременност след IVF е съобщена от екипът на проф. Carl Wood и John Leeton в Мелбърн, Австралия. За жалост бременността завършва с ранен спонтанен аборт. През 1978 г. Steptoe и Edwards публикуват доклад за ектопична бременност след трансфер на човешки ембрион.

След всичко това се стига до 25.07.1978 г., когато се ражда първото в света дете след IVF- Louise Brown. От тогава милиони деца са заченати чрез този метод или негови модификации. Ин витро оплождането е процедура, чиято цел е да увеличи шанса за зачеване при двойки, при които други методи за зачеване са били неуспешни или невъзможни. Британският учен Робърт Едуардс е носител на Нобелова награда за медицина за 2010 година за разработването на ин витро оплождането – откритие, което помогна на милиони безплодни двойки да имат деца. В днешно време в повечето страни повече от 1% от новородените са от бременности след IVF, като в някои страни достига 5%. През 1981 г. се ражда първото в САЩ дете след IVF.

През 1983 г. е постигната първата в света бременност при жена с липсващи яйчници посредством донорска яйцеклетка по време на изкуствен менструален цикъл и специална хормонална поддръжка в първите 10 седмици на бременността. Същата година се ражда и първото в света дете от замразен ембрион. През 1992 г. се съобщава за първата в света бременност след ICSI с което се поставя началото на революционно нов подход в лечението на мъжкия стерилитет.

От направената историческа справка се демонстрира бурното развитие на тази област от медицината и невероятните постижения които се наблюдават. Това е една сравнително нова и изключително авангардна технология с много бъдещи възможности. Проучват се и възможните разлики в протичането на бременността и раждането при бременности постигнати чрез IVF сравнени със спонтанно настъпилите бременности.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Инфертилитет има при неспособност на двойката да постигне бременност след една година на полови контакти без контрацепция(165). В Америка се счита, че засяга между 10% и 20% от двойките в репродуктивна възраст(55,165). Причини при жената се откриват в 30%-40% от всички случаи, докато мъжки фактор се доказва в 10%-30% от случаите. Може да се дължи и на едновременното засягане на двамата партньори– 15%-30% от случаите(5,165). Повечето двойки смятат, че ще постигнат бременност веднага щом решат. Щом не се постигне бременност за определеното време, повече от половината от двойките започват да търсят лекарска помощ и това често довежда до откриване на причината за безплодието. Но дори и след поставена диагноза не винаги последващото лечение е успешно и довежда до постигане на бременност. Обичайно лечението включва оперативни намеси за лечение на различни заболявания на половите органи, използване на медикаменти за лечение на овулаторни нарушения, както и индукция на овулацията и/или вътрематочна инсеминация (IUI) със сперма от партньора или от донор. При неуспех на тези методи може да се прибегне до прилагане на асистиран репродуктивни технологии(ART), най-често от които е ин витро оплождането (IVF) с различните му модификации. От 1978 г. насам повече от 7 милиона деца по света са родени с помощта на ART.

II.1 Индикации, същност и видове IVF. Терминология.

Процедурата оплождане ин витро представлява взимането на зрели яйцеклетки от жената, оплождането им от сперматозоиди в лабораторни условия и връщането на получените ембриони обратно в матката на жената 2-5 дни след оплождането.

Основните индикации за IVF са:

- Тубарен стерилитет– при липсващи, запушени или тежко увредени маточни тръби.

- Тежък мъжки стерилитет– IVF е първи метод на избор при големи отклонения в концентрацията, подвижността и морфологията на сперматозоидите.
- Намален яйчников резерв– при такива случаи времето до концепцията е ограничено и успехът от други методи на лечение е съмнителен.
- Причини за стерилитет, при които други, по-малко инвазивни методи на лечение са се оказали неуспешни– овулаторна дисфункция, ендометриоза, неизяснен инфертилитет.
- Овариална недостатъчност с ползване на донорски овоцити.
- Маточен фактор – в редки случаи, когато матката е увредена или липсва, може да се използва метода за постигане на сурогатна бременност
- По редки индикации– селекция на пола, предимплантационна генетична диагностика, превенция на митохондриални заболявания.

Методът IVF трябва да се прилага, когато по-малко инвазивните методи на лечение не са дали желан резултат. Причината за това е, че този метод е свързан с висока цена, необходимост от процедури и прилагане на медикаменти, носещи известен риск за пациента, повишена честота на многоплодна бременност и вероятност от някои акушерски усложнения на бременността. Около 25-35% от жените, които опитват процедурата ин витро оплождане забременяват. Този процент зависи от фактори като възраст на жената, причина за стерилитета, качеството на ембрионите и опита на екипа извършващ процедурата.

Младата възраст е от първостепенно значение за успеха от лечението. През 2012 г. в САЩ възрастовото разпределение на пациентите подложени на IVF, довели до раждане на живо дете е било:

- < 35 години - 40.7%
- 35-37 години – 31.3%
- 38-40 години – 22.2%
- 41-42 години – 11.8%
- > 42 години – 3.9%

(164).

Въпреки че първото дете, родено след ин витро оплождане е резултат от трансфер

на един ембрион, получен чрез пункция при естествен (нестимулиран) цикъл, обичайната практика е да се стимулират яйчниците с цел синхронно развитие на множество фоликули и добиване на повече яйцеклетки. Това увеличава успеваемостта от процедурата. Следва пункция на фоликулите, при която се аспирират зрелите яйцеклетки от яйчниците. За да се постигне оплождане, овоцитите се смесват със сперматозоидите в малък обем специална хранителна среда – класическо IVF. Когато причината за безплодието е наличието на тежък мъжки фактор, тогава се прибегва до т.н. ICSI. Това е метод, при който чрез специален микроскоп с възможност за микроманипулиране на гаметите се въвежда единичен сперматозоид в яйцеклетката (Intra Cytoplasmic sperm injection- ICSI). Може да се приложи и когато има липса на оплождане при предишен опит с класическо IVF. Развитието ICSI през последните години доведе до постигане на честота на бременностите както при IVF без мъжки фактор. Връщането на получените ембриони в кухината на матката се нарича ембриотрансфер (ET). Обикновено се трансферират 1-4 ембриона, в зависимост от тяхното качество, причината за безплодието, поредността на опита и възрастта на пациентката. Обичайно ембриотрансферът се осъществява на 3-ти или 5-ти ден след фоликулната пункция. Процедурата се осъществява чрез специален катетър през цервикалния канал. При наличие на повече ембриони, част от тях може да бъдат замразени и да се трансферират на следващ етап. Тогава се осъществява т.н. размразен ембриотрансфер (FET). Голям брой проучвания доказват по-добър изход от бременността при ползване на замразени ембриони.

II.2 Протичане на бременността постигната чрез IVF

Протичането на бременността след IVF се отличава с някои особености. Редица проучвания изследват тези бременности и изхода от тях, както при едноплодните, така и при многоплодните. Изследват се различни фактори като придружаваща патология у жената, метод на забременяване, самата процедура и нейните елементи, както и причините за инфертилитет. И докато за многоплодните бременности е пределно ясно, че крият повишен риск от усложнения за майките и техните плодове, то интересни са и резултатите при едноплодните бременности. Много от проучванията достигат до извода, че сравнени със спонтанните едноплодни бременности тези постигнати чрез асистирани репродуктивни

технологии са по-рискови по отношения на някои усложнения за майката и плода, както и за по-неблагоприятен перинатален изход (7). Един от основните рискови фактори се явява напредналата възраст на жените. Много от жените, които се нуждаят от IVF по повод инфертилитет са по-възрастни от средната възраст на бременните жени. Рисковете за развитие на хронични заболявания като обезитас, захарен диабет, хронична хипертония и сърдечно-съдови заболявания се увеличават с възрастта - те дават директно отражение върху протичането на бременността- както спонтанно настъпила, така и след IVF. Преди да се пристъпи към IVF е необходимо да се изследва двойката и да се обмислят възможните акушерски рискове при настъпване на бременност. Това изисква мултидисциплинарен подход преди започване на процедурите при тези пациенти. Тъй като голяма част от проучванията при инфертилитет и IVF изследват много от рисковите фактори за усложнения на бременността, те правят изводи по отношение на обширна част от патологията по време на бременността и раждането.

III.3 Влияние на възрастта върху протичането на бременността и раждането

Раждането в напреднала възраст на майката се е превърнало в често събитие, особено в развитите страни. Асистираните репродуктивни техники, включващи IVF и използването на донорски яйцеклетки, допринасят за повишаване на честотата на бременните над нормалната репродуктивна възраст. В Англия и Уелс средната възраст за раждане прогресивно се е увеличила от 70-те години на миналия век от 26.4 на 29.5 г. през 2010 г., като 48% от децата са родени от майки на възраст повече от 30 години.(122).

Възраст на майката над 35 години се свързва с редуциране на фертилитета(субфертилитет), повишен риск от хромозомни аномалии, спонтанни аборти, многоплодни бременности, ниско тегло при раждането, плацента превия и раждане с цезарово сечение. Допълнително се наблюдава повишен риск от усложнения на бременността като гестационен диабет и прееклампсия (70).

За да оценят влиянието на възрастта на бременната върху акушерските рискове е извършено голямо проспективно кохортно проучване на повече от 1.5 млн. родилки в Швеция. Открива се, че във възрастта 40-44 г. майчината смъртност е 16.2 пъти по-висока сравнено с възрастта 20-29 г. В групата над 45 г. рискът е 121

пъти по-висок. Също така перинаталния изход в напреднала възраст е по-лош, което включва антепартална смърт на плода, по-висока интрапартално-свързана перинатална смъртност и ранна неонатална смъртност, както и по-дълъг престой на новороденото в детско интензивно отделение(70). Разбира се има и много утежняващи фактори повлияващи изследваните показатели. В едно проспективно проучване на едноплодни бременности не се установява връзка между честотата на преекламписия и възрастта на жената след след отчитане на фактори като раса, ВМІ, паритет, тютюнопушене, други заболявания, предишни усложнения на бременността и използването на IVF. Само развитието на гестационен диабет се наблюдава 2.4 пъти по-често във възрастта над 40 г., сравнено с възрастта под 35 г. (56).

Други автори също намират връзка между майчината възраст, IVF и усложненията на бременността. Едно малко проучване изследва едноплдни бременности след 22 г.с. без аномалии на плода. Включени са 330 жени във възрастта над 40 г., от които 242 са след спонтанна концепция и 88 след IVF-ICSI с автоложни ембриони. Те са сравнени с 450 жени на възраст 30-34 г., от които 422 са след спонтанна концепция и 28 след IVF-ICSI. В групата с възраст над 40 г. честотата на индуцирана от бременността хипертония е била 7.9% при бременностите след спонтанна концепция, спрямо 20.5% при групата бременни след IVF. При по-младата група тези проценти са 2.6% и 14.3 % съответно. Индуцираната от бременността хипертония е по-честа при всички жени бременни след IVF, спрямо бременните след спонтанна концепция. Като цяло е и по-чест проблем при по-възрастните жени независимо от начина на концепция. Причината за по-високата честота на това усложнение на бременността може да се дължи на фактори от страна на майката още от преди бременността, на хормоналния статус по време на IVF процедурата или на самата ICSI процедура. Независимо от конкретната причина водеща до развитие на преекламписия трябва да се направят изводи за клиничната практика а именно, че трябва много внимателно да се оценява риска от развитие на преекламписия при пациентки в напреднала възраст и бременност след IVF-ICSI. Авторите достигат и до други изводи. Успеваемостта при опит за вагинално раждане в напредналата възраст и бременност след ICSI е много по-ниска отколкото след спонтанна концепция в тази възрастова група. Много по-често се наблюдават оперативно вагинално раждане и спешно цезарово

сечение. Отворен остава въпросът дали по-лошия перинатален изход след IVF-ICSI се дължи повече на IVF процедурата или на особеностите на пациентите с инфертилитет(183).

III.4 Продължителност на бременността. Предтерминно раждане. Ниско тегло при раждането. SGA

Предтерминното раждане е сериозен и актуален проблем в клиничната практика. Около 2/3 от неонаталната смъртност се дължи на предтерминно раждане. Според статистиката средно около 10-15 % от ражданията завършват преждевременно, както в България, така и в световен мащаб. Според данните от Асоциацията по неонатология за 2010 година процентът за България е 9% или казано в цифри това са 6750 новородени. Според СЗО всяка година в света се раждат около 15 млн. недоносени деца. Причините могат да са най-разнообразни, но въпреки това често остават неизяснени. За да се осъществи ефективна профилактика на предтерминното раждане е необходимо добро познаване на основните рискови фактори както от страна на майката, така и от страна на плода. От страна на майката значение имат фактори като възраст, тегло, предишни предтерминни раждания, ВМІ, придружаващи заболявания (ендокринни, хипертония, анемия, уроинфекции, хориоамнионит), аномалии на матката (еднорога, двурога, септирана, миоматозна), оперативни интервенции върху матката, конизация на маточната шийка и др.. От плода най-често се обсъждат неправилно предлежание, многоплодна бременност, аномалии, хидрамнион, Rh изоимунизация, както и плацентарна патология- плацента превия, абрупцио на плацентата. IVF с различните си модификации също се разглежда като рисков фактор за предтерминно раждане и раждане на плод с ниско тегло. Според някои автори IVF заема пето място като рисков фактор за предтерминно раждане при едноплодните IVF бременности, след фактори като хронични бъбречни заболявания, конизация на маточната шийка, предишно предтерминно раждане и маточни аномалии. IVF бременностите носят 1.5 пъти по-висок риск от предтерминно раждане спрямо спонтанно настъпилите едноплодни бременности (14).

Част от проучванията изследващи влиянието на IVF върху ПР и LBW правят изводи и за рискът от развитие на хипотрофия на новороденото(SGA) при тези бременни. Затова заедно с изводите за ПР и LBW се правят и такива за SGA.

Допълнително SGA се разглежда и в главата за влиянието на IVF върху новороденото.

След раждането на първото дете, IVF се превръща в стандартен метод на лечение при различни фактори, водещи до стерилитет, въпреки първоначалната липса на проучвания за възможни тежки странични ефекти за майката и плода. По-късното възпроизвеждане и по-лесния достъп до лечение доведе до значително повишение на използването на IVF. В началото проучванията са били фокусирани главно върху ефикасността на метода и сравнение на различните методи за АРТ, честотата на ранните аборти и многоплодните бременности. По-късно фокусът се измества върху ефектът на IVF върху здравето на пациента, бременността и състоянието на детето. Провеждат се проучвания, сравняващи перинаталния изход от бременности след IVF със спонтанно възникнали бременности. Повечето проучвания откриват повишена честота на предтерминно раждане (ПР), дефинирано като раждане преди 37-ма седмица на бременността, ниско тегло при раждането (LBW), дефинирано като раждане на плод с тегло <2500 г. и малко тегло за гестационната възраст (SGA), дефинирано като раждане на плод с тегло под 10-и перцентил за съответната гестационна възраст. Малък брой проучвания не откриват такава връзка. Тези проблеми са от съществено значение за клиничната практика, тъй като са определящи за честотата на неонаталната заболяемост и смъртност(30). Ниското тегло при раждането е свързано с неврологични уреждания като церебрална парализа (123), когнитивни и невромоторни нарушения (87) и поведенчески проблеми през детството(21,63,148). Едно кохортно проучване проследява 1338 предтерминно родени деца (<32 гестационна седмица) и установява, че те не се развиват като пълноценни и самостоятелни възрастни(190).

Най-ранните проучвания за възможни рискове свързани с по-лош перинатален изход при Ин витро едноплодните бременности се появяват сравнително скоро след въвеждането на метода в клиничната практика. Едно такова проучване през 1994 г. във Великобритания сравнява изхода от IVF и спонтанно възникнали едноплодни бременности и открива 14% ПР, 14% LBW и 18% SGA в IVF групата (177). Не се установяват разлики в честотите на мъртворажданията, перинаталната смъртност и вродените аномалии на плода. Последващо проучване в Австралия установява по-висока честота на SGA при IVF едноплодните бременности,

сравнени с тези след спонтанна концепция – 16,3% след IVF и 10% при спонтанна концепция. Подобни разлики се наблюдават и по отношение на честотата на предтерминно раждане- 16% след IVF спрямо 6.2% при спонтанна концепция(192). Schieve et al, 2002, установяват, че рискът от LBW е 2.6 пъти по-висок след IVF и раждане на термин спрямо едноплодните бременности при спонтанна концепция. Това е едно от по-ранните проучвания където са разгледани общо IVF бременностите, без да се анализират детайли от самото IVF.

Първите големи систематични анализи изследващи влиянието на IVF върху протичането на бременността и раждането са направени през 2004 г. Те достигат до извода, че едноплодните бременности след IVF сравнени със спонтанно възникналите едноплодни бременности водят по-често до предтерминно раждане, ранно предтерминно раждане(<32 г.с.), ниско тегло при раждането, много ниско тегло при раждането(<1500 г.) и раждане на малки за гестационната възраст деца(69,62).

Jackson et al., 2004, имат за цел да дадат отговор на въпроса дали едноплодните бременности след IVF са с по-висок риск от перинатална смъртност, ПП, SGA, LBW и VLBW. В него изследователи от университета в Калифорния провеждат мета анализ на 15 проучвания, сравняващи 12283 IVF и 1.9 млн. спонтанни едноплодни бременности. Отчетени са възрастта и паритета на жените в двете групи. Включени са само едноплодни бременности постигнати при стандартни IVF цикли – след овариална стимулация, пункция на фоликули, IVF и ET на свежи ембриони Изключени са проучванията с повече от 50% други методи за IVF – ICSI, размразени или донорски овоцити, и такива разглеждащи спонтанна концепция при инфертилни пациенти. В допълнение към възрастта и паритета, половината от проучванията са уеднаквени по етнос, медицинска застраховка, тютюнопушене, ВМІ и акушерски усложнения. Направени са анализи и за други акушерски и неонатални усложнения когато поне 3 проучвания са показали съответните изводи. Те включват ранно предтерминно раждане(<32 г.с.), вида на раждането, малпрезентация, гестационен диабет, предизвикана от бременността хипертония, вагинално кървене, плацента превия и престой на новороденото в неонатологично интензивно отделение.

Основните изводи са, че сравнени с едноплодните бременности след спонтанна концепция, тези постигнати чрез IVF са свързани със сигнификантно по-висок риск от предтерминно раждане, ниско тегло при раждането, много ниско тегло при раждането и перинатална смъртност. Ранно предтерминно раждане, спонтанно предтерминно раждане и престой в неонатално интензивно отделение също се наблюдават по-често при IVF групата.

Тъй като IVF бременностите са много ценни за пациентите и техните лекари, то при тях се наблюдават по-чести хоспитализации, както и по-ранно родоразрешение чрез цезарово сечение или индукция на раждането, без винаги да има необходимата акушерска мотивация за това. Това води и до ятрогенно повишаване честотата на ПР и LBW. Наистина повечето проучвания показват по-висока честота на цезарови сечения и индукция на раждането в IVF групите. Не всичко обаче може да се обясни с по-ранната акушерска намеса. Перинаталната смъртност, ранното предтерминно раждане, VLBW, SGA не могат да се обяснят с горепосоченото. Мета-анализът показва сигнификантно увеличение на всяко едно от тези усложнения в IVF групата. Още повече някои проучвания елиминират ятрогенния ефект като изучават само спонтанните предтерминни раждания и доказват повишена честота след IVF бременности. Провеждащите проучването стигат до извода, че двойките желаещи IVF трябва да бъдат информирани за възможните рискове, а акушерите трябва да третират тези бременности като високорискови. Едновременно с това, трябва да се избягва ятрогенното предтерминно раждане причинено от индукция на раждането или ранно цезарово сечение. Много проучвания наблягат на по-високата честота на многоплодните бременности като основна причина за тежки перинатални усложнения. Резултатите показват, че и при едноплодните бременности след IVF, уеднаквени по възраст и паритет, акушерските усложнения се по-чести отколкото при спонтанните едноплодни бременности. Причините за повишените рискове не са известни, но може да се дължат на самата IVF процедура, на нейните елементи или на придружаващият инфертилитет. Има проучвания изследващи ефекта на инфертилитета върху честотата на VLBW и перинаталната смъртност. За да се определи дали по-лошият изход на IVF едноплодните бременности се дължи на самия инфертилитета или на IVF, би трябвало да се направи проучване, което да

сравни изхода след спонтанна концепция и IVF при фертилни жени. Такова проучване разбира се не е постижимо по етични съображения.

До подобни изводи стигат Helmelhorst et.al.,2004 в своя голям мета-анализ. Установява се 3.27 пъти по-висок риск от ранно предтерминно раждане и 2.04 пъти по-висок риск от предтерминно раждане при бременности след IVF спрямо спонтанно настъпилите едноплодни бременности. По отношение на теглото на новороденото резултатите показват 3 пъти по-висок риск от много ниско тегло при раждането и 1.7 пъти по-висок риск от ниско тегло при раждането, както и 1.4 пъти по-висок риск от раждане на малки за гестационната възраст деца. Рискът от престой на новороденото в ДИО е 1,27 пъти по-висок при децата родени след IVF бременност спрямо тези след спонтанна концепция. Тези резултати доказват, че асистираната репродукция е един предиктор за предтерминно раждане, който трябва да се вземе в съображение при проследяването на тези бременности. Този ефект е по-отчетлив при ранните предтерминни раждания и води до по-голям процент родени деца с ниско и много ниско тегло при раждането, престой в ДИО и по-висока перинатална смъртност. Също така с 40% повече малки за гестационната възраст деца се наблюдават след IVF. Като цяло рисковете за многоплодните бременности след IVF остават много по-големи, но също така трябва да се обърне внимание на факта за възможен по-лош изход и при едноплодните бременности след IVF.

Този мета анализ очертава три предизвикателства :

1. Необходимост за преминаване от поведение за постигане на бременност към стремеж за успешен изход от бременността.
2. Може би е време всяка многоплодна бременност да се счита за провал.
3. Има нужда да се обърне внимание на несъответствието в изхода на IVF и не-IVF едноплодните бременности.

Резултатите от тези два големи анализа може да се обобщят в следната таблица:

Изход	IVF, среден процент	Спонтанна концепция, среден процент
Спонтанно предтерминно раждане преди 37 г. с.	11%-12%	5%-6%
Спонтанно предтерминно раждане преди 32-33 г. с.	2%-3%	0.7%-1.0%
Ниско тегло при раждането < 2500 г.	10%-11%	4%-6%
Много ниско тегло при раждането < 1500 г.	2.5%	1.0%

Тези по-ранни проучвания доказаха, че IVF бременностите са свързани с по-високи рискове свързани с предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Вече обаче има нови постижения в извършването на IVF, водещи до някои противоречия по отношение на това дали има по-висок риск от различни усложнения при едноплодните бременности след IVF или не. В клиничната практика се увеличава броя на случаите с едмбриотрансфер на по-малък брой ембриони и на един ембрион, по-често се извършва FET, провеждат се по-умерени овариални стимулации. По-нови анализи също разглеждат рисковете при едноплодни бременности след IVF. Една част от тях потвърждават изводите направени по-рано за по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF едноплодни бременности, сравнени със спонтанно натъпили едноплодни бременности(104). Това потвърждава, че независимо от напредъка при IVF технологиите, хранителните среди и повечето ембриотрансфери на един ембрион и на замразени ембриони, едноплодните бременности постигнати с тези технологии са с по-висок риск от акушерски и перинатални усложнения сравнени със спонтанно възникналите бременности. Необходими са бъдещи проучвания за да се определи кой точно аспект на IVF носи най-голям риск и как този риск може да се намали. Тези бременности трябва да се третираат като "високорискови". Това трябва да доведе до по-чести посещения на женската консултация през бременността и готовност да се посрещнат всички усложнения. Необходимо е добра координация между репродуктивните специалисти и акушерите и предоставяне на повече информация за пациента.

Тъй като проблемите на АРТ бременностите продължават да са актуални днес, то и изучаването им продължава. Едно много голям анализ изследва всички налични проучвания по отношение на бременностите след IVF и техния изход до август 2016 г. Акцентира се на факта, че всеки етап от високотехнологичното лечение на стерилитета може да оказва влияние върху рисковете за бременността и перинаталните усложнения.(137). Обхванати са всички налични досега големи анализи. Потвърждава се по-високият риск от акушерски и перинатални усложнения при IVF бременностите спрямо спонтанно възникналите. Освен споменатите вече проучвания е включен и един скорошен голям анализ обхващащ 50 кохортни проучвания с 161370 IVF едноплодни бременности сравнени с 2 280 241 спонтанни едноплодни бременности. Потвърждават се изводите, направени от по-ранни проучвания. Повишен е рискът от предтерминно раждане, ниско тегло при раждането, малко за гестационната възраст тегло на новороденото и перинаталната смъртност при едноплодните бременности след IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности. Рискът от ранно предтерминно раждане и много ниско тегло при раждането след IVF едноплодните бременности е два пъти по-висок в сравнение със спонтанно възникналите едноплодни бременности. Дори след уеднаквяване на групите по различни критерии връзката между IVF и акушерските усложнения остава много силна.(138). По-висок е и рискът от спонтанното предтерминно раждане след IVF(27).

Изследвайки IVF едноплодните бременности някои автори не намират по-висока честота на усложнения. Няколко проучвания изследват действителния изход от раждането при жени след IVF сравнени с контролни групи със спонтанно настъпили бременности. Голямо проучване от Холандия показва, че изхода от раждането не показва сигнификантни разлики, освен че раждането настъпва средно 3 дни по-рано при бременности след IVF спрямо спонтанно възникналите бременности. Теглото при раждането е малко по-ниско при IVF групата, но неонаталния изход при децата родени на термин е сходен. (83). Едно проучване в Израел показва, че честотата на ПР, LBW, SGA, престой в детско интензивно отделение и перинаталната смъртност са сравними при едноплодни бременности след IVF и такива настъпили спонтанно.(142). Изход от IVF едноплодните бременности сходен с този при спонтанните едноплодни бременности намират и други автори(115,10,51). Интересно откритие правят Шведски автори, които

доказват по-добър перинатален изход за IVF едноплодните бременности във времето, с по-ниски рискове при по-скоро родените деца от IVF(151). Тази тенденция както вече споменахме може да се дължи на много фактори като наличието на по-леки форми на безплодие и по-адекватното лечение във времето, умерени овариални стимулации, повече SET и подобрението в лабораторните техники и хранителните среди. Други не намират такава зависимост по отношение на разлики в изхода от бременността във времето при IVF(102).

II.5 Определяне влиянието на IVF и инфертилитета върху честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането

Основен въпрос при изучаване на бременността и раждането при жени с доказан и лекуван инфертилитет е дали по-лошият акушерски изход се дължи на самия инфертилитет или пък по-голяма роля има IVF процедурата. Някои считат, че майчините особености при жените с инфертилитет са отговорни за по-високата честота на раждане на плод с ниско тегло при раждането. IVF само по себе си не допринася допълнително за по-ниско тегло на новороденото(156). Известно е, че при жени с дълъг период до забременяването (>12 месеца) има по-висок риск от лош акушерски изход на бременността— по-висока честота на предтерминно раждане, ниско тегло при раждането и раждане на деца с ниско тегло за гестационната възраст(109). При една и съща майка но с различен начин на забременяване(спонтанно и след IVF), спонтанната бременност не показва съществени разлики по отношение на продължителността на бременността и теглото на новороденото спрямо бременността постигната чрез IVF. Това внушава, че инфертилитета е факторът с по-голяма тежест водещ до по-лош изход при IVF бременностите отколкото самата IVF процедура(147).

Най вероятно както IVF, така и стерилитетът са отговорни за по-лошия изход на бременността. Кой от двата фактори има доминиращо влияние е трудно да бъде напълно разгадано. Някои отределят степенно изхода на бременността според начина на постигането и. Така при анализ на резултатите от “нискотехнологично” лечение на инфертилитет (вътрематочна инсеминация, донорски инсеминации), IVF и спонтанна концепция се открива, че предтерминно раждане се наблюдава с 50% по-често в първата група и двукратно по-често след IVF, което доказва ролята на двата фактора – самия инфертилитет и IVF - за по-високата честотата на

предтерминно раждане(193). Едно малко Белгийско проучване не открива разлики в изхода на бременността след IUI и IVF. Затова авторите правят извода, че по-лошият изход от бременността при IVF се дължи на фактори от страна на майката, а не на самата IVF процедура(35). До подобни изводи стигат и други автори(108), които установяват сходен изход от бременностите след нискотехнологични и високотехнологични АРТ процедури, който обаче винаги е по-лош от спонтанните бременности при фертилни жени. Няколко малки проучвания показват, че вида на IVF – IVF или ICSI , не дава отражение върху перинаталния изход, внушавайки, че фертилните и инфертилните пациентки подлагани на IVF имат сходен изход от бременността, тъй като често ICSI се използва при двойки единствено с мъжки фактор за безплодие, без жените да са засегнати от инфертилитет(20).

За да отговорят на въпроса дали инфертилитета или IVF играе по-голяма роля за по-високият риск от предтерминно раждане, ниско тегло при раждането и необходимостта от интензивни грижи за новороденото при жени с инфертилитет е извършено проспективно проучване в периода 1989-2006 г.(198). Проследени са 20080 живородени от едноплодни бременности. Установява се повишен риск от предтерминно раждане при жени заченали след IVF-ICSI, сравнени с фертилни жени. При жени бременни след АРТ процедури различни от IVF или при спонтанни бременности при инфертилни жени рискът от предтерминно раждане не е повишен сравнено с този при фертилни жени. Повишеният риск от предтерминно раждане може да се дължи на лечението на стерилитета или на неизвестни фактори при двойки подлагащи се на IVF-ICSI.

II.6 Фактори свързани с IVF влияещи върху изхода от бременността и раждането

II.6.1 Брой на трансферираните ембриони

Ембриотрансфер на по-малък брой ембриони в матката води до редуциране на многоплодните бременности, но има положителен ефект и върху изхода от едноплодните бременности. Налице са редица доказателства, че едноплодните бременности след IVF са с по-лош изход спрямо спонтанните едноплодни бременности. Една от причините, които се посочват от някои е трансферирането в матката на повече от един ембрион, независимо дали се реализира или не имплантация на всички ембриони. Някои считат, че изходът от бременността при

IVF едноплодни бременности с трансфер на един ембрион в матката не се различава съществено от този при спонтанно настъпилите едноплодни бременности. Тези предположения са силен аргумент за извършването на ембриотрансфер на по-малък брой ембриони при IVF (115).

Най-добрият изход от IVF е раждане на едно здраво дете. Въпреки това честотата на многоплодните бременности показва значително повишение през последните десетилетия при повишената употреба на медикаменти за индукция на овулацията и АРТ, в частност IVF. Наблюдават се някои подобрения при IVF процедурите, но все още по-голяма част от получените ембриони не достигат до раждане на живо дете. Пациентите очакват високи нива на постигане на бременност и раждане, дори с цената на многоплодна бременност. За да отговорят на техните очаквания клиницистите много често връщат повече от един ембрион при извършване на IVF. Има проучвания върху голям брой пациенти страдащи от дългогодишен инфертилитет. Оказва се, че сред тези пациенти постигането на двуплодна бременност дори е желан резултат. Разкриването на рисковете при двуплодните бременности обаче значително намаля това желание. Следователно обучението на пациентите за рисковете на многоплодните бременности може да се окаже важен елемент от лечението с цел редуциране на тяхната честота(29).

Основна цел на всички IVF екипи трябва да е постигането на едноплодна бременност. Най-доброто решение е връщането на един ембрион, там където това е възможно. Най-ефективният метод за избягване на многоплодните бременности е т.н. SET – ембриотрансфер на един ембрион. Становището на ASRM (Американска асоциация по репродуктивна медицина) за SET е, че е подходящ за пациенти с добра прогноза каквито са:

- Възраст на жената < 35 години
- Наличие на повече от един качествен ембрион
- Пръв или втори опит IVF
- Реципиенти на ембриони от донорски яйцеклетки

Доказателства за ефикасността на този подход са намерени от проучвания сравняващи SET и DET. Установява се, че честотата на бременностите след DET и два последователни SET - единият със свеж ембрион, а другият с размразен, е сходна (43% срещу 39%), но двуплодните бременности са много по-ниски при

SET- 0-2%, спрямо- 15% при DET(128).

Освен това има доказателства, че изходът от бременността при пациенти с добра прогноза(<35 години, първи опит IVF и ембриони с много добро качество) е много по-добър при трансфер на един ембрион, сравнени с ET на 2 ембриона. До този извод стига голямо проучване в САЩ, изследващо IVF циклите стартирали през 2011 г., довели до свеж ембриотрансфер при жени с автоложни овоцити - 82508 цикъла. Критериите за добър перинатален изход са живородени деца на термин (37 или повече г. с.), нормално тегло при раждането (>2500 г.) и едно новородено. Оценена е възрастта на жените, стадия на делене на ембрионите(ден 3 или ден 5) и броя на трансферираните ембриони. При пациентите по-млади от 35 години с добра прогноза, шансовете за добър перинатален изход са по-добри при трансфер на един ембрион на ден 5 спрямо два ембриона на ден 5 (43% спрямо 27%). На ден 3 трансферът на един ембрион води до добър перинатален изход в 36% от случаите, сравнено с 30% при трансфер на два ембриона. Тези данни могат да са силен мотив за трансферирането на един ембрион при пациенти < 35 години с добра прогноза. Тогава ще е налице най-добър перинатален изход(78).

Голям мета-анализ изследва дали връщането на един ембрион може да намали по-високият риск от лош перинатален изход свързан с IVF сравнен от една страна с трансфер на два или повече ембриона, а от друга със спонтанна концепция(57). Доказва се, че рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането е по-нисък при едноплодни бременности, постигнати чрез трансфер на един ембрион, спрямо такива, постигнати чрез трансфер на два или повече ембриона. В същото време, сравнени със спонтанно възникналите едноплодни бременности, тези след IVF с трансфер на един ембрион носят по-висок риск от предтерминно раждане. Wang Y.A. et al., 2009 установяват с 13% по-висока честота на предтерминното раждане и 15% по-висок риск от раждане на плод с ниско тегло при едноплодни бременности след DET, сравнени с тези след SET. De Sutter P. et al, 2006 сравняват изходът от едноплодни бременности постигнати след SET и DET при свеж ембриотрансфер. Изследваните параметри са гестационна възраст при раждането, предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Направено е уеднаквяване на групите по възраст, паритет, поредност на опита, индикациите за IVF, видът на IVF, качеството на ембрионите и полът на новородените. Изводите до които се достига са, че едноплодните раждания след DET се свързват със сигнификантно по-ниско тегло при раждането спрямо едноплодните раждания след SET – 3204,3

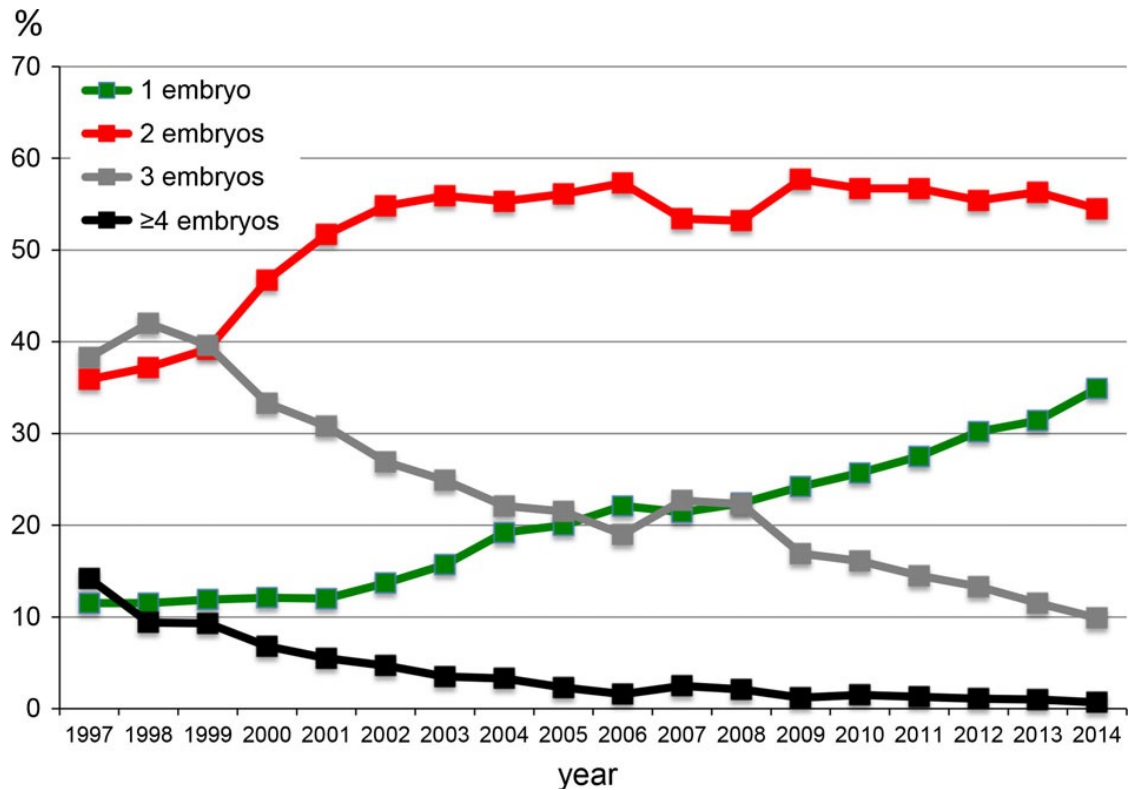
г. при DET спрямо 3324,6 г. при SET. Също така предтерминното раждане и ниското тегло при раждането са по-чести сред едноплодните бременности постигнати чрез трансфер на два ембриона. Тези резултати се подкрепят и от McLernon et. al.,2010.

Тъй като не малка част от пациентите са по-възрастни, то все още често се налага връщането на повече от 1 ембрион при извършване на IVF. Средната честота на броя върнати ембриони при IVF варира значително във времето и в различните държави. Във времето все по-голям брой европейски държави се включват в Европейски IVF мониторинг и се получава все повече информация за протичането на IVF циклите в Европа. В България регулиращият орган за дейностите по асистирана репродукция е Изпълнителната агенция по трансплантации (ИАТ). Според действащата наредба за асистирана репродукция максимално разрешен брой трансферирани ембриони при стимулиран цикъл в България е 3, а при цикъл с размразени ембриони - 4. Тази сравнително либерална политика е една от основните причини за по-големия брой трансферирани ембриони. Следователно по-голяма част от бременностите след IVF са повлияни от наличието на повече от един ембрион в матката. От данните от Европейския ежегоден мониторинг на IVF процедурите в Европа се вижда по-силно изразена тенденция за връщане на по-малък брой ембриони в Европа и по-слабо изразена такава в България(9,49,23).

Брой трансферирани ембриони	1Е	2Е	3Е	4Е или повече
Европа 2002 г.	13.7%	54.8%	26.9%	4.7%
България 2002 г.	13.23%	20.51%	50.88%	15.38%
Европа 2008 г.	22.4%	53.2%	22.3%	2.1%
България 2008 г.	17.9%	28.8%	39.6%	13.6%
Европа 2012 г.	30.2%	55.4%	13.3%	1.1%
България 2012 г.	18.7%	34.4%	32.6%	14.3%
Европа 2014 г.	34.9%	54.5%	9,9%	0.7%

България 2014 г.	29.2%	49.5%	18.2%	3.0%
------------------	-------	-------	-------	------

Брой трансферирани ембриони при IVF и ICSI свежи цикли в Европа 1997-2014 г.(34).



Някои не откриват съществена разлика в акушерския изход при едноплодни бременности след SET, сравнени с такива след DET(136). Те предполагат, че фактори, различни от броя на трансферираните ембриони повлияват неонаталния изход при IVF едноплодните бременности.

II.6.2 Наличие на „изчезващ близък“

При 10% от едноплодните бременности след DET развитието на единия ембрион спира (т.н. “изчезващ близък”) и тези бременности продължават като едноплодни, при което се ражда едно дете(135). Тези бременности са с повишен риск от предтерминно раждане и раждане на дете с ниско тегло при раждането, сравнени с едноплодни от самото си начало IVF бременности(39,153,135). Възможно е по-лошият неонатален изход при наличие на изчезващ близък да

допринася за по-лошия изход като цяло на едноплодните IVF бременности. На много места през последните години има тенденция да се преминава все повече от DET към SET и така все по-голяма част от децата, родени от едноплодни бременности след IVF не са повлияни от изчезващи близнаци.

В своето проучване от 2005 г., Pinborg A. et al. доказват, че наличието на изчезващ близнак може да е една от причините за по-лошия изход от едноплодните бременности след IVF. Те изчисляват честотата на този феномен в изследваната група и рисковете, които носи за бременността и раждането. Сравнени с едноплодни от началото бременности, тези с доказан изчезващ близнак показват сигнификантно по-висока честота на предтерминно раждане, ранно предтерминно раждане, ниско тегло при раждането, много ниско тегло при раждането. Също така средното тегло при раждането е по-ниско при групата с изчезващ близнак. Рискът зависи от срокът, в който се случи редукцията на втория плоден сак и е значим след 8-ма гестационна седмица, което се наблюдава в 1/3 от всички случаи. Когато изчезването на втория гестационен сак е преди 8-ма гестационна седмица, статистически доловима разлика има само по-отношение на средното тегло при раждането и продължителността на бременността в дни. След 8-ма гестационна седмица се появяват сигнификантните разлики по отношение на честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Колкото по-късно се случи ембрионалната редукция, толкова по-отчетливи са разликите в протичането на бременността. Родените деца от бременности с изчезващ близнак прекарват по-дълго време в ДИО. Общо в групата с наличие на изчезващ близнак се установява 1.7 пъти по-висок риск от LBW и 2.3 пъти по-висок риск от VLBW. Тези резултати се подкрепят и от Luke B. et al, 2009. По-ново голямо проучване също доказва негативния ефект на изчезващите близнаци върху едноплодните бременности, по-специално върху ранното предтерминно раждане(<32 г. с.)(150).

Само едно проучване, изследващо влиянието на изчезващите близнаци върху гестационната възраст и теглото при раждането при едноплодни IVF бременности дава противоречиви резултати(85). Това може да се дължи на факта, че се касае за малко проучване.

Дори в страните където SET е норма, все още 20-50% от трансферите са DET. SET се препоръчва с цел редуциране на многоплодните бременности и

изчезващите близнаци и намаляване на перинаталните рискове. Въпреки това SET не може самостоятелно да елиминира напълно повишените рискове при IVF едноплодните бременности.

II.6.3 Влияние на контролираната овариална хиперстимулация

Контролираната овариална хиперстимулация (КОХС) води до значителни ендокринни промени свързани с множественото фоликуларно развитие и наличието на множество жълти тела. Тези промени може да имат негативен ефект върху имплантацията и ранната бременност(131). Мета-анализи доказват в умерена степен, че едноплодни бременности след индукция на овулацията са с по-висок риск от предтерминно раждане отколкото едноплодни бременности при фертилни жени. От друга страна едноплодните бременности след индукция на овулацията и интраутеринна инсеминация имат по-добър изход от IVF едноплодните бременности, което може да се дължи на самата IVF процедура - по-агресивна стимулация и лабораторни процедури. Обратно на IVF със стимулация, при FET обикновено има минимална или липсваща стимулация. Някои източници намират, че FET едноплодните бременности са със значително по-малки рискове за ПР и SGA спрямо едноплодни бременности след свеж ембриотрансфер. Това също позволява да се направи извод, че фактори свързани със самото ин витро оплождане водят до влошен изход при тези бременности.

Счита се, че няма повишен риск от тежки перинатални усложнения след IVF с овариална стимулация в разумни граници(<20 овоцита) сравнено с IVF без овариална стимулация. Тези открития подкрепят използването на умерена овариална стимулация с цел добиване на по-малък, но достатъчен брой овоцити за да се увеличат максимално шансовете за успех след IVF в сравнение с нестимулирани IVF цикли без притеснения че това ще доведе до усложнения на бременността(171).

Едно ново проучване за изхода на бременността след индукция на овулацията доказва, че след уеднаквяване по редица фактори (регион, тютюнопушене, възраст, икономически статус и паритет), перинаталния изход при децата родени от едноплодни бременности след индукция на овулацията е по-лош спрямо бременности, настъпили без овариална стимулация. Следователно и тук може да

се търси причината за по-лошия перинатален изход или в самата стимулация, или в причините довели до нея т.е. в инфертилитета сам по себе си(81).

II.6.4 Вид на оплождането – IVF или ICSI

В последните години фокусът на проучване се обръща и към лабораторната част на асистираната репродукция, където се търсят причини, обясняващи по-лошия перинатален изход при едноплодните бременности. Тук се включват вида на използваните хранителни среди, времето за култивиране на ембрионите, видът на оплождане - IVF или ICSI, както и техниките на замразяване на ембрионите.

ICSI оплождането се е превърнало в най-честата техника за оплождане при извършване на IVF, дори когато няма мъжки фактор за безплодие. През 2000 г. 47,6% от всички IVF процедури са били чрез ICSI оплождане, през 2006 г. – 66%, като тази пропорция се запазва и през следващите години(68). След въвеждането на метода у някои има опасения, че може да оказва негативен ефект както върху протичането на бременността, така и да влияе върху новороденото. Доказано е , че сравнени със спонтанно настъпилите бременности, тези след ICSI показват сходен резултат по отношение на средната гестационна възраст при раждането, теглото на новороденото, степента на дистрес при новороденото, както и по отношение на престоя му в ДИО(124,125).

Интересно е да се сравни изходът на бременността при IVF бременности с различен вид оплождане – класическо IVF или ICSI. Pinborg A.et al., 2013, в своя голям мета-анализ установяват по-малък риск от ПР и LBW при едноплодни бременности след ICSI сравнени с бременности след класическо IVF. Това може да се дължи на факта, че двойките, третирани с ICSI са предимно с мъжки фактор на безплодие и майките не са засегнати от инфертилитет(194). Едно голямо проучване обхващащо 3974 едноплодни раждания след IVF и 1655 едноплодни раждания след ICSI установява, че IVF и ICSI едноплодните бременности имат сходно протичане по отношение на акушерските и перинаталните усложнения. Единствената сигнификантна разлика е по-високият риск от предтерминно раждане(<37 гестационна седмица) при IVF бременностите сравнени с тези след ICSI - 12.4% срещу 9.2%(120).

Bonduelle M.et al. 2002 г. не откриват съществени разлики в протичането на

бременността сравнявайки го по вида на оплождането при извършване на IVF- IVF и ICSI.

Изникват много въпроси за това дали видът на хранителните среди използвани при IVF или времето за престой на ембрионите в тях не дават отражение върху бременността и новороденото. Някои автори показват, че видът на използваните хранителни среди може да дава отражение върху теглото на новороденото(45,25), въпреки че други проучвания не намират такава връзка. Много малко проучвания има по отношение на времето за култивиране на ембрионите.

II.6.5 Вид на ембриотрансфера- FET или свеж ET

Броят на децата родени след ембриотрансфер на замразени/размразени ембриони постоянно се увеличава. Въпреки това проучванията за акушерските и перинатални резултати от тези бременности са ограничени. Счита се, че едноплодните бременности постигнати чрез трансфер на замразени ембриони носят по-нисък риск от предтерминно раждане, ниско тегло при раждането и SGA спрямо тези след IVF със стимулация и „свеж“ ембриотрансфер(94). Някои дори намират сходен изход от бременностите след FET спрямо спонтанните едноплодни бременности по отношение на честотата на ПР, LBW и SGA, докато други намират по-висока честота на тези показатели при IVF-FET бременните спрямо спонтанните бременности(196). Предполага се, че по-физиологичното подготвяне на ендометриума преди FET има отношение към по-добрия изход на бременността, вероятно осигурявайки по-добра плацентация и ранно ембрионално развитие спрямо тази при стимулираните цикли.

За да се оцени негативното влияние на овариалната стимулация от една страна, и позитивният ефект от FET върху перинаталния изход от едноплодните бременности постигнати чрез IVF от друга, Kato et al., 2012 г., изследват 6623 едноплодни раждания от бременности постигнати чрез трансфер на един ембрион след минимална или липсваща стимулация - 4092(62%) с FET и 2531(38%) след свеж ембриотрансфер без предварително замразяване на ембрионите. Установява се сходна гестационна възраст при раждането(38,6 и 38,7 седмици съответно при FET и свеж ембриотрансфер) , както и една и съща честота на предтерминно раждане(6,9%) в двете групи. Тези резултати говорят в подкрепа на хипотезата, че

умерената стимулация по време на IVF не се отразява негативно и не повишава рискът от предтерминно раждане при едноплодните IVF бременности. Именно ембриотрансфери след минимална или липсваща стимулация, както и FET трябва да се прилагат по-често в практиката с цел редуциране на честотата на предтерминно раждане при едноплодните IVF бременности. По отношение на теглото при раждането резултатите са дори още по-убедителни, като тук се очертават ползите от FET. Децата родени след FET в това проучване имат по-високо средно тегло при раждането, както и по-рядко LBW и SGA спрямо тези родени след минимална стимулация.

По-високо средно тегло при раждането и по-ниска честота на LBW при едноплодни бременности на термин след FET спрямо тези след свеж ЕТ установяват и Litzky J.F. et al., 2017 г.

За да се оцени напълно ефектът и ползата от FET някои автори сравняват изхода от бременността при жени бременни след FET, свеж ЕТ по време на стимулация и след спонтанна концепция. Pelkonen S. et al., 2010, сравняват акушерския и перинатален изход на 2293 деца родени след FET, 4151 след свеж ЕТ и 31946 след спонтанна концепция в периода 1995-2006 г. Резултатите показват по-ниски рискове от предтерминно раждане, ниско тегло при раждането и SGA при FET спрямо свеж ЕТ. Средното тегло при родените деца след FET е било средно със 134 грама по-високо спрямо групата със свеж ЕТ. Когато са сравнени със спонтанните бременности, бременностите след FET са с по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането, но с по-нисък риск от SGA. Изводът е, че замразяването на ембрионите не повлиява негативно перинаталния изход по отношение на предтерминно раждане, ниско тегло при раждането или феталния растеж и изходът е по-добър спрямо бременностите след свеж ЕТ. До подобни изводи стигат и други автори(41,196,159). Belva et al. 2008 г. установяват по-високо тегло на децата, родени след FET спрямо теглото на децата родени след свеж ЕТ. Karla et al. 2011, доказват сходна честота на предтерминно раждане при FET и свеж ЕТ, но по-ниско тегло на новороденото след свеж ЕТ, което е доказателство, че овариалната стимулация е фактор увеличаващ честотата на раждане на плод с ниско тегло при раждането при IVF едноплодните бременности.

В заключение може да се обобщи, че според наличните проучвания,

едноплодните бременности след FET имат по-добър перинатален изход по отношение на предтерминното раждане и ниското тегло при раждането спрямо едноплодните бременности след свеж ET, но по-лош изход от спонтанно възникналите едноплодни бременности. Именно FET трябва да се въвежда в клиничната практика по-често с цел подобряване на перинаталния изход при едноплодните IVF бременности.

II.6.6. Вид на стерилитета- тубарен или мъжки

Тубарния стерилитет е една от най-честите причини за безплодие – около 30-35% от всички случаи. Предполага се, че тубарният стерилитет е свързан с по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при едноплодни бременности постигнати чрез IVF. Голямо проучване в САЩ установява, че честотата на предтерминно раждане при едноплодни бременности след IVF с тубарен фактор е 15,8% сравнено с 11,6% при мъжки фактор за безплодие. Рискът е по-висок за предтерминно раждане във всички срокове на бременността. Също така е по-висок и рискът от раждане на деца с ниско тегло и много ниско тегло. Общо рискът от LBW при тубарен фактор е изчислен на 10.86%, а при мъжки фактор- 8.49%. Рискът от умерено ниско тегло при раждането (1500-2500 г.)- 8,55% и 7,08% съответно, и рискът от много ниско тегло при раждането(<1500 г.) – 2,76% и 1,63 % съответно. Тези рискове са особено различни при едноплодните бременности. Включени са всички случаи с тубарен стерилитет, независимо дали са лекувани или не. Ако бъде направено проучване само с нелекуваните двойки, то резултатите биха били още по-категорични. Също така ако се сравнят тези случаи не с такива с други форми на безплодие, а със спонтанни бременности при двойки без стерилитет, то също разликите ще бъдат още по-значителни(77). Тези изводи се подкрепят и от други автори. Сравнявайки изхода от едноплодни бременности след IVF с тубарен и мъжки фактор за безплодие, Stuebe A et.al., 2006, установяват сигнификантно по-висок риск от предтерминно раждане когато има тубарен стерилитет, сравнено с групата с мъжки фактор за безплодие във всички срокове на бременността. Групите са уеднаквени по възраст, паритет и наличие на други форми на безплодие.

По отношение на другите причини за инфертилитет, има данни, че PCOS значително увеличава риска от предтерминно раждане и раждане на деца с ниско

тегло при IVF спрямо наличието само на мъжки фактор за безплодие- 14% спрямо 7.1% и 16% спрямо 7.7% съответно(89).

II.6.7 Обобщение

Може да се обобщи, че IVF се свързва с до 2 пъти по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при едноплодните бременности. Има няколко възможни обяснения за разликата в изхода от спонтанните и IVF бременности.

От една страна може да се търси причината в IVF процедурата и нейните елементи. FET едноплодните бременности имат по-нисък риск от ПР сравнени с едноплодните бременности след свеж ET, показвайки че един или повече фактори свързани с овариалната стимулация, селекцията на ембриони и процедурите по замразяване/размразяване играят роля за изхода на бременността. Допълнително хранителните среди също може да оказват влияние. Разграничаването на отделните фактори влияещи изходът от бременността не е лесна задача. Бременности с ултразвуково установен изчезващ близък са със по-лош изход за оставащия близък. Това показва, че изчезващите близници при едноплодни бременности след DET може да са причина за по-лошия изход при тези бременности. ICSI едноплодните бременности имат малко по-добър перинатален изход спрямо тези с класическо IVF. Противоречиви са данните по отношение на IVF едноплодните бременности във връзка с влиянието на продължителността на култивиране на ембрионите и дозата на гонадотропините при стимулацията.

От друга страна тези бременности са по-чести при по-възрастни и с висок жизнен стандарт двойки. Като резултат от това при тях по-често има интензивно проследяване на бременността и по-лесно взимане на решение за родоразрешение—цезарово сечение или индукция на раждането, водещи до ятрогенно по-ранно родоразрешение. Обаче при тези бременности също така се наблюдава и по-висока честота на раждане на плод с тегло <1500 г. , което не може да се обясни с по-ранната намеса.

Не малка част от повишения риск при IVF едноплодните бременности се дължи на особености на двойката, както и на самият инфертилитет, който е доказан рисков фактор, влошаващ изхода от бременността.

II.7 Усложнения на бременността

II.7.1 Преeklampсия и гестационен диабет

Използването на IVF се свързва с по-висока честота на някои усложнения на бременността, част от които включват развитието на преeklampсия(69,97,161,28) и гестационен диабет(69,97,126,138,163).

Преeklampсията е сериозно усложнение на бременността и е една от водещите причини за тежки акушерски усложнения като абрупцио на плацентата, мъртворождане, интраутеринна ретардация на плода и предтерминно раждане. Тя представлява хетерогенен синдром с не напълно проучена етиология, въпреки че много от рисковите фактори са известни. Основните са примипаритет, напреднала възраст на майката, предхождаща артериална хипертония, гестационен диабет, обезитас. Счита се, че хипертензивните усложнения по време на бременността се проявяват при 8-10% от всички бременности и остават водещата причина за майчина и неонатална заболеваемост и смъртност в САЩ и по света(143). Има няколко малки ретроспективни проучвания, които установяват по-висока честота на преeklampсията при пациентки бременни след IVF, които обаче не са добре контролирани по отношение на основните рискови фактори, но има и големи анализи, доказващи по-категорично връзката на IVF с развитието както на преeklampсия, така и на гестационен диабет, и то не само при многоплодните бременности, при които тази тенденция е значима, а също и при едноплодните бременности. Pandey S. et al., 2012, при анализ на 15 кохортни проучвания сравняват едноплодни бременности след IVF със спонтанно възникнали едноплодни бременности и стигат до извода, че рискът за развитие на хипертензивни усложнения е с 1.49 пъти по-висок при бременностите след IVF или като абсолютна стойност – повишение с 2%. В същия анализ при 6 от проучванията се изследва рискът от развитие на гестационен диабет. Установява се 1.48 пъти по-висок риск от развитие на гестационен диабет в IVF групата спрямо групата със спонтанна концепция, или като абсолютна стойност 1% повишаване на риска.

Няма категорични доказателства за точната причина, която води до по-лош изход на IVF бременностите спрямо спонтанните едноплодни бременности. При анализ на протичането на бременностите постигнати чрез IVF често възниква въпросът дали усложненията се дължат на IVF процедурата, или на характеристиките на

двойките, страдащи от инфертилитет, подложени на конкретното лечение. Thomopoulos C. et al., 2013, провеждат голям мета-анализ на 47 проучвания, проведени до края на 2010 г. След отчитане на фактори като възраст, паритет и ограничаване само до едноплодните бременности някои от проучванията показват повишен риск от развитие на прееклампися при жени след лечение на инфертилитет (161,97,174,175), докато други не намират такава зависимост (170,26,119).

Асистираните репродуктивни технологии предлагат широк диапазон от терапевтични възможности. Всички те имат различни предимства и недостатъци, свързани както със самия метод на лечение, така и с рисковете за последващата бременност. Затова важен фактор при оценка на риска при проследяването на бременността е вида на лечението което е приложено. Shevell T. et al., 2005, проследяват проспективно едноподни бременности постигнати по различен начин - 34286 спонтанни бременности, 1222 бременности след индукция на овулацията и 554 IVF бременности. Установява се повишена честота на гестационната хипертония и прееклампися при IVF групата сравнено с групата със спонтанна концепция. Риск за развитие на прееклампися е 2.7 пъти по-висок спрямо спонтанните бременности и е с висока степен на статистическа значимост. В групата с индукция на овулацията не се установява повишен риск от прееклампися. Тези резултати подкрепят хипотезата, че неинвазивните методи на лечение (индукция на овулацията, интраутеринна инсеминация) не носят по-висок риск от развитие на прееклампися, докато инвазивните АРТ процедури (IVF, ICSI) може да допринасят сами по себе си за повишаване на риска от развитие на различна по тежест прееклампися. Влиянието на IVF върху развитието на прееклампися се демонстрира ясно когато се сравнява изходът от бременността при различни методи на лечение на инфертилитет. До подобни изводи достигат и Chen X.K. et al. през 2009 г. които доказват, че жените, на които е направено IVF показват 80% по-висок риск от развитие на прееклампися спрямо жените забременели след интраутеринна инсеминация или индукция на овулацията, дори след отчитане на фактори като възраст, паритет, едноплодни и многоплодни бременности и място на раждането. Бременни с хронична хипертония преди 20 г.с., диабет и сърдечни заболявания са изключени. Диагнозата прееклампися се поставя, когато има повишени стойности на артериалното налягане съчетано с протеинурия след 20

г.с.. В проучването са включени 313 IUI бременности, 622 IVF бременности и 422 след индукция на овулацията. Доказва се повишена честота на преекламписия в IVF групата, докато такава връзка не се открива в другите 2 групи.

С напредване на репродуктивните техники се търсят все повече фактори свързани със самата процедура, влияещи върху последващата бременност. Дали видът на оплождането при IVF дава отражение върху рискът от развитие на преекламписия е малко проучено. Morken N.H. през 2011 г. публикува резултатите от проучване между 1999-2006 г. в Норвегия. Обхванати са 5824 едноплодни бременности след IVF и ICSI. Не се откриват разлики между IVF и ICSI бременностите по отношение на развитието на преекламписия, хипертония през бременността и гестационен диабет. IVF бременностите показват по-висок риск (около 40%) от ICSI бременностите от ятрогенно предтерминно раждане, без да е напълно ясна причината за това. Kallen B. et al. 2005 г. установява малко по-ниска честота на преекламписия при бременности постигнати чрез ICSI оплождане.

Колкото до възрастта като рисков фактор се счита, че всяка година след 34 годишна възраст рискът от преекламписия се увеличава с 30%(70). Рискът се повишава до 60% във възрастта след 55 г.(129). Нулипаритета увеличава тройно риска от преекламписия(59,44). Инфертилитетът като рисков фактор за развитие на преекламписия е изследван много отдавна. Преекламписията е доказано по-често усложнение при бременности с дълъг интервал до забременяването. Използвайки Датския регистър на ражданията Basso et al. анализират в периода 1998-2001 г. 20034 едноплодни раждания при първескини и 24698 при мултипари, при които е възможно получаване на информация за развитието на преекламписия. Установява се по-висок риск от развитие на преекламписия при жени с по-дълъг период до забременяването (TTP – Time To Pregnancy), след отчитане на фактори като възраст, BMI преди бременността и тютюнопушене. Сравнени с примипари, които са забременели веднага (контролна група), рискът от преекламписия се увеличава с увеличаване на времето до забременяване и се стабилизира след 6-я месец, когато рискът се увеличава с 50 %. При мултипарите рискът се увеличава след TTP>12 месеца. Авторите на това проучване откриват, че дългия период до забременяването се свързва с развитието на преекламписия, подкрепяйки хипотезата,

че фактори водещи до инфертилитет може да са свързани с развитието на прееклампсия.

За да се оцени правилно рискът от прееклампсия е необходимо да се анализират рисковите фактори за това усложнение на бременността. Едноплодните бременности след IVF носят по-висок риск от прееклампсия спрямо рискът при спонтанни едноплодни бременности след отчитане на възрастта на майката, интервалът между ражданията, смяната на партньора и тютюнопушенето(178). Авторите използват Норвежкия регистър на ражданията за периода 1967-2009 г. Селектирани са голям брой едноплодни бременности след IVF – 501766 жени с първа бременност, 418782 с втора и 188976 с трета. Многоплодните бременности са изключени от основния анализ поради първично по-високия риск от прееклампсия при тези бременности. Отчетено е и тютюнопушенето. Резултатите показват, че сравнени с жените със спонтанна концепция и сходен паритет, IVF бременните са с 5-9 години по-възрастни при първите си бременности. При първескините със спонтанни едноплодни бременности рискът от прееклампсия е бил 5.1%, докато при IVF първескините с едноплодни бременности е 6.0%. Има и сравнения при второ и трето раждане, където разликата се засилва. Това показва, че IVF бременностите са с повишен риск от развитие на прееклампсия, сравнени със спонтанните, дори след отчитане на редица рискови фактори.

За разлика от предишните автори, Hayashi M. et al., 2012, не намират връзка между използването на IVF и по-високата честота на гестационна хипертония или диабет. Те изследват кохорта от 242715 жени в Япония, в която има 3 групи според вида на АРТ процедурата (само индукция на овулацията, IUI и IVF) и са сравнени с контроли, като са отчетени фактори като възраст, паритет, ВМІ, тютюнопушене, употреба на алкохол и съществуващи медицински компликации. Не се установява разлика по отношение на хипертензивните усложнения между групите. АРТ бременностите имат други тежки усложнения, като предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Основният извод от проучването е , че майчините фактори свързани с инфертилитет допринасят в по-голяма степен за по-лошия изход на бременността а самата АРТ процедура не играе роля в тези процеси(60). Watanabe N. et al., 2014 използват т.н. propensity score, като осъществяват контрол по отношение на 27 възможни утежняващи фактори за развитие на прееклампсия. След анализ се установява, че IVF има известен, но не много голям принос в

развитието на преекламписия.

II.7.2 Плацентарна патология

II.7.2.1 Плацента превия

Акушерската кръвозагуба и първичната постпартална кръвозагуба са водеща причина за майчина смъртност по света(Свтовна Здравна Организация,2007г.). Водещите причини са усложнения на бременността, свързани с плацентарна патология - плацента превия и абрупцио на плацентата. Плацента превия е акушерско усложнение , което класически се демонстрира с безболезнено кървене в третия триместър на бременността поради анормално разположение на плацентата близо до или покриваща цервикалния канал на маточната шийка. Поради напредъка в ултразвуковата диагностика, диагностицирането на плацента превия се извършва най-често в ранните срокове на бременността. Етиологията на плацента превия не винаги е ясна. Има редица известни фактори , водещи до развитието на това заболяване. Най-често това са възраст над 35 г., мултипаритет (5% при грандмултипари), многоплодна бременност, кратък интервал между бременностите, предходни оперативни интервенции върху матката, предходно цезарово сечение, предходни или повтарящи се аборти, лечение на инфертилитет, плацента превия в предишна бременност(4-8 %), раса различна от бялата, нисък социално-икономически статус, тютюнопушене, употреба на кокаин.

Обичайно плацента превия се наблюдава в 0.5% от всички бременности. Рискът се увеличава от 1.5 до 5 пъти при наличие на предходно цезарово сечение. Мета-анализи показват, че честотата на плацента превия нараства с увеличаването на броя на цезаровите сечения, и честотата е 1% след 1 цезарово сечение, 2.8% след 3 и 3.7% след 5 цезарови сечения(99).

Интересен е въпросът за честотата на плацента превия при бременности постигнати след прилагане на асистиран репродуктивни технологии. Повечето проучвания изследват основно връзката между IVF и рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането, както и други усложнения на бременността. Има обаче и редица големи проучвания, както и няколко по-малки изследващи връзката между IVF и плацента превия, които недвусмислено доказват, че плацента превия е усложнение, което се среща по-често сред бременности, постигнати чрез

IVF (140,57,203,152,60,82,154,177,175). Мета-анализ на шест малки проучвания намира трикратно по-висок риск от плацента превия след IVF(69). Повечето автори се опитват да отговорят на въпроса кой точно елемент от Ин витро процедурата носи най-голям риск - овариалната хиперстимулация, лабораторната част, ембриотрансферът, броят на върнатите ембриони, видът на ембриотрансфера и др. Също така се анализират и рисков фактори от страна на майката като възраст, паритет, вредни навици, предишни цезарови сечения и т.н. Shevell T. et al. през 2005 г. установяват шесткратно по-висока честота на плацента превия при IVF едноплодни бременности спрямо контроли със спонтанни едноплодни бременности.

По-честите фетални усложнения при бременности след IVF може да се дължат донякъде на по-честите плацентарни компликации, по-специално интраутеринната ретардация на плода, мъртворождането и предтерминното раждане. Като цяло честотата на клинично значима плацента превия персистираща до термина е по-висока при бременности след IVF спрямо спонтанно възникнали бременности. Някои проучвания предполагат шесткратно по-висока честота. Има някои предположения, че трансфер на бластоцисти може би води по-често до развитие на плацента превия спрямо трансфер на по-ранен стадий на делене(152).

Важен въпрос в клиничната практика е дали по-високият риск от развитие на плацента превия се дължи на фактори свързани с IVF или на фактори от страна на майката. Когато сравняваме IVF и спонтанно възникнали бременности при една и съща жена , рискът от плацента превия се установява, че е три пъти по-висок при IVF бременност, внушавайки, че по-високият риск е директно следствие от IVF процедурата, отколкото на подлежащи структурни компликации при майката като синдром на Ашерман и др.(146). В този анализ са включени 845384 бременности от Норвежкия регистър на ражданията в периода 1988-2002 г. и е направено сравнение за рискът от плацента превия при 7568 бременности след IVF спрямо спонтанно възникнали бременности. За да се проучи влиянието на IVF по-директно дори са сравнени последващи бременности при 1349 жени, които веднъж са забременели спонтанно, а след това чрез IVF. Резултатите показват шесткратно по-висок риск от плацента превия при едноплодните бременности след IVF сравнени със спонтанно възникнали бременности. Сред жените, които се забременели както спонтанно, така и след IVF се установява трикратно по-висока

честота на плацента превия по време на бременността след IVF. Всичко това води до предположението, че повишеният риск от плацента превия след IVF може да се дължи на фактори свързани със самите репродуктивни технологии. По време на проучването се оценени и уеднаквени фактори като възраст, паритет, интервал между ражданията, период на ражданията, предишно цезарово сечение, семейно положение, тютюнопушене, ниво на образование. От всички 845384 бременности, 1949(0.23%) са с плацента превия, 1910 при едноплодни бременности и 39 при двуплодни. Преди да се уеднаквят двете групи по отношение на рискови фактори, при спонтанните едноплодни бременности честотата на плацента превия е 0.22%, а при IVF едноплодните бременности е 1.59%..т.е. шесткратно по-висока честота на плацента превия след IVF. Отчитането на рисковите фактори за развитие на плацента превия като възраст, паритет, интервал между ражданията, година на раждането и наличието на предхождащи цезарови сечение не променя значително съотношението, което доказва , че IVF повече, отколкото другите фактори повишава честотата на плацента превия. В заключение може да се каже, че рискът от плацента превия при бременности след IVF е значително повишен спрямо този при спонтанно възникнали бременности. Резултатите показват, че фактори, директно свързани с IVF допринасят за повишения риск.

Повишения риск от плацента превия не се дължи на по-ниското поставяне на ембрионите при ембриотрансфер, тъй като при бременности след GIFT (gamete intra-fallopian transfer), където връщането е високо в маточните тръби честотата на плацента превия също е повишена. Nealy D.L. et al., 2010, изследват рисковите фактори за акушерска кръвозагуба при едноплодни бременности след IVF в Австралия. Сравнени са IVF бременностите с тези в общата популация, а така и със спонтанни бременности при двойки с инфертилитет, както и с бременностите след GIFT и FET. Получават се доказателства, че IVF само по себе си е рисков фактор за по-чести акушерски усложнения свързани с кръвозагуба, независимо от причините довели до инфертилитет.

Честотата както на плацента превия, както и на свързаното с нея антепартално кръвотечение, може да бъде редуцирана при бременности получени след трансфер на размразени ембриони вместо свежи, което може да се дължи на факта, че в тези случаи ендометриумът не е подложен на мощна хормонална стимулация, както е при стимулираните цикли. Korosec S. et al., 2014, анализират изхода от

бременността след свеж и размразен ембриотрансфер. Обхванати са 1126 едноплодни бременности след IVF-ET, 211 от които са след размразен ET и 915 са след свеж ET при стимулиран цикъл. IVF-ET процедурите са извършени в периода януари 2004 - декември 2011 г. Плацента превия е диагностицирана, ако плацентата е на по малко от 2 см. от ОИСС или върху него. Средната възраст на пациентите е 33.4 г. При 58% от пациентите има доказан фактор за безплодие от страна на жената, други 18% са с мъжки фактор и при 24% е доказано наличие на причини от двамата партньори. Резултатите показват, че бременностите след свеж ET се отличават със сигнификантно по-висока честота на плацента превия и кръвотечение в третия триместър на бременността. След размразен ET не са установени случаи на плацента превия. Разликата се запазва и след отчитане на фактори като паритет, брой добити яйцеклетки, брой оплодени яйцеклетки, ден на ET, брой и качество на върнатите ембриони. Не се установява разлика в честотата на плацента превия при отчитане на фактори като наличие на предходно цезарово сечение, вид на оплождането(IVF/ICSI/TESE) или броя на добитите яйцеклетки при двете групи. Тези резултати доказват, че фактори свързани с овариалната стимулация имат отношение към възникването на плацента превия. Това се подкрепя и от факта, че плацента превия се среща много по-рядко при ембриотрансфер на естествен цикъл(т.е. без овариална стимулация) и с размразени ембриони. Именно такива ембриотрансфери трябва да се практикуват по-често като мярка за превенция на плацента превия и антепартално кръвотечение. Обратно на очакванията общоприетите рискови фактори за placenta previa в общата популация , като предишно раждане или аборт, цезарово сечение или оперативни намеси върху матката, при IVF бременностите като че ли не играят съществена роля. Проучването показва, че плацента превия по-често се развива при IVF пациенти с трансфер на 2 ембриона. От тази гледна точка, трансфер на 1 ембрион трябва да се насърчават с цел редуциране честотата на това усложнение на бременността. Изглежда, че причините за плацента превия при IVF са различават от тези в общата популация. Може да се предположи, че средата по време на ET при хормонално стимулиран IVF може да повлияе изхода от бременността. Не е изключено бременностите след IVF да притежават различен механизъм на плацентация, фетално развитие и растеж.

Още по-директно доказателство, че нестимулирания ендометриум води по-рядко до плацента превия , идва от голямо ретроспективно проучване в Австралия, където рискът от плацента превия се установява че е четирикратно по-висок при „свежи” стимулирани цикли спрямо „естествени” нестимулирани цикли със замразени ембриони(144). В това проучване също така се анализират жени със стимулирани цикли при които са трансферирани размразени ембриони и се установява сходна честота на плацента превия със стимулираните цикли при които са трансферирани свежи ембриони. Тези открития с голяма достоверност предполагат, че стимулирания ендометриум с неговите особености може би е ключовия рисков фактор за развитие на плацента превия, а не самия ембрион или подлежащите майчини фактори. Тези открития корелират добре с рискът от пастпартално кръвотечение при бременности след размразени ембриотрансфери, който е по-нисък при естествени цикли спрямо тези с ендометриална стимулация (61).

Предполага се, че плацента акрета се наблюдава по-често при бременности след IVF спрямо спонтанно възникналите бременности(42,47), въпреки че тези изводи не се подкрепят от всички проучвания(82). Поради това че се касае за рядка патология, много от проучванията не могат да излязат със силни изводи по този проблем. Не е сигурно дали наблюдаваното в някои проучвания повишение на плацента акрета се дължи на дисрегулация на имплантацията при IVF или на други фактори като напредналата възраст на жените или причини от подлежащия инфертилитет (напр. предхождаща резекция на ендометриума)(42). Като контраст на по-ниския риск от други усложнения на бременността при FET, честотата на плацента акрета се счита че е повишена при IVF процедури с размразени ембриони спрямо тези извършени със свежи ET. Това откритие прави голямо Японско проучване(67).

II.7.2.2 Абрупцио на плацентата

Някои автори намират по-висока честота на абрупцио на плацентата при IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности(130), като Shevell et al.,2005, установяват 2,3 пъти по-висока честота.

Причините за това усложнение на бременността е трудно да бъдат определени. Може да се търси причината в самата IVF процедура или пък фактори от страна на

двойката страдаща от инфертилитет. Може и да се дължи на усложненията на бременността, които са по-чести след IVF. Според Kallen B. et al.2005 г. видът на оплождането оказва не много голямо влияние върху рискът от развитие на плацента превия и абрупцио на плацентата и кървене при вагинално раждане, на има тенденция при жените след ICSI тези усложнения да са малко по-редки.

Изучаването на факторите водещи до акушерска кръвозагуба след IVF е важно, тъй като IVF бременностите представляват около 3-5 % от всички раждания в развитите страни и продължават да нарастват. Разбирането на механизмите отговорни за тази патология може да доведе до превенция не само на тежка кръвозагуба през бременността и раждането при IVF пациенти, но и в общата популация.

II.7.3 Седалищно предлежание при IVF

Има някои доказателства, че седалищно предлежание се наблюдава по-често при бременности след IVF, но не е ясно доколко това се дължи на метода или на други фактори свързани с асистираната репродукция. Едно голямо проучване изследва дали начинът на концепция влияе на честотата на седалищно предлежание и дали клиничното поведение се различава при асистирана спрямо спонтанна концепция. Включени са 1 209 151 едноплодни бременности, 99% от които спонтанно възникнали и 1% след IVF. Установява се , че седалищното предлежание се среща с около 50% по-често при IVF бременности спрямо спонтанно възникналите, но след уеднаквяване по някои фактори, най-важните от които са паритет и гестационен срок при раждането, тази разлика значително намалява. Въпреки този обобщен извод е интересно разпределението на бременните със седалищно предлежание в различен гестационен срок при раждането. Така при гестационен срок <28 г.с. се установява близо 2 пъти по-висока честота на седалищните раждания след IVF спрямо спонтанната концепция. С увеличаване на гестационната възраст тази разлика намалява, и след 36 г.с. не се наблюдава разлика в честотата на седалищно предлежание според начина на концепция. Също така не се отчита разлика при IVF спрямо ICSI. Тези резултати са важни за клиничната практика, тъй като бременностите със седалищно предлежание след IVF е много по-вероятно да бъдат родоразрешени чрез цезарово сечение сравнени с тези след спонтанна концепция(145).

По-висока честота на не-тилно предлежание при едноплодни бременности след IVF и индукция на овулацията се събхваща и от друго голямо проучване(163). Това ретроспективно проучване прави и много други изводи за изхода от бременността и раждането. В него се сравняват 1296 IVF едноплодни бременности, 1988 бременности след индукция на овулацията и 172288 спонтанни едноплодни бременности. Резултатите може да се обобщят в таблица:

	IVF N=1294	Индукция на овулацията N=1974	Спонтанна бременност N=171513	P
Възраст на майката (години +/- стандартно отклонение)	32,48 +/- 5,36	29,33 +/- 5.02	28,49 +/- 5,84	<0.001
Гестационна възраст(седмици +/- стандартно отклонение)	37,31 +/- 3,5	38,49 +/- 2.82	39,24 +/- 2,11	<0.001
Тегло при раждането(грамове +/- стандартно отклонение)	2796 +/- 781	2977 +/- 660	3197 +/- 538	<0.001
Гестационен диабет(%)	17,3	14,2	6,6	<0.001
Умерена прееклампсия (%)	6,2	7,7	3,5	<0.001
Тежка прееклампсия (%)	2,7	1,8	1,1	<0.001
Абрупцио на плацентата(%)	2,3	1,0	0,7	<0.001
Плацента превия(%)	2,8	0,6	0,4	<0.001
Малпрезентация(%)	14,2	9,9	5,3	<0.001
Индукция на раждането(%)	39,9	42,5	28,1	<0.001
АПГАР на 1-ва минута<7 (%)	8,8	7,8	3,9	<0.001

АПГАР на 5-та минута<7 (%)	1,1	0,8	0,6	<0.001
Перинатална смъртност (%)	3,3	2,1	1,3	<0.001
Цезарово сечение(%)	45,1	25,6	12,4	<0.001
Нужда от кръвопреливане (%)	2.7	1.7	1.3	<0.001

Ясно се демонстрира, че бременностите след асистирана репродукция са с по-висок риск от различни акушерски усложнения. Рискът е по-висок за IVF бременностите, отколкото за бременностите след индукция на овулацията.

II.8 Раждане и състояние на новороденото

II.8.1 Родоразрешение при IVF

Планирането на раждането при жени забременели след IVF заема важна част от грижите за двойките с репродуктивни проблеми. Необходимо е да се отчетат психологичните особености на пациентите лекувани по повод инфертилитет и да се разберат очакванията им във връзка с предстоящото раждане. Във взимането на решение за времето и начина на родоразрешение трябва да се отчетат различните рискови фактори предхождащи бременността, както и наличието на усложнения на бременността. Характерно за пациентите след IVF е това, че са по-загрижени по време на бременността и започват по-рано и по-често с различни по вид оплаквания. Това увеличава тяхната загриженост и тази на медицинския персонал осъществяващ наблюдение на бременността, което води до по-лесно взимане на решение за извършване на различни медицински интервенции. Счита се, че акушерите и акушерките възприемат пациентите забременели след IVF по различен начин и това се взема предвид при планирането на раждането. Честотата на елективните цезарови сечения по желание на пациента е повишена в повечето страни при бременности след IVF, като в някои страни процентите надхвърлят 50%. Това се наблюдава особено често при по-възрастните пациенти, където страхът от лош изход за плода намаля прага за взимане на решение за интервенции като индукция на раждането и оперативно раждане. Във Великобритания общото становище за наблюдение на тези бременности е, че не се налагат допълнителни грижи освен ако няма определени рискови фактори(113). Разбира се трябва да

бъдат отчетени всички възможни усложнения на бременността и раждането свързани с начина на забременяване.

II.8.1.1 Цезарово сечение

Честотата на цезаровите сечения нараства в световен мащаб. Наблюдават се големи вариации в различните държави и в различни периоди от време. За периода 2000-2010 г. в повечето европейски държави честотата на цезаровите сечения на 1000 живородени нараства значително. В някои страни увеличението е значително – Румъния(+139.9%) и България(+130,3%). Най-малко е увеличението в Белгия(+3%), Италия(+9.3%), Испания(+11.1%) и Великобритания(+13.3%). През 2010 г. около 25% от всички живородени в ЕС са родени с цезарово сечение. Този процент нараства до над 30% в няколко държави като Румъния(36%), Малта(34%), Унгария и България(33%) (OECD indicators 2011). Оптималната честота на цезаровите сечения е трудно да бъде определена. Счита се, че това е честотата, при която перинаталната детска смъртност е най-ниска. В болници с концентрация на патологична бременност се счита, че този процент е около 24-25%(1).

Повечето проучвания показват, че честотата на цезаровите сечения след IVF е увеличена спрямо честотата след спонтанна концепция. Това се отнася както за многоплодните, така и за едноплодните бременности(38,175,188,69,62,161,130,169,10,189,126,163,97,74).

По-високата честота на цезаровите сечения при IVF бременностите налага решението относно метода на родоразрешение след IVF да бъде мотивирано. В Австралия през периода 2003-2005 г. честотата на цезаровите сечение сред IVF бременностите е била 50.1% в сравнение с 28.9% сред общата популация. При двуплодните бременности честотата е била 75.7 % а при едноплодните бременности – 45%. При едноплодните бременности на термин след IVF честотата на цезаровото сечение е била 43.8% срещу 27.8% в общата популация, а при двуплодните бременности – 75.7% срещу 62% съответно. Изглежда, че честотата на цезаровото сечение е непропорционално по-висока при едноплодните бременности на термин. Това налага вагиналното раждане да бъде подкрепяно и индикациите за цезарово сечение да са медицински мотивирани(169).

Не е напълно проучено дали по-високата честота на цезаровите сечения сред жените след лечение на инфертилитет е оправдана. Едно голямо скорошно

проучване изследва акушерските усложнения при жени с лечение на инфертилитет според начина на родоразрешение. В проучването се включват едноплодни бременности без аномалии достигнали до термин, като са изключени случаи с прееклампсия, диабет, ниско тегло при раждането и наличието на предишно цезарово сечение т.е. това са „нискорискови” бременности. Случаите са подредени съобразно лечението на инфертилитета и начина на родоразрешение. 19862 случая след лечение на инфертилитет и IVF са сравнени с 17864 здрави контроли. Повечето усложнения се наблюдават при неуспешни опити за вагинално раждане, завършили със спешно цезарово сечение. Въпреки това, проучването доказва, че елективното цезарово сечение не намаля повишения перинатален риск при едноплодни бременности постигнати след лечение на инфертилитет. Неонаталните усложнения са най-ниски след вагинално раждане и най-високи при спешно цезарово сечение след опит за вагинално раждане. Това трябва да алармира акушерите, че занижавайки индикациите за цезарово сечение при тези жени се нанася повече вреда отколкото полза. Тези данни могат да послужат като мотив за намаляне честотата на цезаровите сечение при бременностите след IVF(189).

II.8.1.2 Вагинално раждане. Индукция на раждането. Оперативно вагинално раждане

В много от проучванията налични в литературата при изучаване на едноплодните бременности след IVF се посочва по-висока честота на индукция на раждането по различни причини(163,126,74). Освен медицински фактори при индукция на раждането, при бременните след IVF може да се наблюдава и индукция на раждането без съществена медицинска логика. Това може да се дължи както вече споменахме на по-високото ниво на загриженост и страх от усложнения на бременността, както сред пациентите, така и при медицинския персонал. Някои автори намират по-висока честота на оперативните вагинални раждания при бременните след IVF(186), докато по-ранни проучвания установяват по-ниска честота при IVF бременните(83).

II.8.1.3 Усложнения при раждането

Бременността след IVF се свързва с някои рискове и усложнения при раждането. Интересна е връзката между тежката майчина заболяемост по време на раждането и предхождащото лечение на стерилитет или прилагане на IVF технологии. Velanoff C. et al., 2016 изследват дали има разлика в тежката майчина заболяемост при раждането при жени, забременели след IVF, при такива с признаци за намален фертилитет, но без IVF („субфертилни“) и при такива, които са нито IVF, нито субфертилни - „фертилни“. Проучването е ретроспективно в периода 2004-2010 г. в Масачузет, САЩ. Изследвани са 458918 жени. Честотата на тежка майчина заболяемост е била 1.16%. При трите групи – раждане при фертилни, субфертилни и IVF раждания, процентите са съответно 1,09%, 1,44% и 3,14 %. Най-ползвания индикатор за тежка майчина заболяемост е бил нуждата от кръвопреливане. Също така са проследявани и показателите за анемия. При едноплодните бременности, IVF се свързва с по-висока честота на тежка майчина заболяемост независимо от метода на родоразрешение – вагинално раждане или цезарово сечение- сравнени както с фертилните, така и със субфертилните пациенти. Част от причините за тези разлики в протичането на раждането се знаят, а други предстои да се уточнят в бъдеще. Някои от известните фактори включват по-високата честота на плацента превия(акрета), многоплодните раждания и по-високата честота на цезарово сечение при IVF. Още повече при пациентки, които използват IVF като метод за забременяване е вероятно да има придружаващи заболявания и нарушения във фертилитета, наложили използването на IVF. Също така са анализирани и причините за безплодието – мъжки фактор, причини от страна на жената, причини и от двамата и неизяснен фактор, като не се установява съществена разлика в отделните групи по отношение на тези показатели. Друг важен извод до който се достига е, че риска от тежка майчина заболяемост при субфертилни жени не се различава съществено от риска при фертилните жени, отново насочвайки вниманието на клиницистите за ролята на IVF в повишаването на риска от тези усложнения.

Подобен са и резултатите на Martin A. et al.,2016, доказвайки, че тежката майчина заболяемост при IVF едноплодните раждания е много по-висока спрямо едноплодните раждания от бременности без IVF. Интересен е фактът, че за периода на изследването от 2008 до 2012 година сред IVF едноплодните раждания показателите се подобряват. Така от 369/10000 през 2008 година честотата на тежка майчина заболяемост спада на 219/10000 IVF раждания през 2012 година. Това

може да се дължи на по-добрите техники за IVF във времето, на по-малкия брой ембриони които се трансферират, както и на промяната в овариалната стимулация с преобладаване на по-леки стимулации. Това редуцира хиперстимулационния синдром, бременностите се реализират при по-физиологични нива на естрогените, което води до по-добра имплантация и ранно плацентарно развитие. Други също намират връзка между повишената постпартална кръвозагуба и използването на IVF(74).

Честота на постпарталните кръвотечения(PPH) в световен мащаб е повишена, без причините за това да са напълно ясни. Критериите за кръвозагуба също търпят промени: над 800 мл. се дефинира като абнормна кръвозагуба, а над 1000 мл. за тежка постпартална хеморагия. Атоничните кръвотечения усложняват около 5 % от всички раждания. От предишните проучвания стана ясно, че бременността след IVF също е рисков фактор за повишена кръвозагуба при раждането, и то при бременности, считани за “нискорискови”. Едно голямо проучване изследва три фактора – тегло на плода, инструментално раждане и IVF/ICSI при наличието на абнормно кървене над 800 мл. Установява се, че инструменталното раждане, заедно с IVF/ICSI увеличават риска от атонично кървене. Изследвани са 898 случая на нискорискови едноплодни бременности, завършили с вагинално раждане >37 г. с. Разгледани са две групи на база кървене в първите 2 часа след раждането - <800 мл. и >800 мл. Изключени са други причини за генитално кървене и са уеднаквени фактори като възраст, паритет, BMI, пол на новороденото, обиколка на главата, наличие на медицински интервенции(индукция на раждането, вакуум, форцепс, Кристелер), продължителност на раждането, навиване на пъпната връв и IVF/ICSI. След обработване на данните се установява, че 3 фактора- тегло на новороденото, инструментално раждане и бременност след IVF/ICSI поотделно се свързват с повишен риск от PPH >800 мл. Бременността след IVF крие 2.7 пъти по-висок риск от атонично кръвотечение сравнено със спонтанните бременности. При получаването на резултатите са изключени другите рискови фактори и се доказва, че самото IVF повишава риска от PPH. Основният извод от това проучване е, че ако са налице и трите фактора, трябва да се прилагат контрахиращи матката средства без колебание, и кървенето трябва да се третира незабавно(202).

В периода 2011-2014 г. Shufaro Y. et al.,2017, анализират едноплодни бременности завършили с вагинално раждане - 242 след IVF и 484 спонтанни бременности(контроли), като взимат предвид фактори като възраст, паритет и

гестационен срок при раждането. Установява се по-висока честота на постпартални кръвотечения, мануална екстракция на плацентата и нужда от кръвопреливане при IVF бременностите спрямо спонтанно настъпилите бременности. Това показва, че IVF се явява независим рисков фактор повишаващ честотата на тези усложнения. Необходимо е повишено внимание при водене на третия период на раждането при IVF едноплодни бременности дори при отсъствие на други рискови фактори. Тези изводи се подкрепят и от факта, че атония на матката и повишена постпартална кръвозагуба се наблюдават по-често при планирано вагинално раждане след IVF, отколкото при планово цезарово сечение(52). По-висока честота на задържана в матката плацента по време на вагинално раждане се доказва при бременни след IVF и от Vannuccini et al.,2018.

II.8.2 Състояние на новороденото

Редица проучвания намират по-лош изход за новороденото след IVF(163,80,40,62,69,198,98). Причините за това може да се дължат на по-високата честота на предтерминно раждане при IVF бременните, както и на някои усложнения на бременността, които разгледахме и се установи че са по-чести при тези бременности. По-чест е престоя на новороденото в ДИО(69,62) и е повишена перинаталната смъртност (40,163,98,62,126. Wisborg K. et al., 2010, не намират разлика между родените на термин деца от едноплодни бременности по отношение на престоя им в ДИО според начина на забременяване – при жени със стерилитет на които е извършено IVF/ICSI или спонтанно забременели фертилни жени.

Някои проучвания установяват, че АПГАР<7 на 5-та минута след раждането се среща по-често при IVF едноплодните бременности, спрямо спонтанните(163). Най-вероятното обяснение и тук е по-високата честота на усложнения на бременността и придружаващи заболявания(майчини усложнения). Когато обаче се извърши регресионен анализ на данните и се добави и годината на раждане се получават съвсем различни и противоположни резултати. Установява се по-малък процент новородени с APGAR<7 на 5-та минута след раждането при IVF ражданията спрямо тези след спонтанна концепция. Това предполага, че не самата IVF процедура влошава перинаталния изход за плода, а съпътстващите бременността усложнения и заболявания(163). Този извод се потвърждава и от

други автори(98). По-ниска честота на АПГАР<7 при раждането при по-скоро извършени IVF процедури установяват Klemetti R et. al, 2002, в тяхно проучване сравняващо родените деца след IVF във Финландия с началото на 1990-те години с тези в края на периода. Koudstaal et.al.,2000, не намират разлика между IVF и спонтанните едноплодни бременности по отношение на АРГАР<7 на 5-та минута след раждането.

По-често при раждане след IVF се установява малко за гестационната възраст тегло на новороденото(SGA)(98,62,69,104,126,83). Qin J. et al.,2015, провеждат голям мета-анализ на 50 кохортни проучвания, обхващащи 161370 АРТ и 2280241 спонтанни едноплодни бременности. Установява се релативен риск 1.49 за SGA при IVF едноплодните бременности.

Влияние върху развитието на SGA при IVF бременните оказват фактори като контролираната овариална хиперстимулация, трансферирането на замразени ембриони и наличието на „изчезващ близък“, които бяха разгледани по-рано.

Наличието на изчезващ близък се явява важен рисков фактор за раждане на малки за гестационната възраст деца при IVF едноплодните бременности. Pinborg A et al. през 2007 г. търсят връзка между SGA и наличието на изчезващ близък при едноплодни бременности след IVF. Доказва се, че SGA е по-чест проблем при едноплодни бременности с изчезващ близък спрямо едноплодни от самото начало бременности и тази разлика се увеличава колкото по-късно се случи спирането на развитието на втория плоден сак. Разликата се запазва дори след отчитане на редица рискови фактори за SGA – хипертония през бременността, прееклампсия, наличие на HELLP синдром, плацента превия, абрупцио на плацентата, кървене в първия и третия триместър на бременността. Общо в групата с изчезващ близък SGA се среща в 5,3% от случаите срещу 3,6% при едноплодните от самото начало бременности. Когато времето на изчезване на втория близък бъде отчетено се получават следните резултати - 3,8% SGA при изчезване преди 8-ма г.с., 7,7% SGA при изчезване в периода 8-22 г.с. и 12,5% SGA при изчезване след 22-ра г.с. Интересни са и резултатите по отношение на LBW при раждания на термин. LBW на термин се установява в 3,8% от едноплодните раждания с наличие на изчезващ близък, спрямо 2,3% при едноплодни от самото начало бременности. Резултатите

от проучването фокусират вниманието върху факта, че клиничната значимост на проблема с изчезващите близнаци се проявява по-късно през бременността. Тъй като само 1/3 от случаите се развиват след 8-ма гестационна седмица, то и рисковите бременности за SGA и LBW с изчезващ близнак не са 10% както е общия процент на изчезващи близнаци в това проучване, а по-скоро 3-4%.

Има предположения, че рискът от мъртва раждане при едноплодни бременности след IVF е повишен. Голямо проучване сравнява рискът от мъртва раждане при жени бременни за първи път след лечение на инфертилитет (IVF/ICSI/не-IVF ART), при субфертилни жени и при фертилни жени. Включени са данни от 20166 едноплодни раждания за периода 1989-2006 г. Резултатите показват, че рискът от мъртва раждане при жени бременни след IVF/ICSI е 16.2/1000, а при жени с не-IVF ART рискът е 2.3/1000. При фертилни и субфертилни жени рискът е бил 3.7/1000 и 5.4/1000 съответно. Сравнени с фертилни жени, жените след IVF/ICSI имат повече от 4 пъти по-висок риск от мъртва раждане. Средният гестационен срок е по-нисък при мъртва раждане след IVF- 32 г. с., докато след спонтанна бременност е 36 г. с. Нещо повече, уеднаквяването на случаите по отношение на възраст, BMI, образование, тютюнопушене, употреба на кофеин и алкохол почти не променя резултатите. Този повишен резултат може да се дължи на самия инфертилитет и неговото лечение, или на неизвестни фактори отнасящи се до двойките, които се подлагат на IVF/ICSI. Проучването обаче установява, че двойките, чакащи една или повече години до настъпване на бременност(т.е. субфертилни) и жени, забременели след не-IVF ART имат риск от мъртва раждане, сходен с този при фертилни жени, и по-нисък от този след IVF/ICSI, което може би доказва, че не инфертилитетът обяснява по-високия риск от мъртва раждане а по скоро фактори от страна на IVF(199). Почти два пъти по-висок риск от мъртва раждане при IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните намират и Marino J. et al.,2014.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

III.1 ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се изследва протичането и да се установят усложненията през втората половина на бременността, да се анализира родоразрешението и усложненията на раждането, както и да се оцени състоянието на новороденото при едноплодните бременности постигнати чрез Ин витро фертилизация.

III.2 ЗАДАЧИ

1. Да се сравнят IVF и спонтанна едноплодна бременност по отношение на средната продължителност на бременността и средното тегло на новороденото.
2. Да се определи честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанна едноплодна бременност.
3. Да се определи влиянието на отделни елементи от IVF върху честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането.
4. Да се изследва честотата на прееклампсия и гестационен диабет при едноплодна бременност постигната чрез IVF .
5. Да се определят честотата и рисковите фактори за плацентарна патология в изследваните групи.
6. Да се анализират начина на родоразрешение и някои усложнения на раждането при IVF и спонтанна едноплодна бременност.
7. Да се оцени състоянието на новороденото и честотата на SGA при IVF и спонтанно настъпила едноплодна бременност.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

VI.1 Клиничен материал

Настоящото проучване има ретроспективен и проспективен характер според използваната методика за събиране на данните и проследяване на пациентите. Използван е клиничен материал от СБАЛАГ „Майчин дом“, гр. София. Проучването обхваща периода от януари 2013 до декември 2017 година. В проучването са включени общо 925 бременни с раждане на един плод – 402 бременни след IVF и 523 със спонтанно настъпили бременности.

Данните на проспективно проследените пациенти са събрани с анкета и лично участие в лечебния процес и раждането, а на ретроспективно включените случаи – чрез анализ на болничната документация и анкета, проведена по телефона или попълнена лично от пациента. В анкетата са включени въпроси относно начина на забременяване, продължителността и вида на стерилитета, видът на ин витро методите, използвани в конкретния случай, вид на оплождането, брой върнати ембриони, видът на ембриотрансфера, брой на ембрионите, които са се развили в началото на бременността, брой добити яйцеклетки, наличие на хиперстимулационен синдром.

Критерии за включване са :

- едноплодна бременност
- налични данни за начина на възникване на бременността (спонтанна или след IVF)
- бременността да е завършила с раждане след 22 г. с. и/или тегло при раждането >600 г. Срокът на бременността е определен според ПРМ и/или датата на ембриотрансфер, фетална биометрия и зрялост на плода при раждането.

Изследвани групи

За решаване на задачите бяха сформирани различни групи.

Група I – В нея включихме всички 925 случая с две подгрупи – 402 случая с бременни след IVF и 523 спонтанно настъпили бременности.

Група II – Групата е сформирана като от група I изключихме случаите с абрупцио на плацентата, плацента превия, прееклампсия, гестационен диабет, фетално страдание. Всички тези усложнения на бременността често водят до т.н. медицински обусловено предтерминно раждане. Изключването им от проучването позволява да се прецени по-точно влиянието на асистираната репродукция върху изследваните показатели. Тази група се състои от 769 случая в две подгрупи – 308 случая с бременни след IVF и 461 спонтанно настъпили бременности.

Група III – Тази група сформирахме за по-точно изследване на предтерминното раждане и ниско тегло при раждането. Сформирана е, като от група II изключихме случаите с доказани големи рискови фактори за предтерминно раждане – анамнеза за предишно предтерминно раждане, хронични бъбречни заболявания, анемия през бременността, оперативни намеси, скъсяващи маточната шийка. Ролята на анемичните състояния, уринарните инфекции(пиелонефрит, цистит) и оперативното скъсяване на маточната шийка е доказана в дистрационния труд на Карамешева В., 2016 както и други автори. Тази група се състои от 734 случая и е съставена от две подгрупи – 286 случая с бременни след IVF и 448 спонтанно настъпили бременности. За да оценим влиянието на отделни елементи при IVF, случаите на бременни след IVF в тази група разделихме на подгрупи:

III-1 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според броя на върнатите в матката ембриони – един или повече от един. В групата с трансфер на един ембрион попаднаха 82 случая, а с трансфер на повече от един ембрион – 172 случая.

III-2 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според това дали бременността е първично едноплодна (контролна група) или е стартирала като двуплодна, но втория плод е спрял развитието си в определен срок на бременността(изчезващ близък) и бременността е продължила като едноплодна. В групата с изчезващ близък попаднаха 38 случая, а в контролната група – 216 случая. Допълнително се сформираха подгрупи според срока в който втория плод спира развитието си – до 8-ма г. с. и след 8-ма г. с.

III-3 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на ембриотрансфера – „свеж“ по време на КОХС, или на замразени/размразени ембриони(FET). В тази група имаше 77 бременности настъпили след FET и 155 след КОХС. Допълнително

всяка от тези две подгрупи беше сравнена със спонтанно настъпилите бременности в тази група(448 случая).

III-4 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на оплождането при извършване на IVF – класическо IVF или ICSI. В тази група попаднаха 148 случая след ICSI и 107 случая след IVF.

III-5 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на стерилитета – тубарен или мъжки. В тази подгрупа попаднаха 81 случая с тубарен стерилитет и 85 случая с мъжки стерилитет. Тубарен стерилитет беше диагностициран с помощта на лапароскопия и/или хистеросалпингография, при които се установява увреждане или запушване на маточните тръби. Мъжки стерилитет се установява при отклонение с показателите на спермограмата според критериите на СЗО – обем на еякулата, концентрация на сперматозоидите в 1 мл., подвижност и морфология на сперматозоидите.

Група IV – Тази група сформирахме с цел определяне на влиянието на асистираната репродукция върху развитието на хипотрофия на плода. Групата е сформирана, като от общия брой случаи изключихме тези с наличие на чести рискови фактори водещи до и свързани с раждане на малки за гестационната възраст деца(SGA) - вродени тромбофилии, преекламписия, вкл. и няколко случая с HELLP синдром, плацента превия, абрупцио на плацентата. Тя се състои от 829 случая и е съставена от 336 бременни след IVF и 493 спонтанни бременности(контролна група). За да оценим влиянието на отделни фактори при IVF, случаите на бременни след IVF в тази група също разделихме на подгрупи:

IV-1 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според броя на върнатите в матката ембриони – един или повече от един. В групата с трансфер на един ембрион попаднаха 89 случая, а с трансфер на повече от един ембрион – 209 случая.

IV-2 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според това дали бременността е първично едноплодна (контролна група) или е стартирала като двуплодна, но втория плод е спрял развитието си в определен срок на бременността(изчезващ близък) и бременността е продължила като едноплодна. В групата с изчезващ близък попаднаха 50 случая, а в контролната група – 248 случая. Допълнително

се сформираха подгрупи според срока в който втория плод спира развитието си – до 8-ма г. с. и след 8-ма г. с..

IV-3 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на ембриотрансфера – „свеж“ по време на КОХС, или на замразени/размразени ембриони(FET). В тази група имаше 90 бременности настъпили след FET и 188 след КОХС. Допълнително всяка от тези две подгрупи беше сравнена със спонтанно настъпилите бременности в тази група(492 случая).

IV-4 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на оплождането при извършване на IVF – класическо IVF или ICSI. В тази група попаднаха 177 случая след ICSI и 123 случая след IVF.

IV-5 - Група на бременни след IVF с две подгрупи според вида на стерилитета – тубарен или мъжки. В тази подгрупа попаднаха 96 случая с тубарен стерилитет и 100 случая с мъжки стерилитет.

Група V - Тъй като използването на донорски гамети (сперматозоиди, овоцити, ембриони) е доказан рисков фактор за развитие на прееклампсия при бременности постигнати чрез асистирана рапродукция, сформирахме група след предварително изключване не всички случаи с документирано използване на донорски гамети. Така в групата бременни след IVF останаха 334 случая.

В рамките на сформираните групи и подгрупи при нужда правехме допълнителни разделяния по възраст и паритет на жените.

IV.2 Използвани класификации и дефиниции

Класификация на прееклампсия

Използвана е общоприетата за клиничната практика и изследователски цели класификация на American College of Obstetricians and Gynecologists. Според нея критерии за поставяне на диагноза са следните симптоми:

- Хипертония – състояние, при което систолното АН е ≥ 140 mmHg, а диастолното АН е ≥ 90 mmHg, при две и повече измервания на АН след 20-та г. с.

- Протеинурия – наличие на уринарен протеин в концентрации по-високи от 0,3 g/l за 24 ч. или при концентрация от 1 g/l при две или повече изследвания в рамките на 6 часа.

Предтерминно раждане дефинирахме като раждане на плода преди да е завършена 37-ма гестационна седмица(259 дни от датата на ПРМ).

Определение за SGA - тегло на новороденото под 10-и перцентил за съответната гестационна възраст. Зрелостта на плода е определена от неонатолог след раждането, като е използвана скала на Hoepffner W, Rautenbach M.

Определение за абрупцио на плацентата - преждевременно отлепване на нормално прикрепена плацента преди започване на третия период на раждането.

Плацента превия се диагностицира когато долния ръб на плацентата е установено с ултразвуково изследване че е на < 2 см. от ОИСС.

Определение за спонтанен аборт- Прекъсване на бременността преди навършване на 22 г. с. или при тегло на плода под 600 грама [Наредба No32 от 30 Декември 2008 г. за утвърждаване на медицински стандарт "Акушерство и Гинекология". Държавен Вестник, 3 Декември 2010г. бр.95].

Състоянието на новороденото е определено по АПГАР на 1/5 мин от раждането. Проследен е престоя на новороденото в ДИО.

За поставяне на диагноза гестационен диабет се извършва орален глюкозотолерантен тест между 24-28 г. с. С най-добра диагностична стойност са критериите на Международната асоциация по изучаване на диабет бременност(IADPSG). Според тях за поставяне на диагнозата гестационен диабет трябва да има поне един от критериите: Кръвна захар на пациента на гладно>5.1mmol/l, на 60-та минута – над 10 mmol/ l, на 120-та минута- над 8.5 mmol/ l. Според СЗО кръвната захар на гладно трябва да е до 5.1 mmol/l а на 120-та минута – до 7,8 mmol/ l.

За долна граница на хемоглобина в нашето проучване приехме 110 g/., както се препоръчва от СЗО.

IV.3 Методи на изследване

Използвани са следните групи методи:

1. Клинични методи
2. Апаратни методи
3. Параклинични методи
4. Епидемиологични методи

Клинични методи

При всички пациенти е определяно субективно и/или с помощта на кардиотокография наличието на родова дейност и нейната характеристика. За определяне на акушерския статус и изчисляване на pelvic score е прилаган класически гинекологичен преглед с бимануална палпация при постъпване на пациентите и в хода на престоя в болницата. Анализирани са симптоми като генитално кървене и тонус на матката, отоци по тялото, главоболие, зрителни смущения, гадене, болки в епигастриума.

Апаратни методи

- Ултразвуков преглед

Приложен е при всички пациентки за определяне на гестационната възраст, за измерване на BPD и FL в милиметри, за уточняването на локализацията и степента на зрялост на плацентата, за доказване на ретроплацентарен хематом и за определяне на количеството на околоплодната течност.

- Кардиотокография

На всички пациенти е извършвано кардиотокографско изследване за оценка на характеристиките на сърдечната дейност на плода и маточната активност със скорост на движение на хартията 1см./мин. Отчитани са брой, честота, продължителност и интензитет на маточните контракции, както и основна сърдечна честота на плода, нейната вариабилност и реактивност и периодичните промени на детските сърдечни тонове.

- Артериално налягане – измерено с механичен сфингоманометър в mmHg.

Параклинични методи

- Лабораторни изследвания – на всички е изследвана пълна кръвна картина(ПКК), насочено при някои са изследвани допълнително CRP, кръвна захар, правен е орален глюкозо-толерантен тест(ОГТТ), кръвно-захарен профил(КЗП), изследвана е биохимия, правени са качествени определяния и количествени измервания на белтък в урината.

Епидемиологични методи

- Първичната медико-социална информация е взета от документите („История на заболяването“) на пациентите.
- Анкетен метод – анкетата е проведена по телефона или попълнена лично от пациента. В нея са включени следните основни въпроси
 1. Продължителност и вид на стерилитета
 2. Начин на забременяване – спонтанно или след IVF
 3. Вид на оплождането- IVF или ICSI
 4. Брой добити яйцеклетки
 5. Брой върнати ембриони
 6. Ден на ембриотрансфера – 3-ти или 5-ти ден след пункцията на фоликулите
 7. Брой на развиващите се ембриони в матката, диагностицирани в началото на бременността
 8. Наличие на изчезващ близък и гестационен срок в който втория ембрион спира развитието си
 9. Наличие и тежест на хиперстимулационен синдром
 10. Вид на ембриотрансфера - свежи или замразени ембриони.
 11. Използване на донорски гамети – сперматозоиди, яйцеклетки, ембриони

IV.4 Използвани статистически методи

1. Дескриптивна статистика

средна аритметична, медиана (Mean, Median) – мерки за оценка на централната тенденция;

стандартно отклонение (SD) – мярка за оценка на разсейването;

честотни таблици - абсолютни честоти (n) – броя на единиците в отделно взета група; относителни честоти (%) – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;

2. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

3. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) – за проверка на формата на честотните разпределения (проверката е спрямо формата на нормалното разпределение).

4. Т-тест при две независими извадки (Independent-Samples T-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива в сравняваните групи.

5. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

6. Непараметричен тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis test) при сравняване на повече от две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

Приетото критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато емпиричната стойност на нивото на значимост (p) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 13.0.

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

V.1 Обща характеристика на изследваните групи

В нашето изследване с цел анализиране на усложненията през втората половина на бременността и раждането при едноплодни бременности след IVF са включени общо 402 IVF бременности и 523 пациентки в контролната група със спонтанно настъпили бременности.

За периода който изследвахме в болницата са станали общо 19332 раждания. Ражданията от едноплодни бременности след IVF са общо 402 и представляват 2,08% от всички раждания през този период. Това са всички случаи за които ние знаем, че са настъпили след IVF, както и тези при които в болничната документация е отбелязано IVF като начин на забременяване.

V.1.1 Възраст

Средната възраст на пациентите в двете групи е 32,73 години. В групата с бременни след IVF процедура средната възраст е 35,90 години, а в контролната група е 30,29 години. Разликата от 5,61 години е статистически значима ($p < 0,001$), (табл.№1). В групата с IVF най-младата жена е била на 21 години, а най-възрастната на 50. В контролната група най-младата жена е на 14 години, докато най-възрастната е на 45 години.

Таблица№1 Средна възраст на пациентите в групата с IVF и групата със спонтанни бременности

Групи	N	Възраст				T	df	p
		Mean	SD	Min	Max			
Спонтанна бременност	523	30,29	5,79	14,00	45,00	15,560	925	<0,001
IVF бременност	402	35,90	4,99	24,00	50,00			
Общо	927	32,73	6,12	14,00	50,00			

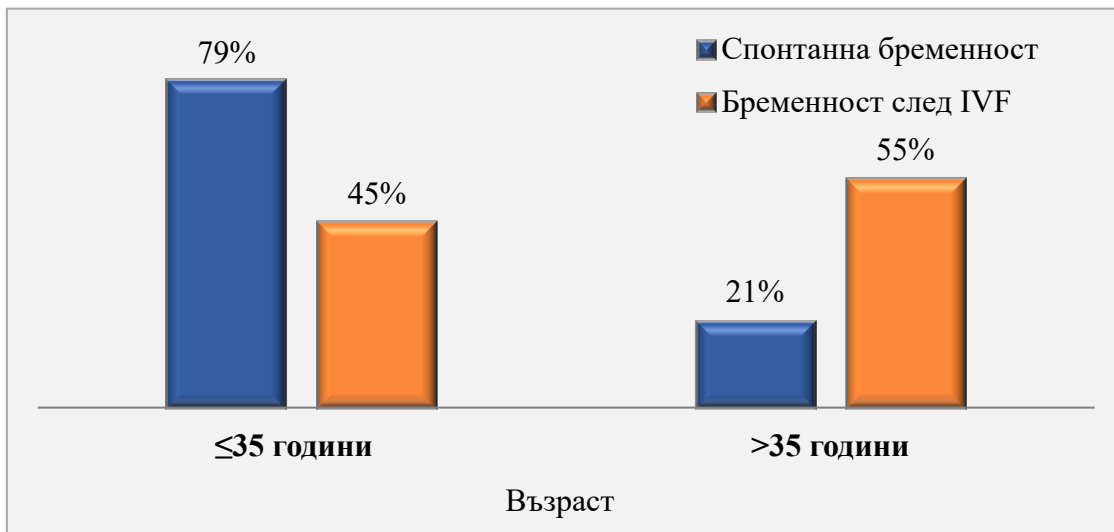
За целите на проучването разделихме групите по възраст в две подгрупи - ≤ 35 години и > 35 години.

Разпределението на пациентите в двете групи е следното:

≤35 години – в тази група попаднаха 180 (44,8%) от IVF бременните и 415 (79%) от спонтанно бременните.

>35 години – в тази група попаднаха 222 (55,2%) от IVF бременните и 108 (21%) от спонтанно бременните(фиг.№1).

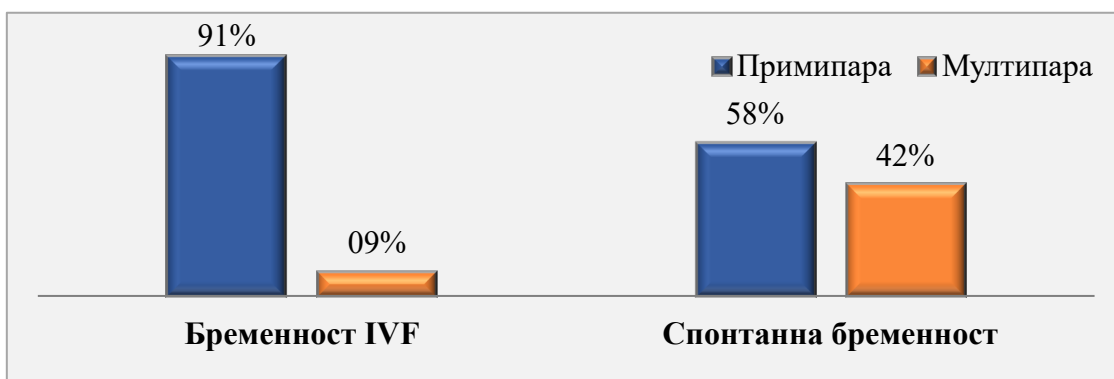
фиг.№1 Разпределение на случаите ≤35 и >35 години при спонтанни и IVF бременности



V.1.2 Паритет

В групата бременни след IVF имаше 365(91%) примипари и 37(9%) мултипари, докато в групата със спонтанни бременности има 303(58%) примипари и 202(42%) мултипари(фиг.№2). Резултатите показват преобладаване на първораждащите жени и в двете групи, но това е по-изразено в групата бременни след IVF.

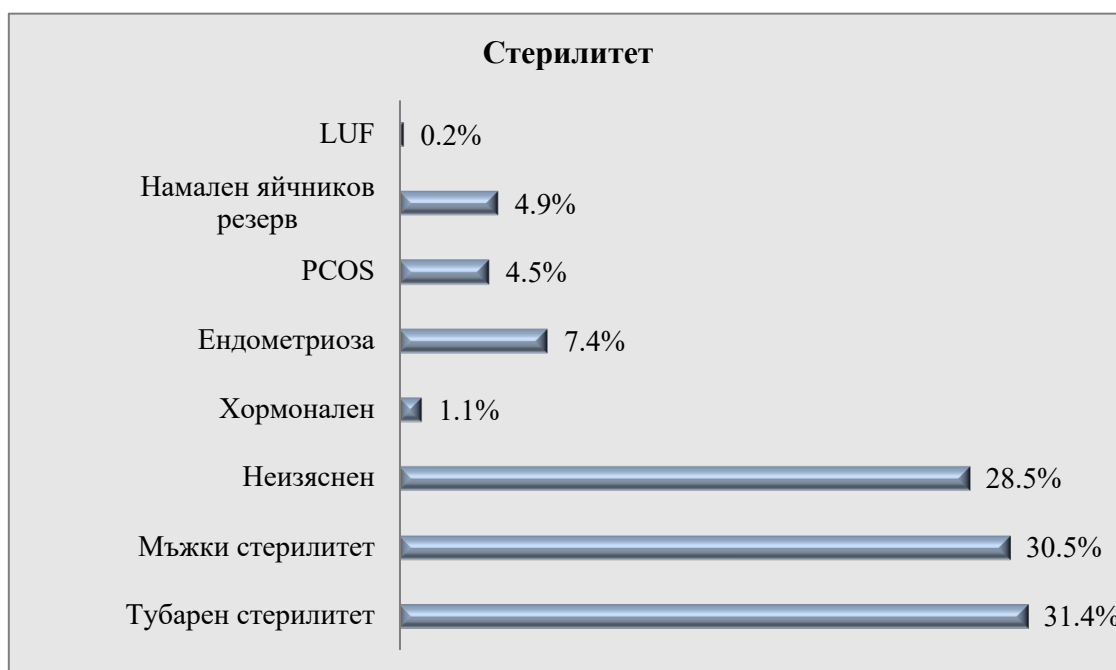
фиг.№2 Разпределение на случаите със спонтанни и IVF бременности според паритета



V.1.3 Вид на стерилитета

Анализирахме разпределението на различните видове стерилитет, станали индикация за извършване на IVF. Преобладават почти по равно случаите с тубарен и мъжки стерилитет, следвани от случаите с неизяснен стерилитет. Като абсолютен брой случаите с тубарен стерилитет са 126 а тези с мъжки стерилитет - 122(фиг.№3).

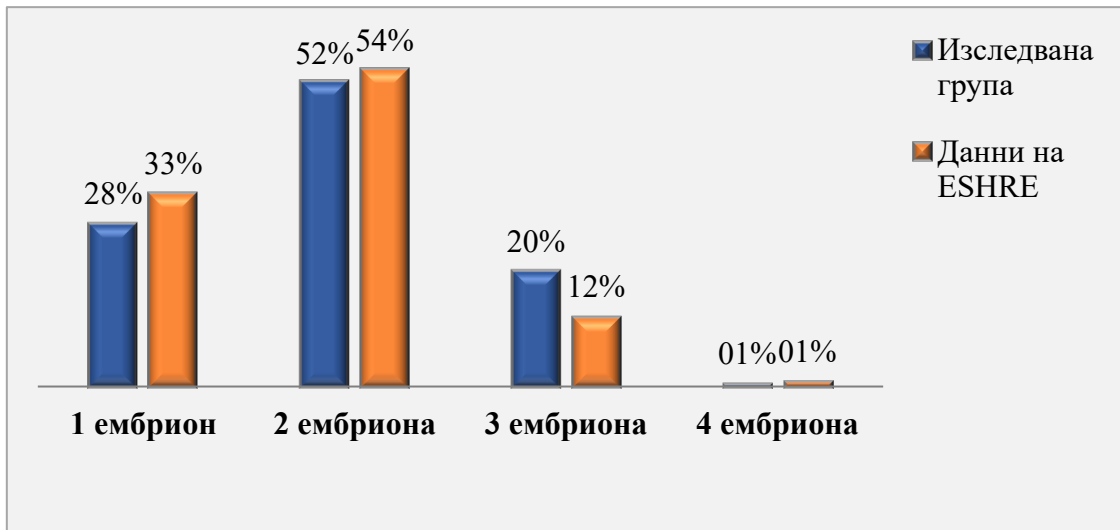
Фиг.№3 Разпределение на видовете стерилитет



V.1.4 Брой трансферирани в матката ембриони

Резултатите от анализа на броя трансферирани в матката ембриони при извършване на IVF процедурата се показани на фиг.№4. Сравнени са резултатите от нашето проучване с тези от ежегодния мониторинг на дейностите по асистирана репродукция в Европа, докладвани от ESHRE. Данните показват по-ниска честота на трансфер на един ембрион и по-висока честота на трансфер на три ембриона в изследваната група, спрямо средноевропейските резултати. Случаите с ембриотрансфер на два ембриона са съпоставими. Данните предоставени от ESHRE са за 2014 година.

фиг.№4 Брой на трансферираните в матката ембриони при извършване на IVF



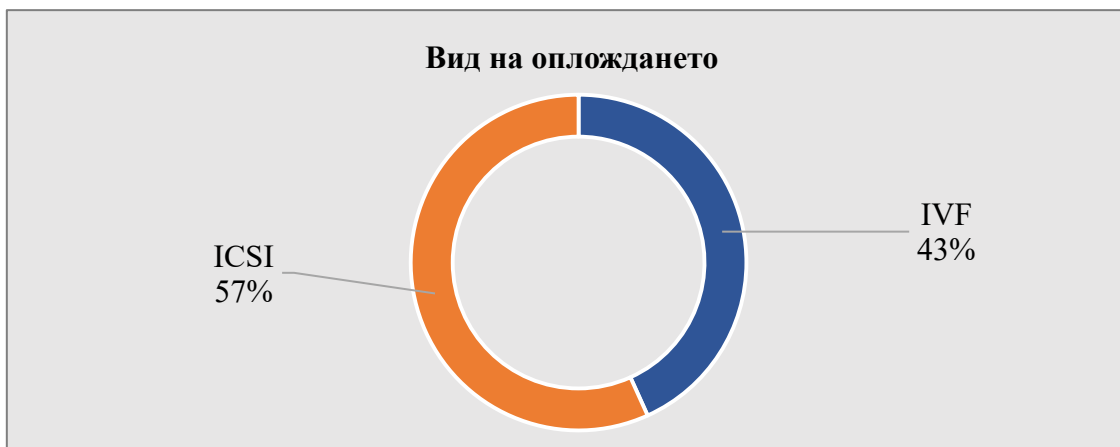
IV.1.5 Честота на синдромът “изчезващ близнак“

Установихме 61 бременности, започнали като двуплодни, при които единият плоден сак е спрял развитието си в определен срок – т.н. “изчезващ близнак“. Честотата на този феномен в изследваната група беше 15%.

IV.1.6 Разпределение според вида на оплождането – IVF или ICSI.

Анализирахме случаите, при които имаме данни за вида оплождане. При 157(43,25%) жени имаше информация че е било приложено класическо IVF оплождане, докато при други 206 (56,75%) – ICSI (фиг.№5). Данни на De Geyster Ch. et al., 2018, показват, че за 2014 година честотата на ICSI оплождането в Европа е 71,3% спрямо 28,7% IVF.

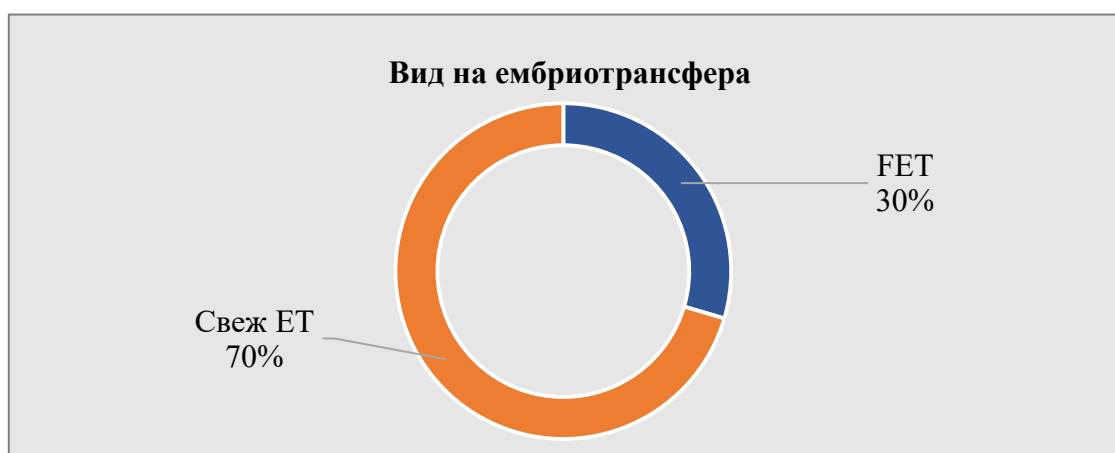
фиг.№5 Разпределение на случаите според вида на оплождането при IVF



V.1.7 Разпределение според вида на ЕТ– свеж или FET

При 236(70,45%) жени има данни че е бил приложен „свеж“ ембриотрансфер по време на контролирана овариална хиперстимулация(КОХС), докато при други 99(29,55%) има данни за извършен ембриотрансфер на замразени ембриони(FET), (фиг.№6). Отново De Geyter Ch. et al., 2018, показват, че за 2014 година честотата на FET в Европа е била 37,8% спрямо 62,2% свежи ембриотрансфери.

фиг.№6 Разпределение на случаите според вида ЕТ



Обсъждане и изводи.

Нашето проучване достигна до изводът, че раждащите от бременности след IVF са по-възрастни спрямо раждащите след спонтанна концепция. Разликата е средно с 5,61 години. Повечето проучвания изследващи IVF бременностите намират по-висока възраст на бременните след IVF. Нашето проучване стигна до същия извод.

В IVF групата разпределението по възраст показва по-висока честота на бременните във възрастта над 35 години спрямо честотата на бременните в групата със спонтанни бременности.

Установи се по-висок дял на раждащите за първи път жени в IVF групата спрямо групата със спонтанна бременност.

Преобладава почти по равно случаите с тубарен и мъжки стерилитет, следвани от случаите с неизяснен стерилитет.

Случаите с ICSI оплождане и тези със „свеж“ ембриотрансфер заемат по-висок дял от случаите с класическо IVF и FET.

Установихме, че честотата на синдромът „изчезващ близнак“ е 15%, което е малко повече от резултатите на някои автори(135).

V.2 Продължителност на бременността. Предтерминно раждане. Ниско тегло при раждането

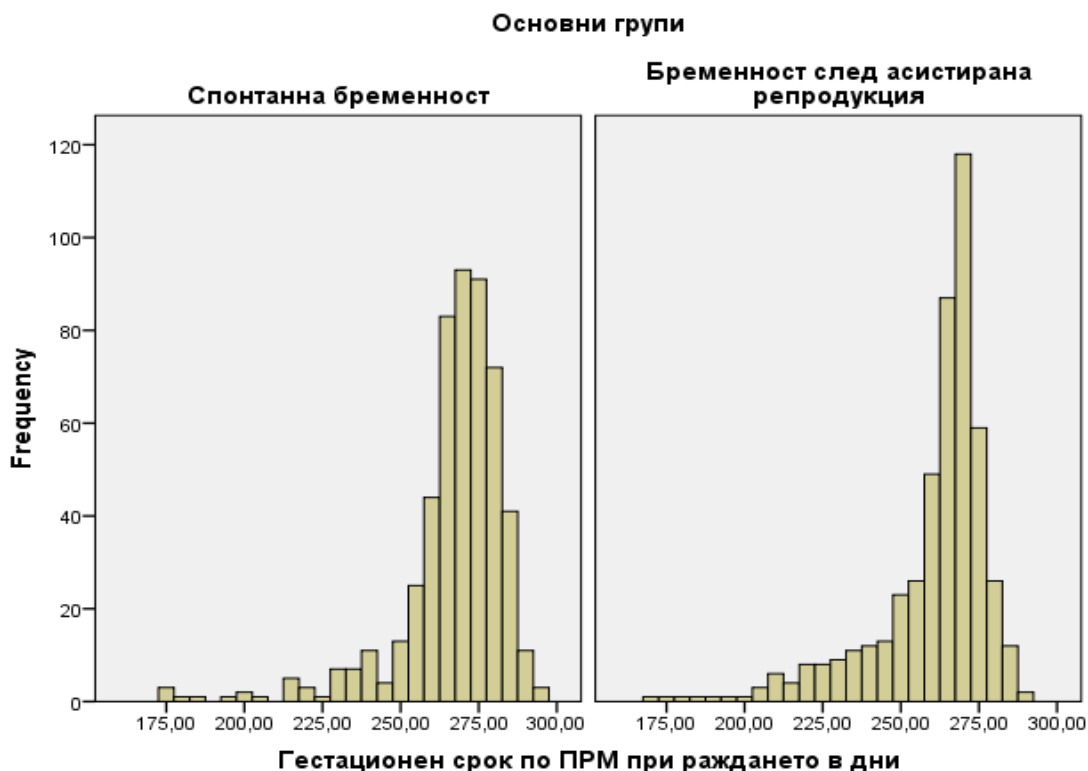
V.2.1 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото.

От литературния обзор стана ясно, че повечето източници намират по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при едноплодните бременности след IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности. Но и тези които не намират такава зависимост най-често констатират, че тези бременности имат по-кратка продължителност и по-ниско средно тегло на новороденото. За това си поставихме за цел да определим средната продължителност на бременността и средното тегло на новороденото и да ги сравним в двете основни групи– в групата бременни след IVF и групата бременни със спонтанно забременяване.

V.2.1.1 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото в група I.

В група I, където са включени всички случаи в нашето проучване, резултатите показаха средна продължителност на бременността в групата бременни след IVF от 258,68 дни, докато в контролната група средната продължителност беше - 267,08 т.е. намираме, че бременностите след IVF са средно с 8.4 дни по-кратки сравнени със спонтанните едноплодни бременности без да се взимат предвид допълнителни фактори влияещи върху средната продължителност на бременността($p < 0,001$)(фиг.№7).

фиг.№7 Разпределение на случаите според продължителността на бременността в дни



По отношение на теглото на новороденото в групата с бременни след IVF установихме средно тегло от 2886,82 г., а в групата със спонтанни бременности – 3083,62 г. ($p < 0,001$). Средното тегло на новороденото в групата бременни след IVF е със 196,8 г. по-ниско спрямо това при спонтанните бременности.

Извод

- Средната продължителност на бременността и средното тегло на новороденото при едноплодните бременности постигнати чрез IVF е по-ниско спрямо това при спонтанно настъпилите едноплодни бременности. Това налага допълнителни анализи на това кои са основните фактори, влияещи върху тези резултати.

V.2.1.2 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото в група II.

Изследвахме средната продължителност на бременността и средното тегло на новороденото в група II. Целта на този анализ беше да установим как се влияят тези показатели, когато сме изключили от изследването значителна част от рисковите фактори, които могат да доведат до по-ранно родоразрешение и които повечето литературни източници намират за повишени при бременните след IVF. Така установихме средна продължителност на бременностите след IVF 262,03 дни и средна продължителност на бременността след спонтанна концепция 268,5 дни. Разликата между двете групи отново беше със статистическа значимост - 6,47 дни($p < 0,001$), (Таблица№2).

По отношение на теглото на новороденото в групата бременни след IVF средното тегло при раждането беше 3014,12 г., докато при спонтанните бременности – 3146,62 г. Наблюдаваната разлика от 132,5 г. също е статистически значима($p = 0,003$), (таблица№2)

Таблица№2 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото при спонтанни и IVF бременности в група II

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
Гестационен срок при раждането в дни	Спонтанна бременност	459	268,50	271,00	16,05	173,00	296,00	<0,001
	Бременност след IVF	308	262,03	267,00	17,46	170,00	287,00	
Тегло на новороденото	Спонтанна бременност	461	3146,62	3210,00	579,65	670,00	4680,00	0,003
	Бременност след IVF	308	3014,12	3100,00	636,31	700,00	4410,00	

Обсъждане. Дори след отпадане на редица рискови фактори водещи до намаляване продължителността на бременността се запази разликата между двете изследвани групи. Бременностите след IVF са с по-кратка продължителност средно със 6,47 дни и теглото на новороденото е по-ниско - средно със 132,5 г. спрямо спонтанните бременности.

V.2.1.3 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото в група III.

Впоследствие по същите показатели анализирахме и група III. Целта беше допълнително да се преценят някои от най-честите рискови фактори водещи до по-кратка бременност и влиянието им върху изследваните показатели. Резултатите показаха средна продължителност на бременността от 262,42 дни в групата след IVF спрямо 268,51 дни в групата със спонтанни бременности. Разликата от 6,09 дни е със статистическа значимост($p<0,001$). Резултатите за средно тегло при раждането са 3033,74 г. в групата бременни след IVF спрямо 3147,19 г. в групата със спонтанна бременност. Разликата е от 113,45 г.($p=0,015$), (Таблица№3).

Таблица№3 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото при IVF и спонтанни раждания в група III

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
Гестационен срок при раждането в дни	Спонтанна бременност	446	268,51	271,00	16,04	173,00	296,00	<0,001
	Бременност след IVF	286	262,42	267,00	17,48	170,00	287,00	
Тегло на новороденото	Спонтанна бременност	448	3147,19	3210,00	578,77	670,00	4680,00	0,015
	Бременност след IVF	286	3033,74	3105,00	636,89	700,00	4410,00	

Обсъждане. Дори след изключване на някои от големите рискови фактори за предтерминно раждане се запази разликата между двете изследвани групи. Бременностите след IVF са с по-кратка продължителност средно със 6,09 дни и теглото на новороденото е по-ниско средно със 113,15 г. спрямо спонтанните бременности. Сходни разлики между изследваните показатели намират и други автори, сравнявайки IVF със спонтанни едноплодни бременности(83). След внимателно подбиране на случаите се установява, че родоразрешението при IVF бременностите е настъпило средно с 5,1 дни по-рано спрямо спонтанните бременности. Средното тегло на новороденото в IVF групата е било с 214 г. по

ниско спрямо това при спонтанните бременности – 3112 г. срещу 3326 г. Други автори(155) наред с други изводи също доказват, че едноплодните бременности след IVF при родоразрешението си са в малко по-ранен гестационен срок спрямо общата популация.

Изводи

- Едноплодните бременности след IVF показват по-кратка средна продължителност и по-ниско средно тегло на новороденото спрямо спонтанните едноплодни бременности.
- Дори отчитането на редица рискови фактори водещи до по-ранно родоразрешение не доведе до изчезване на разликите между IVF и спонтанните бременности по отношение на средната продължителност на бременността и средното тегло на плода при раждането.

V.2.2 Предтерминно раждане. Ниско тегло при раждането. Рискови фактори

Изследвахме последователно група I,II и III по отношение честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Целта беше степенно да определим влиянието на определени рискови фактори върху честотата на тези показатели в изследваните групи.

V.2.2.1 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група I. Влияние на факторите възраст и паритет.

В група I бяха включени всички случаи в нашето проучване. След статистическа обработка на резултатите получихме, че честотата на раждане преди да е навършена 37-ма гестационна седмица в групата бременни след IVF е 32,8%(132 случая) спрямо 17%(89 случая) в групата със спонтанна бременност.

Допълнително разделихме групите според гестационния срок при раждането – между 32-ра и 37-ма г.с. и преди 32-ра г.с..

Установихме 25,8%(n=104) раждания в интервала 32-37 г. с. и 7,0%(n=28) раждания преди 32-ра г.с. в групата с IVF бременните спрямо 13,8%(n=72) раждания в интервала 32-37 г.с. и 3,2%(n=17) раждания преди 32-ра г.с. в групата със спонтанни бременности(p<0,001).

По отношение на теглото на новороденото, раждане на плод с тегло <2500 г. установихме в 25,9%(104 случая) в групата бременни след IVF спрямо 14,5%(76 случая) в групата спонтанно бременни ($p < 0,001$).

При IVF бременните установихме тегло при раждането в интервала 1500 г.- 2500 г. при 19,9%($n=80$) от случаите, а <1500 г. при 6,0%($n=24$) от случаите, спрямо 11,6%($n=61$) и 2,9%($n=15$) съответно при спонтанните бременности($p < 0,001$).

Влияние на фактора възраст

Тъй като напредналата майчина възраст се счита за един от основните фактори водещи до по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF бременностите направихме разделение на групите по възраст за да оценим влиянието на този фактор. Разделихме групите по възраст в две подгрупи - ≤ 35 години и > 35 години.

Гестационен срок при раждането

Във възрастта ≤ 35 години раждане преди 37-ма гестационна седмица установихме в 59 случая(32,7%) от бременните след IVF спрямо 67 случая(16,1%) от случаите при спонтанно забременелите($p < 0,001$).

Установихме 24,4%($n=44$) раждания в интервала 32-37 г.с. и 8,3%($n=15$) раждания преди 32-ра г.с. в групата след IVF спрямо 13,0%($n=54$) раждания в интервала 32-37 г.с. и 3,1%($n=13$) раждания преди 32 г.с. в групата със спонтанни бременности($p < 0,001$).

Във възрастта > 35 години раждане преди 37-ма гестационна седмица установихме е 73 случая(32,9%) от бременните след IVF спрямо 22 случая(20,4%) от случаите при спонтанно забременелите($p = 0,046$).

Установихме 27%($n=60$) раждания в интервала 32-37 г.с. и 5,9% ($n=13$) раждания преди 32-ра г.с. в групата след IVF спрямо 16,7%($n=18$) раждания в интервала 32-37 г.с. и 3,7%($n=4$) раждания преди 32 г.с. в групата със спонтанни бременности($p < 0,001$).

Тегло на новороденото

Във възрастта ≤ 35 години раждане на плод с тегло < 2500 г. установихме в 27,2%(49 случая) в групата бременни след IVF спрямо 13,9%(58 случая) в групата спонтанно бременни($p < 0,001$).

При IVF бременните установихме тегло при раждането в интервала 1500 г.- 2500 г. при 20%($n=36$) от случаите, а < 1500 г. при 7,2%($n=13$) от случаите, спрямо 11%($n=46$) и 2,9%($n=12$) съответно при спонтанните бременности.

Във възрастта над 35 години статистическа разлика между двете групи не се установи. Всички резултати са показани нагледно на Таблица№4:

Таблица№4 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанни бременности в Група I

Показател	Възраст ова група		Спонтан на бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	X2	df	p
Гестационен срок	≤ 35 г	>37 г. с	348 (83,9)	121 (67,3)	469 (78,8)	21,58	2	<0,001
		32-37 г. с.	54 (13,0)	44 (24,4)	98 (16,5)			
		<32 г. с.	13 (3,1)	15 (8,3)	28 (4,7)			
	>35 г.	>37 г. с	86 (79,6)	149 (67,1)	235 (71,2)	6,35	2	0,046
		32-37 г. с.	18 (16,7)	60 (27,0)	78 (23,6)			
		<32 г. с.	4 (3,7)	13 (5,9)	17 (5,2)			
	Общо	>37 г. с	434 (83,0)	270 (67,2)	704 (76,1)	31,42	2	<0,001
		32-37 г. с.	72 (13,8)	104 (25,8)	176 (19,0)			
		<32 г. с.	17 (3,2)	28 (7,0)	45 (4,9)			
Тегло на новороденото	≤ 35 г.	>2500 г.	359 (86,1)	131 (72,8)	490 (82,1)	15,74	2	<0,001
		1500-2500 г.	46 (11,0)	36 (20,0)	82 (13,7)			
		<1500 г.	12 (2,9)	13 (7,2)	25 (4,2)			
	>35 г.	>2500 г.	90 (83,3)	167 (75,2)	257 (77,9)	2,860	2	0,240
		1500-2500 г.	15 (13,9)	44 (19,8)	59 (17,9)			
		<1500 г.	3 (2,8)	11 (5,0)	14 (4,2)			
	Общо	>2500 г.	449 (85,5)	298 (74,1)	747 (80,6)	19,18	2	<0,001
		1500-2500 г.	61 (11,6)	80 (19,9)	141 (15,2)			
		<1500 г.	15 (2,9)	24 (6,0)	39 (4,2)			

Влияние на фактора паритет

Изследвахме честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в двете групи според паритета. Установихме статистически значимо по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането сред IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности както при първескините, така и при раждалите жени. Резултатите са представени в Таблица№5

Таблица№5 Честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанни бременности според паритета

Показател	Предходни раждания		Спонтан на бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	X ²	Df	P
Гестационен срок	Не	>37 г. с	252 (83,2)	250 (68,5)	502 (75,1)	19,11	2	<0,001
		32-37 г. с.	40 (13,2)	89 (24,4)	129 (19,3)			
		<32 г. с.	11 (3,6)	26 (7,1)	37 (5,5)			
	Да	>37 г. с	182 (82,7)	20 (54,1)	202 (78,6)	15,75	2	<0,001
		32-37 г. с.	32 (14,5)	15 (40,5)	47 (18,3)			
		<32 г. с.	6 (2,7)	2 (5,4)	8 (3,1)			
Тегло на новороденото	Не	>2500 г.	259 (85,5)	271 (74,2)	530 (79,3)	13,12	2	0,001
		1500-2500 г.	35 (11,6)	70 (19,2)	105 (15,7)			
		<1500 г.	9 (3,0)	24 (6,6)	33 (4,9)			
	Да	>2500 г.	189 (85,9)	27 (73,0)	216 (84,0)	7,35	2	0,025
		1500-2500 г.	25 (11,4)	10 (27)	35 (13,6)			
		<1500 г.	6 (2,7)	0 (0,0)	6 (2,3)			

Обсъждане.

Нашето проучване установи по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при едноплодните бременности след IVF спрямо спонтанно настъпилите едноплодни бременности. Разликите са значими както по отношение на раждане преди 37-ма г.с., така и преди 32-ра г.с.. По отношение на теглото на новороденото разликите са значими както за раждане на плод с тегло в диапазона 1500-2500 г., така и <1500 г. От направения анализ за влиянието на възрастта статистическата разлика между двете групи по отношение на риска от

предтерминно раждане се запази дори след възрастовото разделяне на групите. По отношение на теглото на новороденото разлика между двете групи се запази само във възрастта ≤ 35 г.

Доказахме, че независимо от паритета, честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането е по-висока при бременните след IVF спрямо честотата при бременните след спонтанна концепция.

Възрастта и паритета са доказани рискови фактори имащи отношение към честотата на предтерминното раждане. В нашият анализ беше разгледано влиянието на тези два основни рискови фактора. Резултатите, които получихме кореспондират добре с резултатите на повечето големи изследвания, изучаващи протичането на IVF едноплодните бременности. В повечето от тях, изследваните групи са уеднаквени най-малко по възраст и паритет, както това е направено в големия мета-анализ на Jackson R. et al., 2004 г.

Извод

- Независимо от възрастта и паритета, едноплодните бременности след IVF носят по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо спонтанно настъпилите едноплодни бременности.

V.2.2.2 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група II.

Влияние на някои акушерски усложнения.

Анализирахме честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група II. Тези резултати са важни, тъй като повечето проучвания показват, че случаите с акушерски компликации като абрупцио на плацентата, плацента превия, прееклампсия, гестационен диабет, фетално страдание са по-чести при едноплодните IVF бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности. Те често стават причина за предтерминно раждане и раждане на плод с ниско тегло при раждането - т.н. медицински обусловено предтерминно раждане. Тези усложнения се считат от много автори за водеща причина за по-лошия изход на IVF едноплодните бременности. По-високият риск от предтерминно раждане при плацентарна патология(плацента превия / абрупцио на плацентата) е доказано и от Карамешева В. ,2016. В това проучване се установява честота на ниско прикрепена

плацента в 7% от случаите на хоспитализирани с предтерминно раждане пациентки спрямо 1,1% от пациентите достигнали до термин. Изключването на тези рискови фактори за предтерминно раждане ще позволи по-точно да се определи ролята на IVF върху изследваните показатели.

Раждане преди да е навършена 37 г. с. установихме в 72(23,4%) от случаите в групата бременни след IVF спрямо 62(13,5%) от случаите в контролната група($p < 0,001$).

Установихме 17,9%($n=55$) раждания в интервала 32-37 г.с. и 5,5%($n=17$) раждания преди 32-ра г.с. в групата след IVF спрямо 11,3%($n=52$) раждания в интервала 32-37 г.с. и 2,2%($n=10$) раждания преди 32-ра г.с. в групата със спонтанни бременности($p < 0,001$).

По отношение на теглото на новороденото раждане на плод с тегло < 2500 г. установихме в 55(17,8%) случая в групата бременни след IVF спрямо 52(11,3%) случая в контролната група($p = 0,028$).

При IVF бременните установихме тегло при раждането в интервала 1500 г.- 2500 г. при 14,6%($n=45$) от случаите, а < 1500 г. при 3,2%($n=10$) от случаите, спрямо 9,8%($n=45$) и 1,5%($n=7$) съответно при спонтанните бременности($p = 0,028$).

Влияние на фактора възраст

Отново разделихме получените групи по възраст и получихме следните резултати:

Във възрастта ≤ 35 години намерихме статистически значима разлика ($p = 0,005$) между двете групи по отношение на риска от предтерминно раждане с по-висока честота в IVF групата, както в интервала 32-37 г.с., така и < 32 -ра г.с., Установихме и по-висок риск от раждане на плод с тегло при раждането < 2500 гр. и < 1500 гр. сред IVF бременните($p = 0,018$).

Във възрастта > 35 години не открихме разлика в изследваните показатели между двете групи.

Резултати са показани нагледно на таблица №6:

Таблица№6 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанни бременности в Група II

Показател	Възраст това група		Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	p
Гестационен срок	≤35 г.	>37 г. с	317 (86,8)	110 (76,4)	427 (83,9)	0,005
		32-37 г. с.	40 (11)	24 (16,7)	64 (12,6)	
		<32 г. с.	8 (2,2)	10 (6,9)	18 (3,5)	
	>35 г.	>37 г. с	80 (85,1)	126 (76,8)	206 (79,8)	0,266
		32-37 г. с.	12 (12,8)	31 (18,9)	43 (16,7)	
		<32 г. с.	2 (2,1)	7 (4,3)	9 (3,5)	
	Общо	>37 г. с	397 (86,5)	236 (76,6)	633 (82,5)	0,001
		32-37 г. с.	52 (11,3)	55 (17,9)	107 (14)	
		<32 г. с.	10 (2,2)	17 (5,5)	27 (3,5)	
Тегло на новороденото	≤35 г.	>2500 г.	329 (89,6)	116 (80,6)	445 (87,1)	0,018
		1500-2500 г.	32 (8,7)	22 (15,3)	54 (10,6)	
		<1500 г.	6 (1,6)	6 (4,2)	12 (2,3)	
	>35 г.	>2500 г.	80 (85,1)	137 (83,5)	217 (84,1)	0,740
		1500-2500 г.	13 (13,8)	23 (14)	36 (14)	
		<1500 г.	1 (1,1)	4 (2,4)	5 (1,9)	
	Общо	>2500 г.	409 (88,7)	253 (82,1)	662 (86,1)	0,028
		1500-2500 г.	45 (9,8)	45 (14,6)	90 (11,7)	
		<1500 г.	7 (1,5)	10 (3,2)	17 (2,2)	

Влияние на фактора паритет

Отново изследвахме честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в двете групи според паритета. Установихме статистически значимо по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането сред IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности само при първескините. При раждалите жени статистически значима разлика между двете групи не се установи. Резултатите са представени на Таблица№7

Таблица №7 Честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанни бременности според паритета в група II

Показател	Предходни раждания		Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	p
Гестационен срок	Не	>37 г. с	225 (86,9)	217 (77)	442 (81,7)	0,004
		32-37 г. с.	30 (11,6)	49 (17,4)	79 (14,6)	
		<32 г. с.	4 (1,5)	16 (5,7)	20 (3,7)	
	Да	>37 г. с	172 (86,0)	19 (73,1)	191 (84,5)	0,200
		32-37 г. с.	22 (11,0)	6 (23,1)	28 (12,4)	
		<32 г. с.	6 (3,0)	1 (3,8)	7 (3,1)	
	Общо	>37 г. с	397 (86,5)	236 (76,6)	633 (82,5)	0,001
		32-37 г. с.	52 (11,3)	55 (17,9)	107 (14)	
		<32 г. с.	10 (2,2)	17 (5,5)	27 (3,5)	
Тегло на новороденото	Не	>2500 г.	231 (89,2)	230 (81,6)	461 (85,2)	0,028
		1500-2500 г.	25 (9,7)	42 (14,9)	67 (12,4)	
		<1500 г.	3 (1,2)	10 (3,5)	13 (2,4)	
	Да	>2500 г.	177 (88,5)	23 (88,5)	200 (88,5)	0,734
		1500-2500 г.	19 (9,5)	3 (11,5)	22 (9,7)	
		<1500 г.	4 (2,0)	0 (0,0)	4 (1,8)	
	Общо	>2500 г.	408 (88,9)	253 (82,1)	661 (86,2)	0,024
		1500-2500 г.	44 (9,6)	45 (14,6)	89 (11,6)	
		<1500 г.	7 (1,5)	10 (3,2)	17 (2,2)	

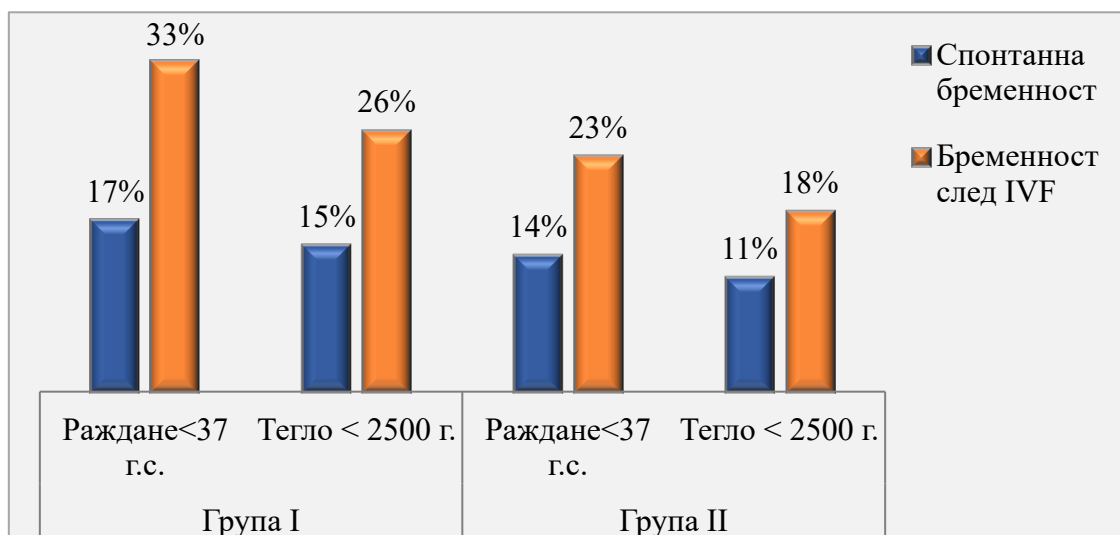
Обсъждане.

След отчитане на някои важни фактори водещи често до предтерминно раждане каквито са прееклампсия, гестационен диабет, плацента превия и абрупцио на плацентата рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при бременните след IVF остана по-висок спрямо рискът при спонтанните едноплодни бременности. Разликите съществуват както по отношение на раждане преди 37-ма г.с., така и преди 32-ра г.с.. По отношение на теглото на новороденото имаше по-висок риск сред IVF едноплодните бременности както за раждане на плод с тегло в диапазона 1500-2500 г., така и <1500 г. Статистическата значимост между двете групи по отношение на предтерминното раждане се запази след възрастовото

разделяне на групите във възрастта ≤ 35 г.. По отношение на теглото при раждане разлика между двете групи се наблюдава също само във възрастта ≤ 35 г.

Като отчетохме факторите прееклампсия, гестационен диабет, плацента превия и абрупцио на плацентата установихме, че при спонтанните бременности честотата на предтерминно раждане намалю с 3.5% а тази на раждане на плод с ниско тегло с 3,2%, докато при IVF бременностите намалението е по-отчетливо - 9,4% по-ниска честота на предтеминно раждане и 8% по-ниска честота на раждане на плод н ниско тегло при раждането(фиг.№8).

фиг.№8 Сравнение на честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането между група I и II.



Тези изводи са важни, тъй като в много проучвания по-лошият изход от IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните бременности се обяснява с по-високата честота на акушерски усложнения при IVF бременностите. Нашето проучване също доказва по-висока честота на прееклампсия, гестационен диабет, плацента превия и абрупцио на плацентата при IVF едноплодните бременности. Тези фактори оказват съществено влияние върху изхода на бременността и поради по-високата им честота при IVF бременности и влиянието им е по-голямо при тези бременности. Въпреки елиминирането на тези случаи обаче, разликата между двете групи по отношение на рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането не изчезна. Това доказва, че и други фактори оказват влияние. Някои от тях най-вероятно са свързани със самата IVF процедура.

Изводи

- По-високата честота на прееклампсия, гестационен диабет, плацента превия и абрупцио на плацентата при IVF едноплодните бременности е важен фактор водещ до повишаване честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при тези бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности.
- По-високата честота на тези акушерски усложнения не е единствения фактор, водещ до по-висока честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF бременностите.

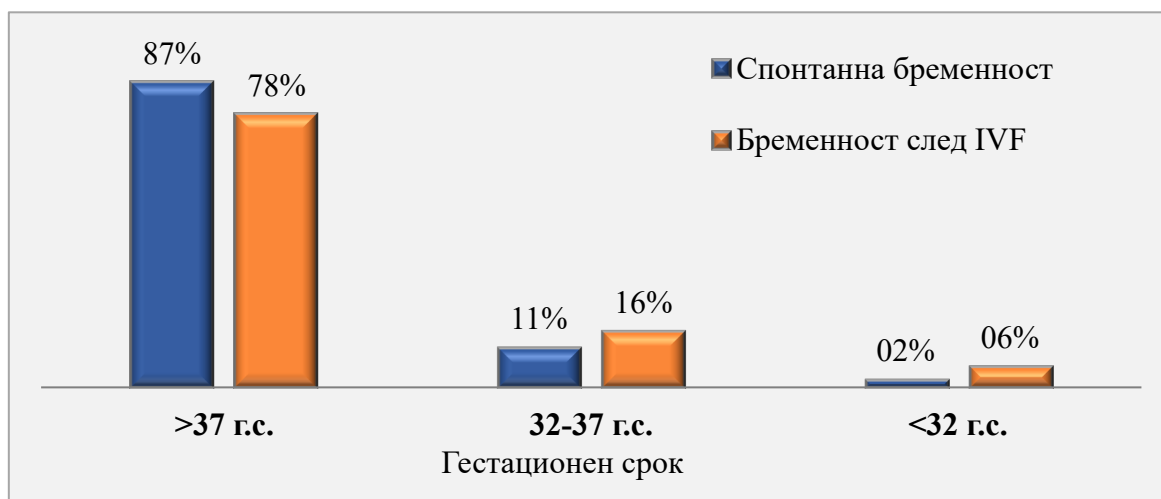
V.2.2.3 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането в група III. Влияние на някои рискови фактори за предтерминно раждане.

Анализирахме и случаите в група III по отношение на честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането.

Раждане преди да е навършена 37-ма гестационна седмица се наблюдава в 62(21,7%) от случаите в групата бременни след IVF спрямо 60(13,4,%) от случаите в контролната група($p=0,006$).

Установихме 16,1%($n=46$) раждания в интервала 32-37 гестационна седмица и 5,6%($n=16$) раждания преди да е навършена 32 гестационна седмица в групата след IVF спрямо 11,2%($n=50$) и 2,2%(10) съответно в групата със спонтанни бременности($p=0,006$),(фиг.№9).

фиг.№9 Предтерминно раждане при IVF и спонтанни бременности в Група III



По отношение на теглото на новороденото разлика между двете групи не се установи ($p > 0,05$), освен във възрастта ≤ 35 г..

Влияние на фактора възраст

Гестационен срок при раждането

Отчитайки възрастта на жените, статистическата разлика между двете групи се запази във възрастта ≤ 35 г. по отношение на по-високия риск от предтерминно раждане в IVF групата. Раждане преди 37-ма гестационна седмица установихме в 30 случая (21,7%) от бременните след IVF спрямо 46 случая (13,9%) при спонтанно забременелите ($p = 0,011$).

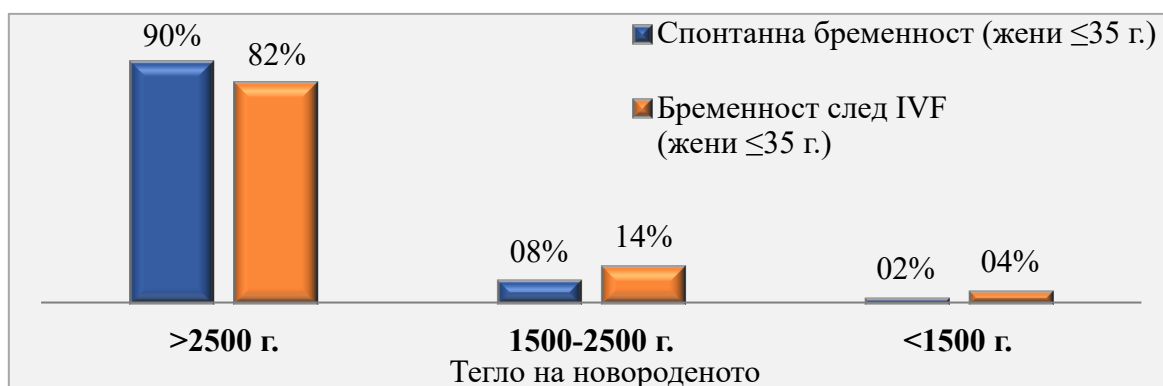
Установихме 14,5% ($n = 20$) раждания в интервала 32-37 г.с. и 7,2% ($n = 10$) раждания преди 32-ра г.с. в групата след IVF спрямо 10,7% ($n = 38$) раждания в интервала 32-37 г.с. и 2,2% ($n = 8$) раждания преди 32 г.с. в групата със спонтанни бременности ($p = 0,011$), (таблица №8).

Тегло на новороденото

По отношение на теглото на новороденото във възрастта ≤ 35 г., раждане на плод с тегло < 2500 г. установихме в 46 (16,1%) случая в групата бременни след IVF спрямо 50 (11,2%) случая в контролната група ($p = 0,037$).

При IVF бременните установихме тегло при раждането в интервала 1500 г. - 2500 г. при 13,8% ($n = 19$) от случаите, а < 1500 г. при 4,3% ($n = 6$) от случаите, спрямо 8,4% ($n = 30$) и 1,7% ($n = 6$) съответно при спонтанните бременности ($p = 0,037$) (фиг. №10).

Фиг. №10 Разпределение на теглото на новороденото във възрастта ≤ 35 г. в група III



Резултатите във възрастта над 35 години в тази група не показаха статистическа разлика както по отношение на рискът от предтерминно раждане, така и на ниско тегло при раждането сравнявайки IVF и спонтанните едноплодни бременности($P>0,05$).

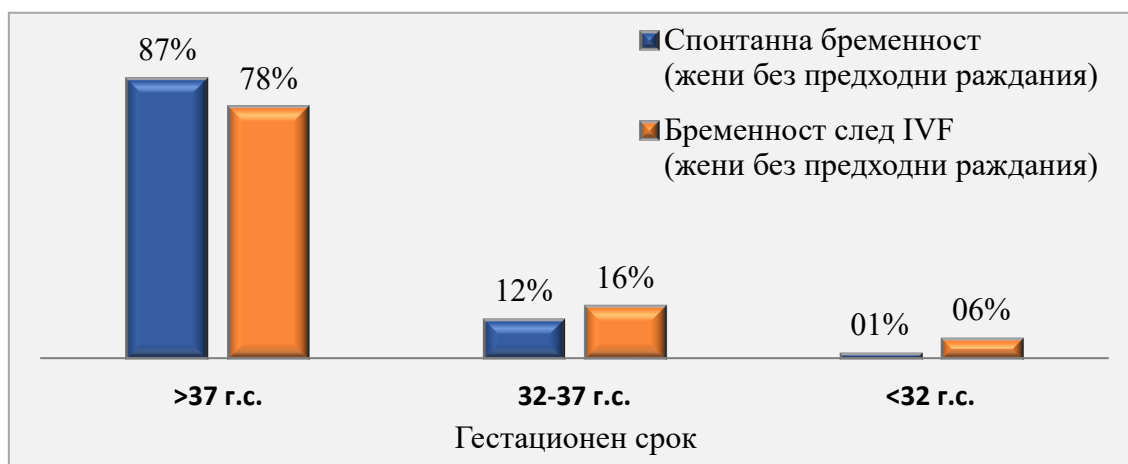
Всички резултати са представени в таблица№8.

Таблица№8. Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF и спонтанни бременности в Група III

Показател	Възрастова група		Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	P
Гестационен срок	≤35 г.	>37 г. с	310 (87,1)	108 (78,3)	418 (84,6)	0,011
		37-32 г. с.	38 (10,7)	20 (14,5)	58 (11,7)	
		<32 г. с.	8 (2,2)	10 (7,2)	18 (3,6)	
	>35 г.	>37 г. с	76 (84,4)	116 (78,4)	192 (80,7)	0,486
		37-32 г. с.	12 (13,3)	26 (17,6)	38 (16)	
		<32 г. с.	2 (2,2)	6 (4,1)	8 (3,4)	
	Общо	>37 г. с	386 (86,5)	224 (78,3)	610 (83,3)	0,006
		37-32 г. с.	50 (11,2)	46 (16,1)	96 (13,1)	
		<32 г. с.	10 (2,2)	16 (5,6)	26 (3,6)	
Тегло на новороденото	≤35 г.	>2500 г.	322 (89,9)	113 (81,9)	435 (87,7)	0,037
		1500-2500 г.	30 (8,4)	19 (13,8)	49 (9,9)	
		<1500 г.	6 (1,7)	6 (4,3)	12 (2,4)	
	>35 г.	>2500 г.	76 (84,4)	127 (85,8)	203 (85,3)	0,584
		1500-2500 г.	13 (14,4)	17 (11,5)	30 (12,6)	
		<1500 г.	1 (1,1)	4 (2,7)	5 (2,1)	
	Общо	>2500 г.	398 (88,8)	240 (83,9)	638 (86,9)	0,093
		1500-2500 г.	43 (9,6)	36 (12,6)	79 (10,8)	
		<1500 г.	7 (1,6)	10 (3,5)	17 (2,3)	

Влияние на фактора паритет

Анализирайки резултатите на основание паритета на жените единствено доказахме по-висока честота на предтерминно раждане при първескини бременни след IVF- 22,2%(n=59) спрямо 13,8%(n=34) при спонтанните бременности($p=0,008$)(фиг.№11). По отношение на другите изследвани показатели разлика между групите не се доказва според паритета на жените.



Фиг.№11 Честота на предтерминно раждане при първраждащи жени след IVF и спонтанни бременности в група III

Обсъждане. Част от разликите между IVF и спонтанните бременности останаха със статистическа значимост по отношение на рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането, дори след отчитане на някои от най-честите рискови фактори за предтерминно раждане. В групата бременни след IVF се доказва по-висока честота на предтерминно раждане. Разликите спрямо спонтанните бременности се наблюдават както по отношение на раждане преди 37-ма гестационна седмица, така и преди 32-ра гестационна седмица. Статистическата значимост между двете групи по отношение на предтерминното раждане се запази след възрастовото разделяне на групите във възрастта ≤ 35 г. По отношение на теглото на новороденото разликите са значими както за раждане на плод с тегло в диапазона 2500-1500 г., така и <1500 г., но също само във възрастта ≤ 35 г. Резултатите в тази група са много сходни с тези в проучването на Van Frangez H. et.al.,2014. Там авторите сравняват рискът от предтерминно раждане при едноплодни бременности след IVF и го сравняват с този при спонтанни едноплодни бременности. Отчетени са фактори като възраст, паритет, предишно

предтерминно раждане, конизация на маточната шийка (със скалпел или LEEP), наличие на хронични бъбречни заболявания, маточни аномалии, предишни операции върху матката и предхождащ бременността захарен диабет. Установява се, че IVF е значителен рисков фактор за предтерминно раждане. Честотата на предтерминно раждане се установява, че е 1,5 пъти по-висока при IVF едноплодните раждания спрямо тези след спонтанна концепция. Нашето проучване установи 1,69 пъти по-висока честота на предтерминно раждане след IVF спрямо спонтанните бременности.

Нашите резултати са еднопосочни и с голямото проучване на Xu Xiong, 2015 г. При спонтанно възникналите бременности напредналата възраст на майката е свързана с повишен риск от предтерминно раждане. Xu Xiong, 2015 г. установяват, че честотата на много ранно предтерминно раждане (< 28 г.с.), ранно предтерминно раждане (< 32 г.с.) и предтерминно раждане (< 37 г.с.) намаля с увеличаване на възрастта на майката както при едноплодните бременности след IVF, така и при близнаците. Жените с възраст < 30 г. са с по-висок риск от предтерминно раждане във всички срокове на бременността. При жените на възраст > 35 г. не се отчита по-висок риск от предтерминно раждане, както при едноплодните бременности, така и при близнаците. Изводът който прави проучването е, че за разлика от спонтанната концепция, напредналата възраст на майката не е свързана с повишаване на риска от предтерминно раждане при бременности постигнати след IVF. Жените, които се нуждаят от IVF преди 30 годишна възраст са с по-висок риск от предтерминно раждане във всички срокове на бременността. Причините за този „парадокс“ при който по-младите жени след IVF са с по-висок риск от предтерминно раждане сравнени с по-възрастните след IVF трябва да бъдат проучени. Има възможност да се дължи на различните индикации за IVF при млади и по-възрастни жени, с по-чести мъжки фактор и PCOS в по-младата възраст. По-младите жени по-често са нулипари – доказан рисков фактор за предтерминно раждане. По-високият дял на PCOS при младите жени може да води до по-честа поява на хиперстимулационен синдром в началото на бременността, водещ до по-лошо ранно ембрионално и плацентарно развитие, което увеличава риска от предтерминно раждане. Друга възможност е тази, че по-възрастните жени след IVF получават повече грижи по-време на бременността сравнени с по-младите жени, въпреки че това е валидно и за спонтанните бременности при по-възрастни жени.

Трета възможност е при по-възрастните жени след IVF да оцеляват само най-добрите ембриони, въпреки че това се отнася и за спонтанната концепция, а разликата между двете групи по отношение на предтерминното раждане съществува. Не на последно място причината може да се крие в самата ин витро процедура. Серумните нива на естрогените и прогестерона са повишени до нефизиологични нива по време на стимулация и скоро след това, като това повишение е по-голямо при по-младите жени.

Изводи

- Честотата на предтерминно раждане е по-висока при IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности след отчитане на редица рискови фактори. Разликата е отчетлива във възрастта ≤ 35 г.
- Рискът от ниско тегло при раждането е по-висок при IVF бременностите, но само във възрастта ≤ 35 г.

V.3 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането- влияние на фактори от страна на IVF

Често в литературата се поставя въпросът за влиянието на инфертилитета от една страна и на асистираната репродукция от друга върху протичането на бременността постигната чрез IVF. Някои автори установяват по-голямо влияние на инфертилитетът, докато други считат, че IVF процедурата и нейните отделни елементи може да оказват по-голямо влияние върху изхода на бременността. За да определим влиянието на отделните елементи на IVF върху честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането анализирахме група III, която сформирахме като от всички бременни след IVF изключихме случаите с усложнения на бременността, водещи до по-ранно родоразрешение, както и случаите с налични големи рискови фактори за предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Анализирахме и сравнихме 286 IVF едноплодни IVF бременности.

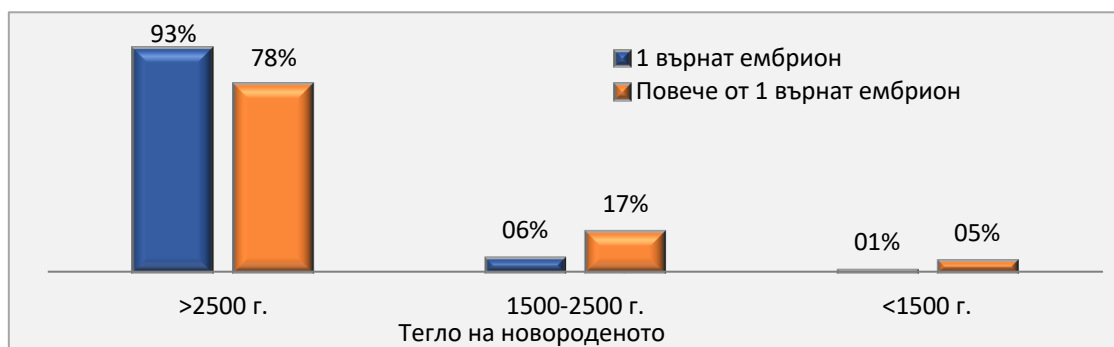
V.3.1 Брой на трансферираните ембриони

Сформирахме подгрупи според броя на трансферираните в матката ембриони – един или повече от един.

Резултатите показаха липса на статистическа значимост по отношение на честотата на предтерминно раждане между двете подгрупи. Няма и статистически значима разлика в средната продължителност на бременността(Таблица №9).

По отношение на теглото на новороденото се установи, че в групата с трансфер на повече от един ембрион тегло на новороденото <2500 г. се наблюдава в 38(22,1%) случая, спрямо 6 случая(7,3%) в групата с трансфер на един ембрион($p=0,014$). Разлика между двете групи се установи както по отношение на тегло на новороденото в интервала 1500 г. – 2500 г. , така и <1500 г.(фиг№12).

фиг.№12 Честота на ниско тегло при раждането според броя на трансферираните в матката ембриони при IVF.



Средното тегло на новороденото в групата с единичен ембриотрансфер беше 3164,39 г. спрямо 2939,19 г. в групата с трансфер на повече от един ембрион. Тази разлика от 225 г. е статистически значима($p=0,011$)(таблица№9).

Таблица№9 Средна гестационна възраст и средно тегло при раждането според броя на трансферираните в матката ембриони

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
Гестационен срок при раждането в дни	ЕТ на 1 ембрион	82	264,72	268,00	13,69	214,00	287,00	0,252
	ЕТ на повече от 1 ембрион	172	260,73	267,00	19,61	170,00	286,00	
Тегло на новороденото	ЕТ на 1 ембрион	82	3164,39	3175,00	506,29	1450,00	4150,00	0,011
	ЕТ на повече от 1 ембрион	172	2939,19	3000,00	689,47	700,00	4400,00	

Обсъждане. Нашето проучване не откри връзка между броят на трансферираните в матката ембриони и честотата на предтерминно раждане при едноплодните бременности, постигнати чрез IVF за разлика от повечето проучвания, които намират такава зависимост. Доказахме, че рискът от ниско тегло при раждането е средно три пъти по-висок когато при IVF процедурата се трансферират в матката повече от един ембрион, спрямо случаите с трансфер на един ембрион. Нашите резултати почти напълно съвпадат с тези на McLernon et al. 2010, които в тяхно проучване установяват, че рискът от LBW при трансфер на един ембрион в матката при IVF е 8%, а при трансфер на два ембриона – 24%. Освен това нашето проучване установи, че средното тегло при раждането е по-високо при трансфер на един ембрион, спрямо това при трансфер на повече от един ембриона. Причината за тези разлики в протичането на бременността може да е в по-високия дял на многоплодните бременности при ембриотрансфер на повече от един ембрион, независимо че бременността е завършила като едноплодна. Тази хипотеза се подкрепя от резултатите на Sazonova A. et al., 2011, които намират по-висока честота на ПР и LBW при трансфер на два ембриона спрямо трансфер на един ембрион, но само в случаите с наличие на изчезващ близък. При DET без наличие на изчезващ близък изходът от бременността е сходен с този при IVF със SET. Тези резултати могат да послужат като силен аргумент при взимането на решение за броя на трансферираните в матката ембриони при извършване на IVF процедурата. Въпреки по-добрите акушерски резултати при трансфер на един ембрион е необходима внимателна преценка на случаите подходящи за SET с цел да се поддържа по-висока успеваемост при процедурите.

Изводи

- При ембриотрансфер на един ембрион в матката се наблюдава по-ниска честота на ниско тегло при раждането, както и по-високо средно тегло на новороденото при раждането.
- Ембриотрансфер на един ембрион трябва да се поощрява в случаите с добра прогноза с цел подобряване на акушерския изход на бременността.
- Не се установява разлика в честотата на предтерминно раждане според броя на трансферираните в матката ембриони.

V.3.2 Наличие на изчезващ близък

Случаите с доказано наличие на изчезващ близък в група III бяха 38. Нашето проучване установи раждане преди 37-ма г.с. в групата с изчезващ близък в 14(36,9%) случая спрямо 45(20,8%) случая в групата без изчезващ близък. Раждане в интервала 32-37 г.с. имаше в 9(23,7%) случая с изчезващ близък, спрямо 35(16,2%) в контролната група, а раждане преди 32 г.с. в 5 случая(13,2%) в групата и изчезващ близък спрямо 10 случая(4,6%) в контролната група ($p=0,047$)(Таблица№10).

Тегло на новороденото <2500 г. установихме в 17(44,8%) от случаите в групата с изчезващ близък, спрямо 27(12,5%) в контролната група($p<0,001$)(таблица№10)

При бременните с изчезващ близък установихме тегло при раждането в интервала 1500 г. - 2500 г. при 31,6%($n=12$) от случаите, а <1500 г. при 13,2%($n=5$) от случаите, спрямо 10,6%($n=23$) и 1,9%($n=4$) съответно при бременностите без изчезващ близък($p<0,001$) (таблица№10).

Таблица№10 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF бременностите със и без наличие на изчезващ близък

Показател		Изчезващ близък – Не n(%)	Изчезващ близък – Да n(%)	Общо n(%)	p
Гестационен срок	>37 г. с	171 (79,2)	24 (63,2)	195 (76,8)	0,047
	32-37 г. с.	35 (16,2)	9 (23,7)	44 (17,3)	
	<32 г. с.	10 (4,6)	5 (13,2)	15 (5,9)	
Тегло на новороденото	>2500 г.	189 (87,5)	21 (55,3)	210 (82,7)	<0,001
	1500-2500 г.	23 (10,6)	12 (31,6)	35 (13,8)	
	<1500 г.	4 (1,9)	5 (13,2)	9 (3,5)	

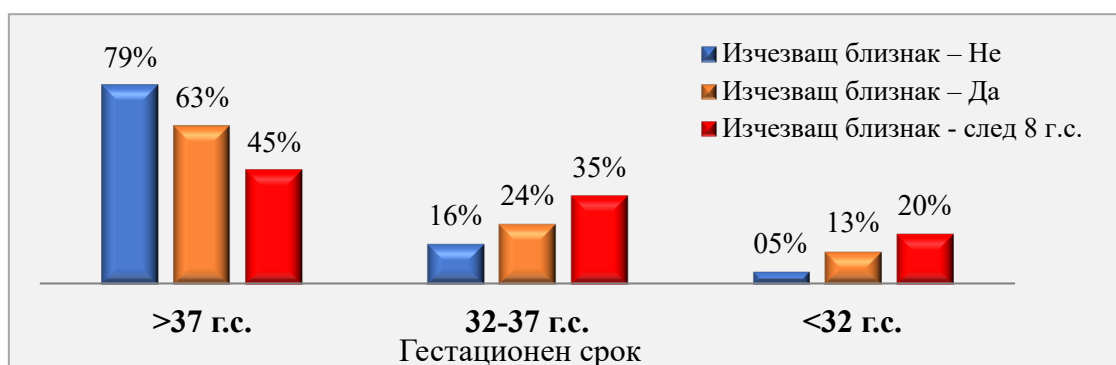
На много места в литературата се споменава за значението на гестационния срок в който втория плоден сак спира развитието си и влиянието на този фактор върху перинаталния изход. Затова допълнително разделихме случаите с наличие на изчезващ близък според гестационния срок, в който втория плоден сак е спрял развитието си – до 8-ма г.с.(18 случая) и след 8-ма г.с.(20 случая).

В първата подгрупа, където втория плоден сак е спрял развитието си преди 8-ма г.с., не се установи статистически значима разлика по отношение на честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо контролната група без изчезващ близък.

Във втората подгрупа(изчезващ близък след 8-ма г.с.) се установи раждане преди 37-ма г.с. общо в 11(55%) случая спрямо 45(20,8%) в контролната група.($p < 0,001$)

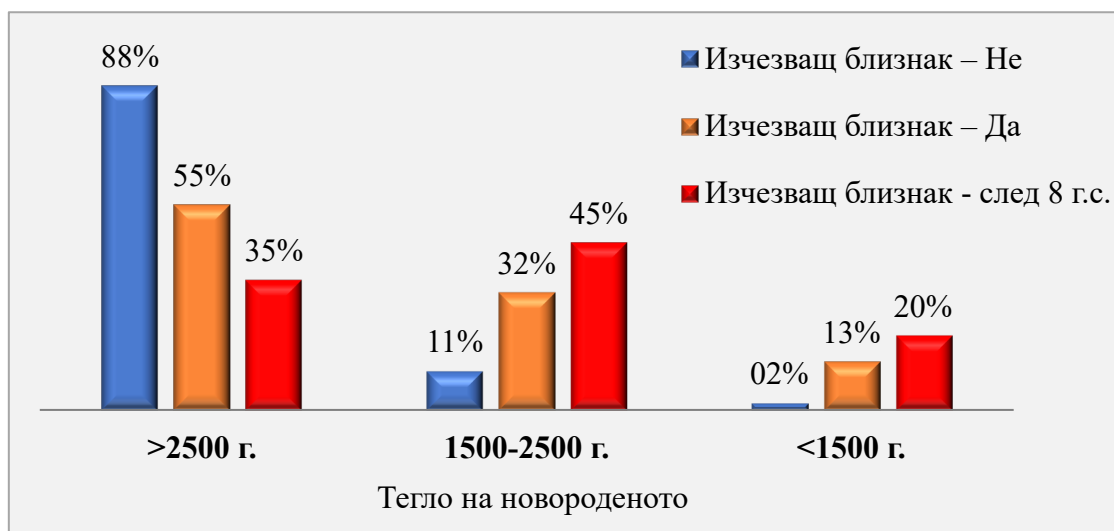
Раждане в интервала 32-37 г.с. се установи в 7 случая(35%), а преди 32 г.с. в 4(20%) случая в групата с изчезващ близък, спрямо 35(16,2%) и 10(4,6%) случая в контролната група съответно.($p < 0,001$)(фиг.№13).

фиг.№13 Честота на предтерминно раждане при наличие на изчезващ близък – общо и след 8-ма гестационна седмица



Раждане на плод с тегло <2500 г. се установи при 13 бременни(65%) след IVF с изчезващ близък след 8-ма г.с., спрямо 27 случая(12,5%) в контролната група($p < 0,001$). Раждане на плод в интервала 1500-2500 г. имаше при 45%($n=9$) от бременностите с изчезващ близък след 8-ма г.с. спрямо 10,6%($n=23$) от родените от първично едноплодни IVF бременности. Родените с тегло <1500 г. бяха 20%($n=4$) от всички случаи на бременни след IVF с наличие на изчезващ близък след 8-ма г.с., спрямо 1,9%($n=4$) от родените от първично едноплодни IVF бременности($p < 0,001$) (фиг.№14).

фиг.№14 Ниско тегло при раждането при наличие на изчезващ близък – общо и след 8-ма г.с.



Установихме средна продължителност на бременността в контролната група без изчезващ близък 262,99 дни, в групата с изчезващ близък до 8-ма г.с.– 264,67, а с изчезващ близък след 8-ма г.с. – 249,15 дни($p=0,007$)(Таблица№11).

Средното тегло на новороденото в контролната група беше 3083,29 г., в групата с изчезващ близък до 8-ма г.с- 3028,29г., а с изчезващ близък след 8-ма г.с. – 2225,5 г.($p<0,001$)(Таблица№11).

Таблица№.11 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото според наличието на изчезващ близък- общо и след 8-ма г.с.

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
Гестационен срок при раждането в дни	Изчезващ близък - Не	216	262,99	267,00	16,91	170,00	287,00	0,007
	Изчезващ близък преди 8 г.с.	18	264,67	268,50	14,29	222,00	285,00	
	Изчезващ близък след 8-ма г.с.	20	249,15	257,50	26,38	178,00	274,00	
Тегло на новороденото	Изчезващ близък – Не	216	3083,29	3150,00	580,42	700,00	4400,00	<0,001
	Изчезващ близък преди 8-ма г.с.	18	3028,89	3175,00	657,44	1450,00	4160,00	
	Изчезващ близък след 8-ма г.с.	20	2225,50	2335,00	781,84	760,00	3630,00	

Обсъждане. Синдромът на изчезващия близък се наблюдава често в клиничната практика и най-често е следствие от прилагането на асистираните репродуктивни технологии. Сравнени с първично едноплодни IVF бременности, тези с наличие на „изчезващ близък“ показват по-висока честота на предтерминно раждане(<37 г.с.), ранно предтерминно раждане(<32 г.с.), ниско тегло при раждането(<2500 г.) и много ниско тегло при раждането(<1500 г.). По-ниски са средното тегло при раждането и средната продължителност на бременността при наличие на изчезващ близък. Сравнявайки нашите резултати с тези от други проучвания се установява значително съвпадение на резултатите по отношение на честотата на ниско тегло при раждането(Shebl O. et al., 2008). Потвърждават се резултатите от литературата за по-висок риск от предтерминно раждане при едноплодните бременности след IVF с изчезващ близък.

Акушерският риск зависи от гестационния срок, в който вторият плоден сак спира развитието си и е значим след 8-ма гестационна седмица(135).

Нашето проучване не установи статистически значима разлика в средното тегло при раждането и средната продължителност на бременността, сравнявайки бременности, едноплодни от самото си начало с такива, започнали като двуплодни, при които вторият плоден сак е спрял развитието си преди 8-ма гестационна седмица. Също така не се установява по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането между двете групи.

Когато изчезването на втория плоден сак се случва след 8-ма гестационна седмица се установяват по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо IVF бременностите без изчезващ близък. По-ниско е и средното тегло при раждането, както и средната продължителност на бременността е по-малка.

От литературната справка, както и от получените резултати в нашето проучване може да се предположи, **синдромът „изчезващ близък“ може би е една от водещите причини за по-лошия акушерски и неонатален изход при IVF едноплодните бременности, сравнени със спонтанните едноплодни бременности.**

Изводи

- Синдромът на изчезващия близък е свързан с по-висока честота на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при едноплодни бременности след IVF. Тези усложнения се наблюдават по-често при наличие на изчезващ близък след 8-ма г.с.
- По-малка е средната продължителност на бременността и средното тегло на новороденото е по-ниско при бременности, повлияни от наличие на втори плод.
- Рисковете са толкова по-големи, колкото по-късно през бременността спре развитието си втория плод.

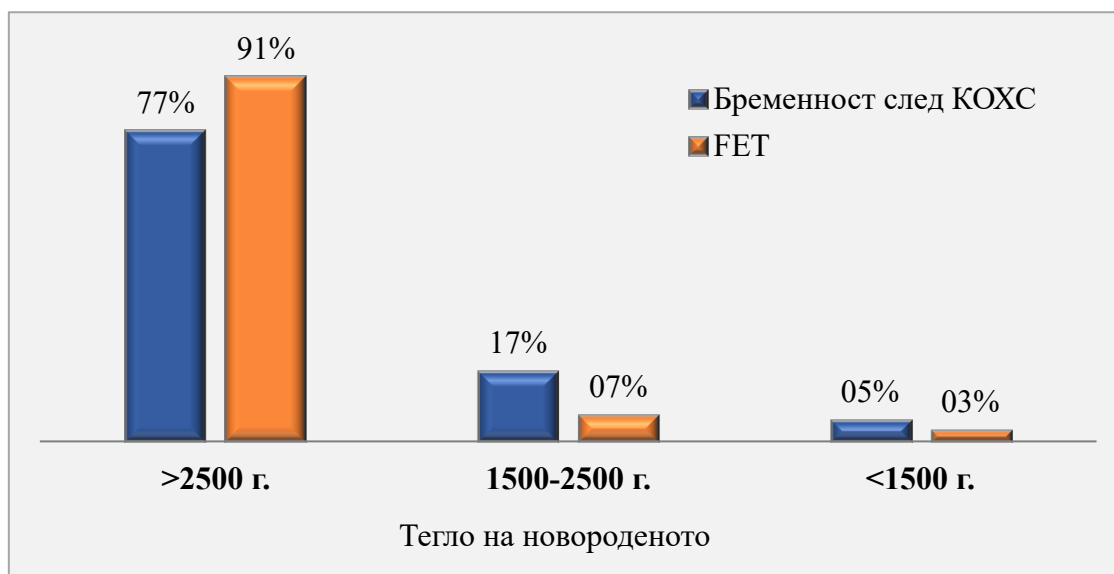
V.3.3 Ембриотрансфер – свеж или FET

Сравнихме изхода на бременността според това дали са трансферирани в матката „свежи“ ембриони по време на контролирана овариална хиперстимулация или пък трансферът е бил със замразени ембриони без предшестваща стимулация. Анализирайки данните, резултатите показаха липса на статистическа значимост по отношение на честотата на предтерминно раждане между двете групи. Няма и статистически значима разлика в средната продължителност на бременността (Таблица №12).

По отношение на теглото на новороденото обаче получихме интересни резултати. Раждане на плод с тегло <2500 г. се установи при 7 бременни (9,1%) след IVF с FET, спрямо случая 35 (22,6%) в група с ET по време на стимулация ($p=0,041$).

Раждане на плод в интервала 1500-2500 г. имаше при 6,5% ($n=5$) от бременностите с FET спрямо , 17,4% ($n=27$) от родените след ET със стимулация. Родените с тегло <1500 г. бяха 2,6% ($n=2$) от всички случаи на бременни след FET, спрямо 5,2% ($n=8$) от родените след ET със стимулация ($p=0,041$), (фиг. №15).

фиг.№15 Ниско тегло при раждането според вида на ембриотрансфера– свеж или FET



Средното тегло на новороденото в групата с FET беше 3209,09 г. спрямо 2886,77 г. в групата с трансфер на ембриони по време на контролирана овариална хиперстимулация. Разликата е 322 г. между двете групи и е със статистическа значимост ($p < 0,001$), (Таблица №12).

Таблица №12. Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото при различни видове ембриотрансфер – свеж и FET.

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Гестационен срок при раждането в дни	Бременност след КОХС	155	260,48	268,00	19,34	170,00	283,00	0,871
	FET	77	263,60	267,00	17,19	173,00	286,00	
Тегло на новороденото	Бременност след КОХС	155	2886,77	3000,00	658,07	760,00	4160,00	<0,001
	FET	77	3209,09	3300,00	618,49	700,00	4400,00	

Обсъждане. Нашите резултати съвпадат с тези получени от големия анализ на Maheshwari A. et al., 2016, където е изследван акушерския и перинаталния изход от 112432 IVF едноплодни бременности получени след свеж и FET ембриотрансфер. В този анализ, както установихме и ние, се доказва че рискът от предтерминно раждане в различните срокове на бременността не се различава според вида на ембриотрансфера при извършване на IVF - свеж или FET. За разлика от това, рискът от LBW и VLBW след FET е по-нисък спрямо рискът при трансфер на свежи ембриони. Възможно обяснение за разликата в протичането на бременностите след FET спрямо тези след свеж ET може да се търси във влиянието на овариалната стимулация при извършване на IVF. Може би при FET, където в повечето случаи няма хормонална стимулация или ако има то тя е минимална ендометриумът осигурява по-добри условия за развитие на ембриона спрямо условията които има при стимулираните цикли. Въпреки тези позитивни резултати е необходимо да се извършат големи рандомизирани проучвания преди рутинното приложение на FET да измести ET по време на овариална стимулация.

Изводи

- Ембриотрансфер на замразени/размразени ембриони при IVF се свързва със статистически значимо по-нисък риск от раждане на плод с тегло <2500 г. , както и с по-високо средно тегло при раждането спрямо ембриотрансфер на „свежи“ ембриони трансферирани по време на контролирана овариална стимулация.
- Не се наблюдава разлика между бременните след FET спрямо тези със свеж ET по отношение на рискът от предтерминно раждане. Няма и разлика в средната продължителност на бременността.

V.3.4 Свеж ET и FET– сравнение със спонтанни бременности

За да оценим допълнително ефекта на овариалната стимулация върху изхода от бременността допълнително сформирахме групи за анализ. Сравнихме изходът от спонтанно настъпили едноплодни бременности с този на едноплодни бременности след FET от една страна , и ET по време на контролирана овариална хиперстимулация от друга.

FET спрямо спонтанно възникнали бременности.

Не се установи статистически значима разлика между двете групи по отношение на честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането, както и по отношение на средното тегло при раждането ($p > 0,05$). Средната продължителност на бременността настъпила след FET беше 263,6 дни, спрямо 268,51 дни при спонтанните бременности. Разликата от 4,91 дни е статистически значима ($p < 0,001$).

Обсъждане. Резултатите от нашето проучване не потвърждават установеното от Wennerholm U-B. et al., 2013, които провеждат голям анализ на едноплодни IVF бременности – 6647 след FET и 42242 след IVF/ICSI и свеж ET, както и 288542 спонтанни бременности. Те установяват, че сравнени с децата родени след спонтанна концепция, тези родени след FET имат по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Проучването потвърждава резултатите на други автори и намира по-висок риск от ПР и LBW при бременностите след свеж ET спрямо тези след FET, но насочва вниманието към факта, че извършването на FET не води напълно до изравняване на рискът с бременните след спонтанна концепция. Бременните след FET остават с по-висок риск от предтерминно раждане (< 37 г.с.), ранно предтерминно раждане (< 32 г.с.), ниско тегло при раждането и много ниско тегло при раждането спрямо бременните след спонтанна концепция. Нашите резултати не отчетоха статистическа разлика по отношение на ПР и LBW между FET и спонтанните бременности. Единствено бременността след FET е по-кратка средно с 5 дни.

Свеж ET спрямо спонтанно възникнали бременности.

При сравняване на бременностите след КОХС спрямо спонтанно настъпилите се установиха някои разлики в протичането. Раждане преди 37-ма г.с. в групата бременни след КОХС се установи в 42(27,1%) от случаите, спрямо 60(13,4%) от случаите в групата със спонтанни бременности. В групата бременни след КОХС раждане в интервала 32-37 г.с се установи в 30(19,4%) от случаите, а преди 32 г.с. в 12(7,7%) от случаите, спрямо 50(11,2%) и 10(2,2%) от случаите в групата със спонтанни бременности съответно ($p < 0,001$) (Таблица №13).

В групата бременни след КОХС тегло на новороденото <2500 г. се наблюдава в 35 (22,6%) от случаите, спрямо 50(11,2%) от случаите в групата със спонтанни бременности($p<0,001$)(Таблица №13).

Раждане на плод в интервала 1500 г. - 2500 г. имаше при 17,4%($n=27$) от бременностите след КОХС спрямо , 9,6%($n=43$) от родените след спонтанна концепция. Родените с тегло <1500 г. бяха 5,2%($n=8$) от всички случаи на бременни след КОХС, спрямо 1,6%($n=7$) от родените след спонтанна концепция($p<0,001$), (Таблица№13).

Таблица№13 Предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при спонтанни бременности и IVF бременности след КОХС

Показател		Спонтанна бременност n(%)	Бременност след КОХС n(%)	Общо n(%)	p
Гестационен срок	>37 г. с	386 (86,5)	113 (72,9)	499 (83)	<0,001
	37-32 г. с.	50 (11,2)	30 (19,4)	80 (13,3)	
	<32 г. с.	10 (2,2)	12 (7,7)	22 (3,7)	
Тегло на новороденото	>2500 г.	398 (88,8)	120 (77,4)	518 (85,9)	<0,001
	1500-2500 г.	43 (9,6)	27 (17,4)	70 (11,6)	
	<1500 г.	7 (1,6)	8 (5,2)	15 (2,5)	

Средната продължителност на бременността настъпила след КОХС беше 260,48 дни, спрямо 268,51 дни при спонтанните бременности. Средното тегло при раждането в групата бременни след КОХС е 2886,77 г. , спрямо 3147,19 г. в групата със спонтанно настъпила бременност Разликите от 8,03 дни в продължителността на бременността и 260,42 г. по отношение теглото на новороденото са статистически значими($p<0,001$)(Таблица№14).

Таблица№14 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото при бременности след КОХС и при спонтанна бременност

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Гестационен срок при	Спонтанна бременност	446	268,51	271,00	16,04	173,00	296,00	<0,001

раждането в дни	Бременност след КОХС	155	260,48	268,00	19,34	170,00	283,00	
Тегло на новороденото	Спонтанна бременност	448	3147,19	3210,00	578,77	670,00	4680,00	<0,001
	Бременност след КОХС	155	2886,77	3000,00	658,07	760,00	4160,00	

Обсъждане. Влиянието на овариалната стимулация върху честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането е изследвано многократно. Някои доказват, че индукцията на овулацията дори без извършване на IVF води до повишаване честотата на ПР и LBW при едноплодните бременности(80). Други намират връзка между степента на стимулиране и акушерския изход с по-добър изход при умерени овариални стимулации(171). Овариалната стимулация е важен фактор, но не единствен, отговорен за по-лошия акушерски изход при едноплодните IVF бременности. Нашето проучване установи два пъти по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при IVF бременностите с овариална стимулация спрямо спонтанно настъпилите едноплодни бременности. Тези резултати трябва да влязат в съображение при взимане на решение за вида на IVF който трябва да се приложи при конкретни обстоятелства в лечебния процес с цел редуциране на акушерските усложнения по време на бременността.

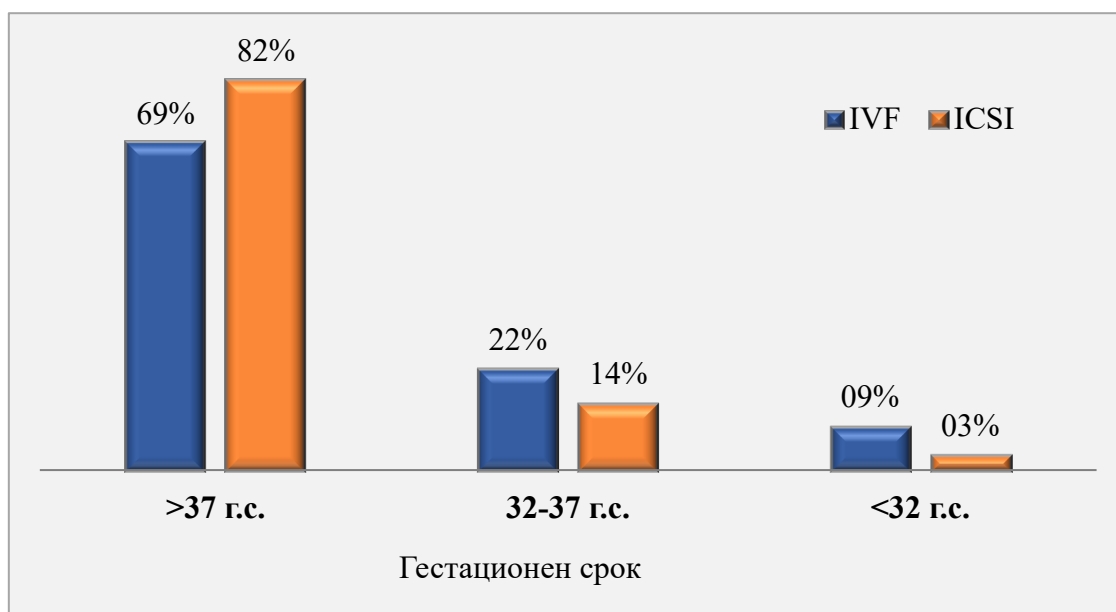
Изводи

- Бременностите след FET не се различават от спонтанно възникналите бременности по отношение на рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането. Средната продължителност на бременността обаче е по-малка при бременностите след FET.
- Бременностите след IVF с овариална стимулация и свеж ET носят по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо спонтанно настъпилите бременности. Освен това тези бременности са с по-кратка продължителност, както и с по-ниско средно тегло на плода при раждането.

V.3.5 Вид на оплождането – IVF или ICSI

В групата с класическо IVF раждане преди 37-ма г.с. се установи в 33(30,8%) от случаите, спрямо 26(17,6%) в групата с ICSI оплождане. В интервала 32-37 г.с. са родили 23(21,5%) бременни, а преди 32-ра г.с. 10(9,3%) бременни след прилагане на класическо IVF. В групата с ICSI оплождане в интервала 32-37 г.с. са родили 21(14,2%) бременни, а преди 32-ра г.с. 5(3,4%) бременни($p=0,029$)(фиг.№16).

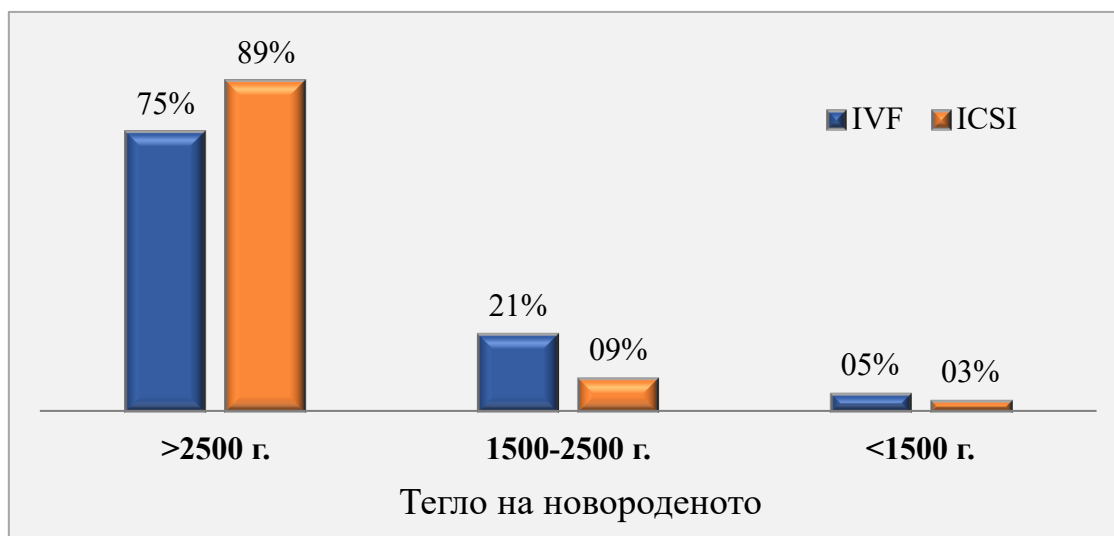
фиг.№16 Честота на предтерминно раждане според вида на оплождането – IVF или ICSI.



В групата бременни след класическо IVF раждане на плод с тегло <2500 г. се наблюдава в 27(25,3%) от случаите, а в групата с ICSI оплождане – в 17(11,5%) от случаите($p=0,015$)(фиг.№17).

Раждане на плод в интервала 1500 г. - 2500 г. имаше при 20,6%($n=22$) от бременностите след класическо IVF спрямо 8,8%($n=13$) от родените след ICSI оплождане. Родените с тегло <1500 г. бяха 4,7%($n=5$) от всички случаи на бременни след класическо IVF, спрямо 2,7%($n=4$) от родените след ICSI оплождане($p=0,015$),(фиг.№17).

фиг.№17 Ниско тегло при раждането според вида на оплождането – IVF или ICSI



Средното тегло на новороденото в групата с класическо IVF беше 2863,36 г. спрямо 3117,84 г. в групата с ICSI оплождане($p<0,001$). Наблюдава се и по-кратка продължителност на бременността настъпила след класическо IVF оплождане, спрямо бременностите след ICSI – 257,69 дни спрямо 265,25 дни. Разликата е средно със 7,56 дни и е статистически значима($p=0,005$)(таблица№15).

Таблица№15 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото според вида на оплождането – IVF или ICSI

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Гестационен срок при раждането в дни	IVF	107	257,69	265,00	21,66	170,00	285,00	0,005
	ICSI	148	265,25	268,00	13,99	178,00	287,00	
Тегло на новороденото	IVF	107	2863,36	2920,00	670,52	700,00	4160,00	0,001
	ICSI	148	3117,84	3165,00	601,76	760,00	4400,00	

Обсъждане. Нашето проучване установи почти два пъти по-висока честота на предтерминно раждане, както и повече от два пъти по-висока честота на ниско тегло при раждането при пациентите с класическо IVF оплождане спрямо тези с ICSI оплождане. По-ниско е и средното тегло при раждането(средно с 254 г.) и е

по-малка средната продължителност на бременността(средно с 7,56 дни) при пациентите с класическо IVF спрямо тези, на които е приложено ICSI оплождане. Тези разлики в протичането на бременността най-вероятно не се дължат на самото оплождане(IVF или ICSI), а на характеристиките на двойките подложени на съответното лечение. Предполага се, че пациентите третирани с ICSI са предимно с мъжки фактор на безплодие и майките не са засегнати от инфертилитет, който е доказан рисков фактор, влошаващ изхода на бременността(194).

Извод

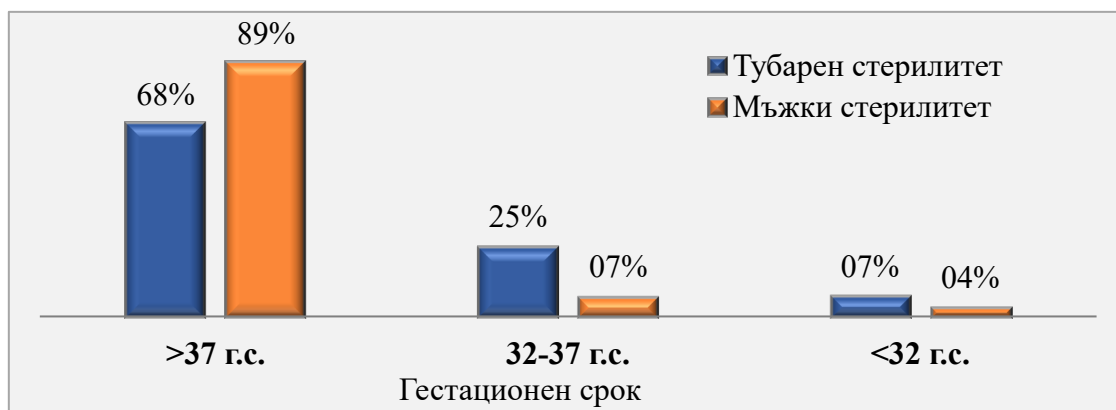
- Едноплодните бременности постигнати чрез класическо IVF оплождане са с по-висок риск от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането спрямо бременностите след ICSI оплождане. При тях бременността е по-кратка и средното тегло на новороденото е по-ниско.

V.3.6 Вид на стерилитета – тубарен или мъжки

За да изследваме възможното влияние на различните видове стерилитет анализирахме 81 случая с тубарен стерилитет и 85 случая с мъжки стерилитет.

В групата с тубарен стерилитет раждане преди 37-ма г.с. се установи в 26(32,1%) от случаите, спрямо 9(10,6%) в групата с мъжки стерилитет. В интервала 32-37 г.с. са родили 20(24,7%) бременни, а преди 32-ра г.с. 6(7,4%) бременни с доказан тубарен стерилитет. В групата с мъжки стерилитет в интервала 32-37 г.с. са родили 6(7,1%) бременни, а преди 32-ра г.с. 3(3,5%) бременни($p=0,003$), (фиг.№18).

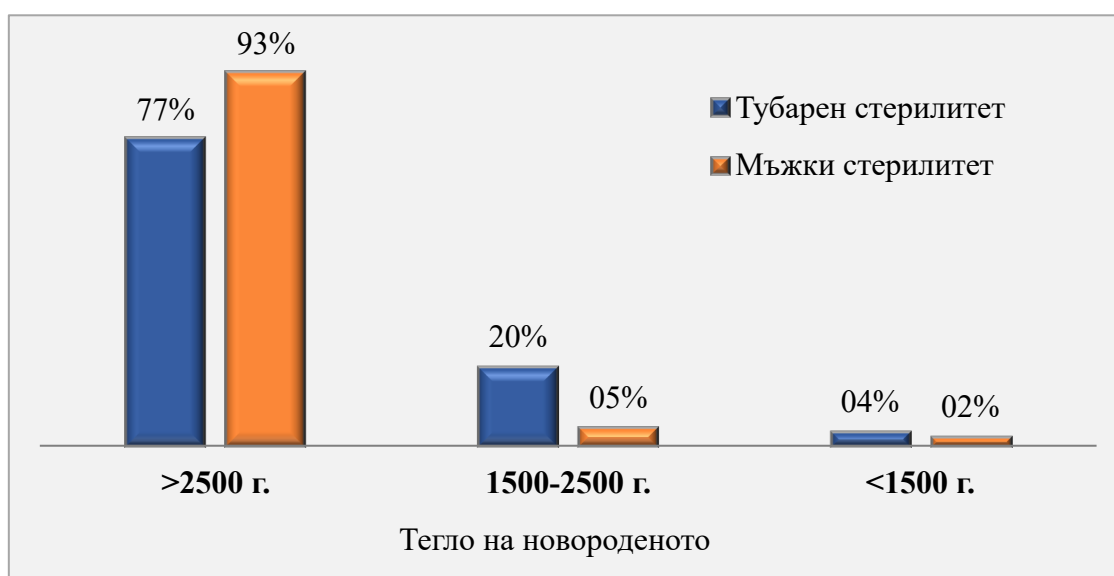
фиг.№18 Честота на предтерминно раждане според вида на стерилитета – тубарен или мъжки



В групата бременни с тубарен стерилитет раждане на плод с тегло <2500 г. наблюдавахме в 19(23,5%) от случаите, а в групата мъжки стерилитет – в 6 (7,1%) от случаите($p=0,009$)(фиг.№19).

Раждане на плод в интервала 1500 г. - 2500 г. имаше при 19,8%($n=16$) от бременните с тубарен стерилитет спрямо 4,7%($n=4$) при бременните с мъжки фактор за безплодие. Родените с тегло <1500 г. бяха 3,7%($n=3$) от всички случаи на бременни с тубарен стерилитет, спрямо 2,4%($n=2$) от родените при жените с мъжки фактор за безплодие.($p=0,009$), (фиг.№19).

фиг.№19 Ниско тегло при раждането според вида на стерилитета – тубарен или мъжки



Средното тегло на новороденото в групата с тубарен стерилитет беше 2841,36 г. спрямо 3181,65 г. в групата с мъжки стерилитет($p<0,001$). Наблюдава се и по-кратка продължителност на бременността при жени с тубарен фактор за безплодие, спрямо бременностите при жени с мъжки фактор за безплодие – 258,52 дни спрямо 266,35 дни. Разликата е средно със 7,83 дни и е статистически значима($p<0,001$)(таблица№16).

Таблица№16 Средна продължителност на бременността и средно тегло на новороденото според вида на стерилитета – тубарен или мъжки

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	P
Гестационен срок при раждането в дни	Тубарен стерилитет	81	258,52	264,00	18,15	173,00	283,00	<0,001
	Мъжки стерилитет	85	266,35	269,00	17,58	170,00	287,00	
Тегло на новороденото	Тубарен стерилитет	81	2841,36	2900,00	643,64	700,00	4150,00	<0,001
	Мъжки стерилитет	85	3181,65	3200,00	585,16	760,00	4400,00	

Обсъждане. Резултатите от нашето проучване са еднопосочни с данните цитирани в литературния обзор. Тубарният стерилитет се явява рисков фактор за ПР и LBW при извършване на IVF. При събирането на данни ние не отчетохме дали е лекувана или не патологията на маточните тръби. Ако изследваме само нелекуваните случаи разликите между двете групи най-вероятно ще се увеличат. Предполага се, че причина за по-добрия изход от бременността с мъжки фактор за безплодие е факта, че в голяма част от тези случаи жените не са засегнати от инфертилитет.

Извод

- Тубарният стерилитет при извършване на IVF носи по-висок риск от предтерминно раждане и раждане на плод с ниско тегло спрямо мъжкия фактор за безплодие. Също така са по-ниски средното тегло и средния гестационен срок при раждането.

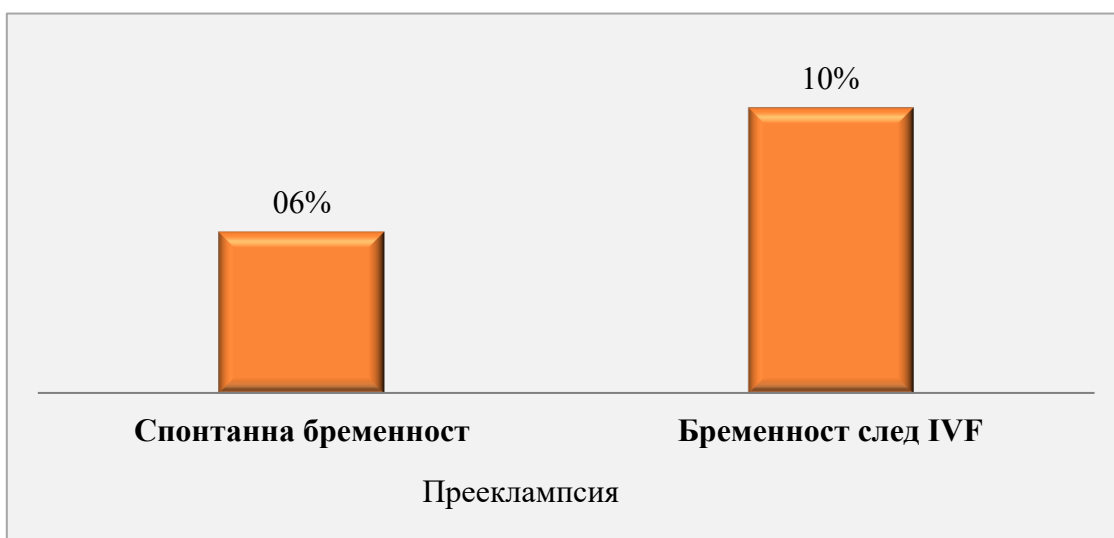
V.4 Усложнения на бременността

V.4.1 Преeklampсия

В нашия анализ всички пациенти бяха проследявани по отношение развитието на преeklampсия. Изследвахме двете основни групи – 402 случая с бременности след IVF и 523 случая със спонтанно настъпили бременности(контролна група). Предварително изключихме бременностите постигнати чрез донорски гамети и така получихме група V. От групата бременни след IVF бяха изключени 68 случая

с данни за използване на донорски гамети. Анализирахме останалите 334 случая бременни след IVF. В групата бременни след IVF установихме 36(10,8%) случая с различна по тежест преекламписия, докато в контролната група имаше 29(5,5%) случая($p=0,005$)(фиг.№20).

фиг.№20 Честота на преекламписия при IVF и спонтанни бременности



Разделихме двете групи по възраст - ≤ 35 години и >35 години. По отношение на честотата на преекламписия установихме, че статистическата разлика между двете групи се запази във възрастта >35 години. В тази подгрупа честотата на преекламписия при бременностите след IVF беше 11,9%($n=21$), докато в контролната група – 4,6%($n=5$), (таблица№17).

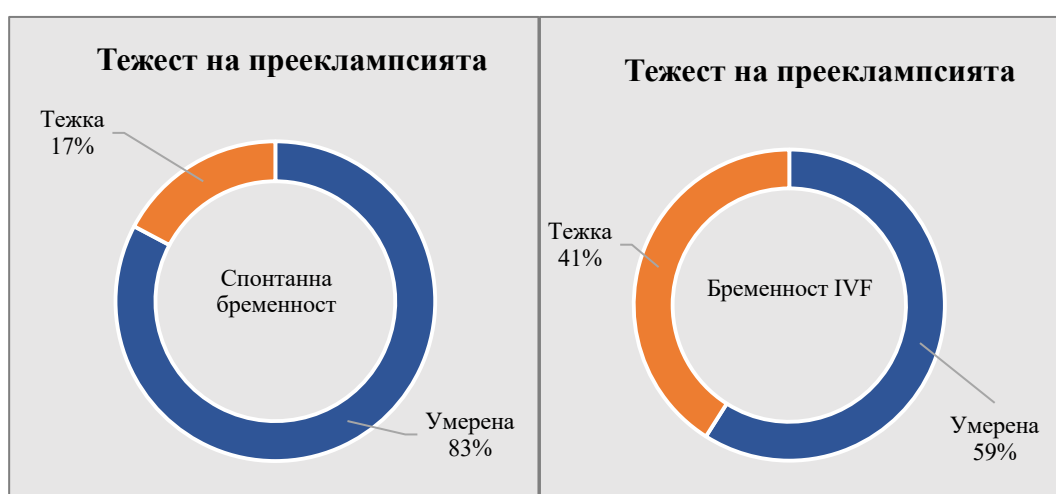
Таблица№17 Разпределение на случаите с преекламписия според възрастта

Възрастова група	Преекламписия	Спонтанна бременност n (%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	X ²	df	p
≤ 35 г.	Не	392 (94,2)	143 (90,5)	535 (93,2)	2,51	1	0,113
	Да	24 (5,8)	15 (9,5)	39 (6,8)			
>35 г.	Не	103 (95,4)	155 (88,1)	258 (90,8)	4,29	1	0,038
	Да	5 (4,6)	21 (11,9)	26 (9,2)			
Общо	Не	495 (94,5)	298 (89,2)	793 (92,4)	8,01	1	0,005

	Да	29 (5,5)	36 (10,8)	65 (7,6)		
--	----	----------	-----------	----------	--	--

Допълнително анализирахме случаите с преекламписия според тежестта на заболяването – умерена и тежка форма. Установихме значително по-висока честота на тежка преекламписия в групата бременни след IVF спрямо честотата при спонтанните бременности - 15(41,7%) случая спрямо 5(17,2%) ($p=0,034$), (фиг.№21).

фиг.№21 Тежест на преекламписията при IVF и спонтанни бременности



Обсъждане. Използването на донорски гамети е доказан рисков фактор за развитие на преекламписия, затова изключихме случаите с използвани донорски гамети от проучването. Jeve Y.B. et al.,2016, доказват с голям мета-анализ, че ползването на донорски овоцити при IVF увеличава значително рискът от преекламписия. При едноплодни бременности се установява честота на преекламписия 10% при бременни с донорски овоцити спрямо 3% при ползване на автоложни овоцити. Salha O. et al,1999, намират по-висока честота на преекламписия при бременности постигнати чрез донорски сперматозоиди, овоцити и ембриони спрямо бременности постигнати чрез собствени гамети, като разликата между двете групи е значителна – 12,5% в групата с донорски гамети и 2,8% в групата със собствени гамети.

Нашето проучване намери значително по-висока честота на прееклампсия сред IVF бременните. Нещо повече, почти половината от случаите с прееклампсия са развили тежки форми на заболяването. Честотата на тежка прееклампсия общо в групата бременни след IVF беше 4,49% спрямо 0,95% тежки форми в групата със спонтанна бременност т.е. близо 5 пъти по-висока. До подобни изводи достигат Silberstein et al.,2014, намирайки 2.7% тежки форми на прееклампсия при IVF едноплодните бременности спрямо 1,1% при спонтанните бременности. Като прибавим и умерените форми на прееклампсия, това изследване установява 8,9% честота на прееклампсия при IVF бременните, което е много близко до нашите резултати - ние намерихме различни по тежест форми на прееклампсия в 10.8% от случаите. Подобни е и честотата на прееклампсия при спонтанните бременности – 4,6% в проучването на Silberstein et al.,2014, спрямо 5,5% в нашето проучване. Qin et al.,2015, установяват с 30% по-висок риск от индуцирана от бременността хипертония изследвайки голям брой IVF едноплодни бременности сравнени със спонтанни едноплодни бременности.

Кои фактори оказват най-голямо значение за по-високата честота на прееклампсия при IVF бременностите е трудно да се определи. От една страна влияние оказва по-напредналата възраст на жените, които се подлагат на IVF. Честотата на първораждащи жени е по-висока при IVF бременните, което е доказан рисков фактор за развитие на прееклампсия. От литературната справка стана ясно, че дългият период до забременяването също е рисков фактор. По отношение на самата процедура, ICSI оплождането се счита за фактор свързан с по-ниска честота на прееклампсия. Не на последно място влияние оказват и придружаващите заболявания – предхождаща бременността хипертония, диабет и др.

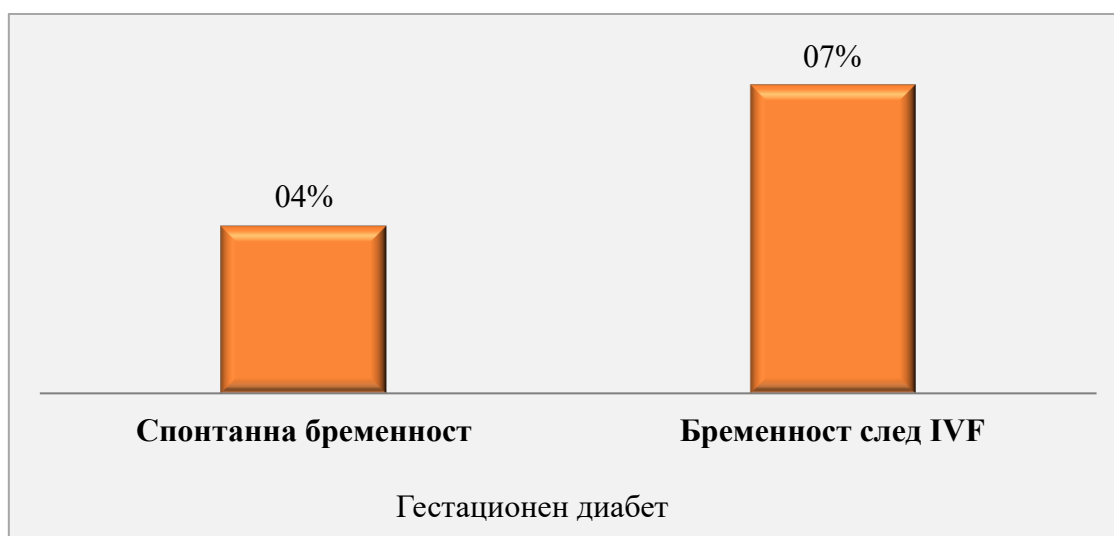
Изводи

- Честотата на прееклампсия при IVF едноплодните бременности е по-висока спрямо честотата при спонтанни бременности.
- Тежките форми на прееклампсия са значително по-чести сред IVF бременностите спрямо спонтанните бременности.
- Възрастта >35 години се явява рисков фактор за развитие на прееклампсия при едноплодните IVF бременности.

V.4.2 Гестационен диабет

Без да е правен масов скрининг за гестационен диабет сравнихме всички бременни по отношение на брой случаи, доказано развили гестационен диабет. Установихме статистически значимо по-висока честота на гестационен диабет в групата бременни след IVF- 28(7,0%) случая, спрямо 20(3,8%) случая в контролната група($p=0,032$) (фиг.№22).

фиг.№22 Честота на гестационен диабет при IVF и спонтанни бременности



Обсъждане. Нашите резултати са сходни с тези на редица големи проучвания, разглеждащи протичането на бременността след IVF. Silberstein T. et al., 2014, установяват, че честотата на гестационен диабет при IVF едноплодните бременности е 16,4%, спрямо 6,4% при спонтанните т.е. около 2.5 пъти по-висока. Нашите данни показват, че честотата на гестационен диабет при IVF бременностите е около 2 пъти по-висока спрямо честотата при спонтанно настъпили бременности. Qin et al.,2015, установяват с 31% по-висок риск от развитие на гестационен диабет при IVF едноплодните бременности сравнени със спонтанните.

Извод

- Бременностите след IVF се асоциират с по-висока честота на гестационен диабет.

V.4.3 Плацента превия

Различни форми на плацента превия бяха наблюдавани в 25(6,2%) от случаите на бременни след IVF в група I спрямо 9(1,7%) в контролната група със спонтанни бременности($p < 0,001$)(фиг.№23).

фиг.№23 Честота на плацента превия при спонтанни и IVF бременности



Изследвахме разпределението на плацента превия според възрастта, която се счита за допълнителен рисков фактор за тази патология. По-високата честота на плацента превия при IVF бременните се запази във възрастта ≤ 35 г., където честотата в IVF групата бременни беше 6,1%(11 случая), а в контролната група 1,4%(6 случая)($p=0,002$). Във възрастта над 35 години нашето проучване не установи статистическа разлика между изследваните групи(Таблица№18).

Таблица№18 Разпределение на случаите с плацента превия според възрастта

Възрастова група	Плацента превия (да/не)	Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	X ²	Df	p
≤ 35 г.	Не	410 (98,6)	169 (93,9)	579 (97,1)	9,88	1	0,002
	Да	6 (1,4)	11 (6,1)	17 (2,9)			
>35 г.	Не	105 (97,2)	208 (93,7)	313 (94,8)	1,85	1	0,174
	Да	3 (2,8)	14 (6,3)	17 (5,2)			

Общо	Не	515 (98,3)	377 (93,8)	892 (96,3)	13,03	1	<0,001
	Да	9 (1,7)	25 (6,2)	34 (3,7)			

За да определим влиянието на паритета върху честотата на плацента превия разделихме случаите според това дали имат предходни раждания или не. Установихме статистически значимо по-висока честота на плацента превия в групата бременни след IVF както при първескините ($p=0,004$), така и при раждали вече жени ($p<0,001$), (Таблица №19).

Таблица №19 Разпределение на случаите с плацента превия според наличието на предходни раждания

Показател	Предходни раждания		Спонтанна бременност	Бременност след IVF	Общо n(%)	p
Плацента превия (да/не)	Не	Не	299 (98,7)	345 (94,5)	644 (96,4)	0,004
		Да	4 (1,3)	20 (5,5)	24 (3,6)	
	Да	Не	215 (97,7)	32 (86,5)	247 (96,1)	0,001
		Да	5 (2,3)	5 (13,5)	10 (3,9)	

Обсъждане.

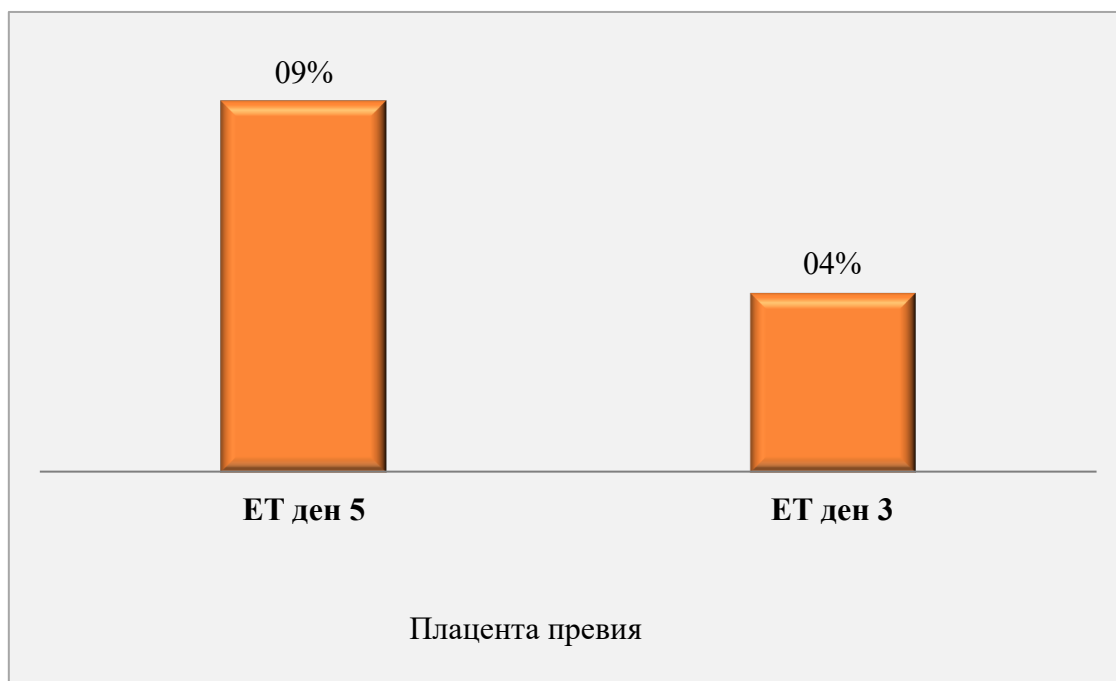
Установената от нашето проучване честота на плацента превия при IVF едноплодните бременности е 3,6 пъти по висока от честота на плацента превия при спонтанно възникналите едноплодни бременности. Разликата се запази и след отчитане на възрастта и паритета на пациентите. Нашите резултати са сходни с големия мета-анализ на Jackson et al. от 2004 г. , където се доказва трикратно по-висок риск от плацента превия при едноплодните бременности след IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности. Qin et al.,2015, също стигат до подобни резултати. Те установяват 271% по-висок риск от плацента превия при IVF едноплодните бременности сравнени със спонтанните едноплодни бременности. Още по-големи разлики се установяват и от Silberstein T. et al.,2014, където placenta previa се установява при 2.8% от IVF едноплодните бременности спрямо 0,4% при спонтанните бременности. Разликата между двете групи е 7 пъти в полза на IVF

бременностите. Allen C. et al., 2008, показват повишаване на честотата на placenta previa след използване на асистирана репродукция и то в значителна степен - 0.5% в общата популация срещу 2.8% след IVF. Това шесткратно повишаване е сигнификантно, независимо че не е осъществен контрол по отношение на паритет, оперативни намеси върху матката или брой на предходните цезарови сечения.

Влияние на деня на ЕТ върху честотата на плацента превия

По отношение на деня в който се осъществява ембриотрансфера, установихме че при 19 (8,7%) случая има плацента превия при ЕТ на ден 5, спрямо 6 (4,2%) случая при ЕТ на ден 3 ($p>0,05$) (фиг.№24).

фиг.№24 Честота на плацента превия според времето на ЕТ



Обсъждане. Някои автори намират по-висока честота на плацента превия при трансфер на ембрионите на ден 5 след пункцията спрямо трансфер на ден 3. Ginstrom E. et al., 2016, провеждат голям анализ върху едноплодни раждания в Швеция. Включени са 4819 IVF раждания след ЕТ на бластоцисти (ден 5), 25747 IVF раждания след ЕТ на ден 3 и 1196394 раждания след спонтанна концепция. По отношение на риска от плацента превия резултатите са интересни. Установява се 3.1% честота на плацента превия при ЕТ на ден 5 спрямо 1,5% при ЕТ на ден 3 т.е. разлика около два пъти. По-висока е честотата на плацента превия в групата с ЕТ

на ден 5 независимо от това дали ембрионите са замразявани или са били свежи. Възможно обяснение за по-високата честота на плацента превия при ЕТ на ден 5 е по-дългото време за култивиране на ембрионите, като през това време дебелината на ендометриума расте. Има мнения, че дебелина на ендометриума > 9 мм. се свързва с по-висока честота на плацента превия (144). Най-вероятно при по-голямата дебелина на ендометриума има затруднения в имплантацията, водещи до придвижване на ембриона по-ниско в маточната кухина, което става предпоставка за развитие на плацента превия.

Нашето проучване също установи два пъти по-висока честота на плацента превия когато бременността е от ембриотрансфер на ден 5, спрямо ембриотрансфер на ден 3 след добиването на овоцитите.

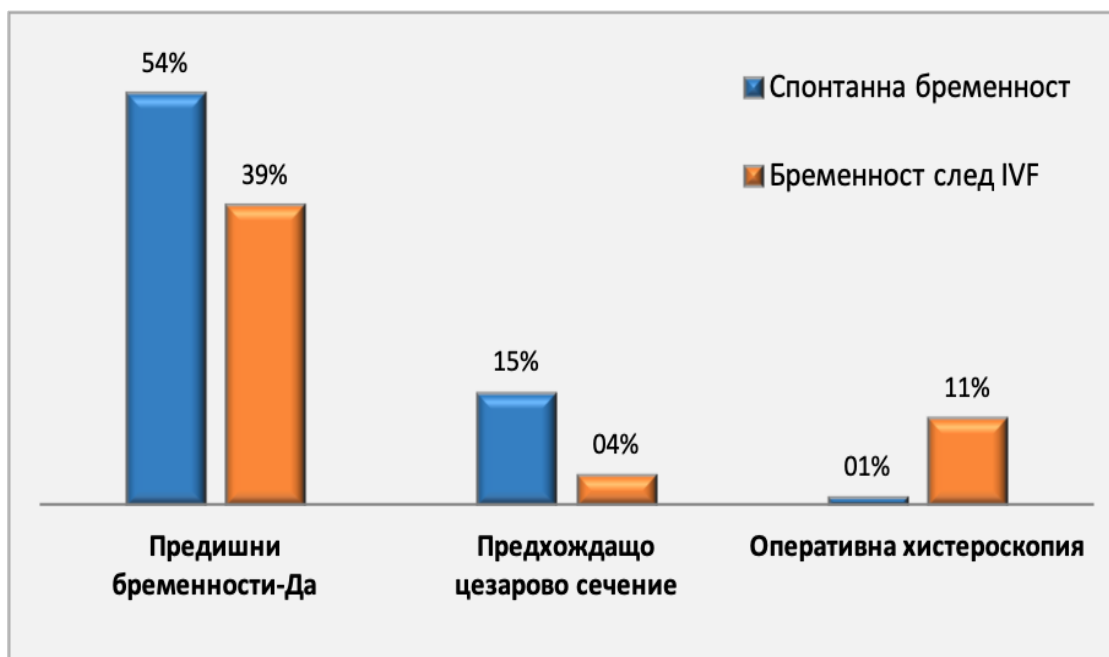
Вид на ембриотрансфера – свеж или FET

За разлика от повечето литературни данни, ние не установихме разлика в честотата на плацента превия сравнявайки случаите с трансфер на замразени ембриони с тези с трансфер на свежи ембриони по време на стимулация.

Разпределение на основни рискови фактори за placenta previa в изследваните групи

Опитахме се да определим разпределението на някои основни рискови фактори за развитие на плацента превия – предхождащо цезарово сечение, предхождащи бременности, предхождащи оперативни вътрематочни манипулации (основно оперативна хистероскопия). Резултатите показаха статистически значимо по-висока честота на предишни цезарови сечения и наличие на предишни бременности в групата със спонтанна концепция, спрямо групата с IVF ($p < 0,001$). Обратно, в групата с IVF бременности честотата на оперативните вътрематочни манипулации е многократно по-висока от тази в контролната група ($p < 0,001$) (фиг. №25).

фиг.№25 Разпределение на рисковите фактори за плацента превия в изследваните групи



Обсъждане. Нашето проучване установи, че някои от основните рискови фактори за развитие на плацента превия се срещат по-рядко в групата бременни след IVF – това са наличието на предполагащо цезарово сечение и наличието на предполагащи бременности. Това разпределение на рисковите фактори е интересно, тъй като до подобни резултати достигат и други автори. Korosec et al.,2014, изследват и рисковите фактори за развитие на плацента превия. Обратно на очакванията общоприетите рискови фактори в общата популация, като предишно раждане или аборт, цезарово сечение или оперативни намеси върху матката, при бременните след IVF като че ли не играят съществена роля. Изглежда, че причините за плацента превия при IVF са различават от тези в общата популация. Не е изключено бременностите след IVF да притежават различен механизъм на плацентация, фетално развитие и растеж. Резултатите от нашето проучване са сходни по отношение на влиянието на някои рискови фактори - предполагащо цезарово сечение и наличието на предишни бременности – установи се по-ниска честота на тези състояния в групата бременни след IVF спрямо спонтанните бременност, докато честотата на вътрематочните манипулации предполагащи бременността(оперативни хистероскопии) се доказва че е по-висока при бременностите след IVF.

Патологично вращване на плацентата

Нашето проучване не откри статистическа разлика между бременностите след IVF и спонтанно настъпилите бременности по отношение на патологичното вращване на плацентата. Може би причината за това е, че се касае за рядка патология, за доказването на която е необходимо проучване с много по-голям брой участници. В групата бременни след IVF имаше 2 случая с клинично съмнение за вращване на плацентата, които бяха доказани хистологично след отстраняване на матката. Едната пациентка имаше предхождащо цезарово сечение, а другата не. При спонтанните бременности имаше 2 случая с жени на които е извършена цезарова хистеректомия поради съмнение за вращване на плацентата, като и двата случая са потвърдени хистологично. И двете жени имат предходно цезарово сечение.

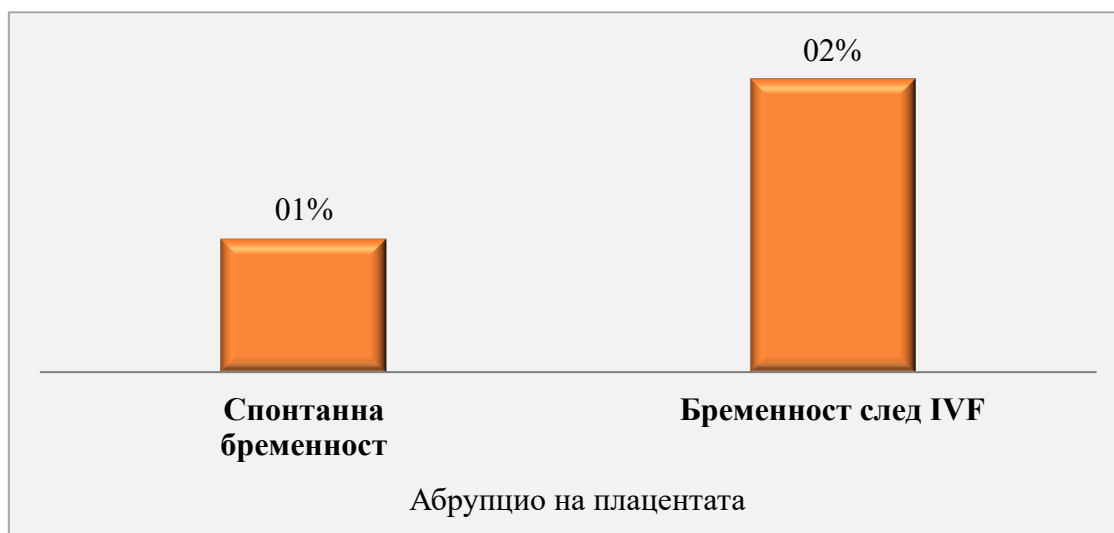
Изводи

- Плацента превия се среща по-често при IVF едноплодните бременности спрямо честотата при спонтанни бременности.
- В нашето проучване честотата на плацента превия е по-висока при IVF спрямо спонтанните бременности, но само във възрастта ≤ 35 г.
- Честотата на плацента превия е по-висока при IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните бременности независимо от паритета.
- Ембриотрансфер на ден 5 се явява рисков фактор, водещ до повишаване честотата на плацента превия.
- Не се намира разлика между FET и свеж ET по отношение на риска от плацента превия.
- Рискови фактори като предишно цезарово сечение и предишни бременности се срещат по-рядко сред IVF бременните, докато оперативна хистероскопия се среща по-често. Следователно основните рискови фактори в общата популация може да играят по-малка роля в развитието на плацента превия при едноплодните IVF бременности.

V.4.4 Абрупцио на плацентата

Абрупцио на плацентата имаше при 9 пациента в групата след IVF(2,2%), спрямо 5 пациента(1,0%) в групата със спонтанна бременност($p>0,05$)(фиг.№26).

фиг.№26 Честота на абрупцио на плацентата при спонтанни и IVF бременности



Обсъждане. Случаите с абрупцио на плацентата обичайно също се изследват при анализиране на изхода от IVF бременностите, като тази патология се приема за част от причините за по-лошия акушерски изход от тези бременности. Нашето проучване установи два пъти по-висока честота на абрупцио на плацентата в групата бременни след IVF спрямо спонтанните бременности. Silberstein et al.,2014, установяват честота от 2,3% на абрупцио на плацентата при едноплодни бременности след IVF спрямо 0,7% при спонтанните бременности. Процентното разпределение на жените с абрупцио на плацентата е сходно с това в нашето проучване. Qin et al.,2015, установяват, че рискът от абрупцио на плацентата при едноплодните IVF бременности е със 83% по-висок спрямо рискът при спонтанни бременности. Причините за тази разлика между спонтанните и IVF бременности е трудно да бъде разгадана, но най-вероятно както вече беше споменато тези бременности имат различно плацентарно и ранно ембрионално развитие, водещо до зачестяване на тази патология. Също така доказахме, че прееклампсията, която е основен рисков фактор за абрупцио на плацентата се наблюдава по-често при бременностите след IVF.

Извод

- Аbruпцио на плацентата се наблюдава по-често при едноплодните бременности постигнати чрез IVF.

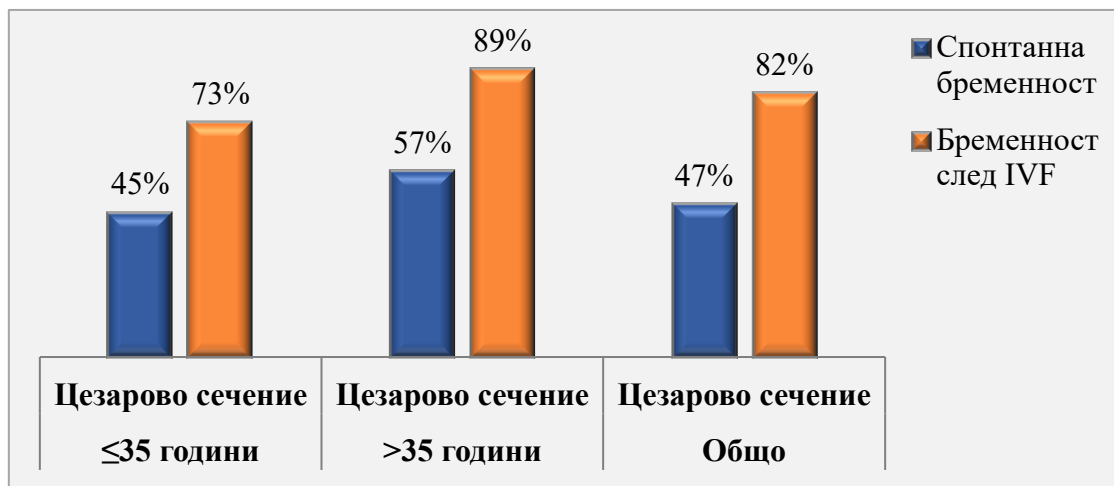
V.5 Родоразрешение при IVF

V.5.1 Цезарово сечение

V.5.1.1 Честота на цезарово сечение. Влияние на факторите възраст и паритет

В групата с бременни след IVF имаше 329(81,8%) цезарови сечения, докато в групата със спонтанни бременности– 248(47,2%), ($p<0,001$). Тъй като средната възраст в IVF групата е по-висока, а възрастта е важен рисков фактор при взимане на решение за начина на родоразрешение независимо от начина на постигане на бременността, решихме да анализираме честотата на цезарово сечение според възрастта на жената. Така разделихме групите на две – до 35 години и над 35 години. Установихме статистически значимо по-висока честота на извършване на цезарово сечение сред IVF бременните и в двете възрастови групи($p<0,001$). Във възрастта ≤ 35 г. имаше 131(72,8%) цезарови сечения в IVF групата и 186(44,6%) в групата със спонтанна бременност. Във възрастта >35 г. в IVF групата имаше 198(89,2%) цезарови сечения спрямо 62(57,4%) при спонтанните бременности.(фиг.№27)

фиг.№27 Честота на цезаровите сечения при IVF и спонтанни бременности. Възрастово разпределение на случаите



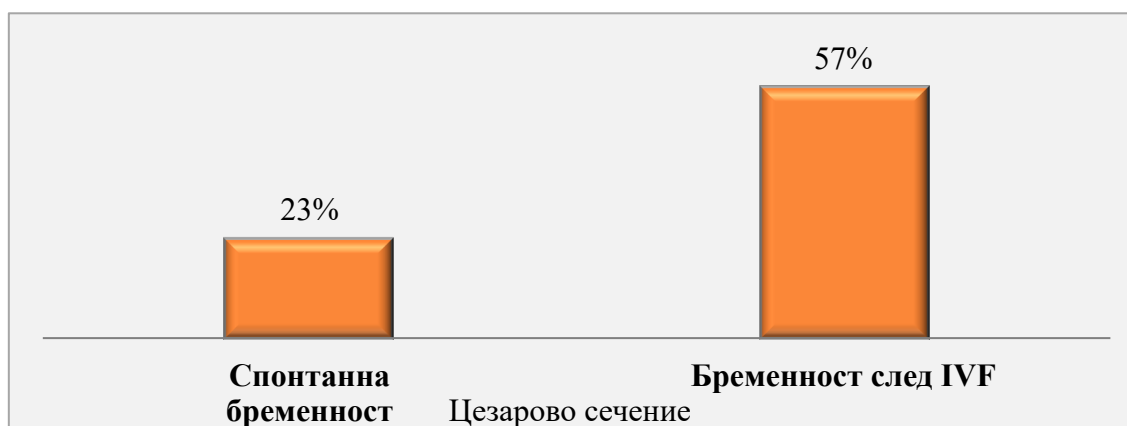
По-висока честота на цезарово сечение се установи при бременностите постигнати чрез IVF и след като се отчете фактора паритет. При първораждащите жени цезарово сечение е извършено на 302(82,7%) жени в групата с IVF спрямо 148(48,8%) жени в групата със спонтанни бременности, докато при жените с предхождащи раждания(общо вагинални и цезарови сечения) цезарово сечение имаше при 27(73%) от бременните след IVF спрямо 100(45,5%) от жените със спонтанна бременност.(Таблица№20)

Таблица№20 Разпределение на цезаровото сечение според паритета

Предходни раждания	Вид раждане	Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	X ²	df	P
Не	Цезарово сечение	148 (48,8)	302 (82,7)	450 (67,4)	86,52	1	<0,001
Да	Цезарово сечение	100 (45,5)	27 (73)	127 (49,4)	9,60	1	0,002

При раждалите жени допълнително направихме анализ след изключване на случаите с прекарано в миналото цезарово сечение – 16 жени в IVF групата и 74 жени в групата със спонтанна концепция. Така в двете групи останаха само жени, които са раждали по нормален механизъм. На 12(57,1%) от жените в IVF групата беше извършено цезарово сечение спрямо 33(22,6%) жени в групата със спонтанна бременност.(фиг.№28).

фиг.№28 Честота на цезарово сечение при IVF и спонтанни бременности при жени с предходни вагинални раждания

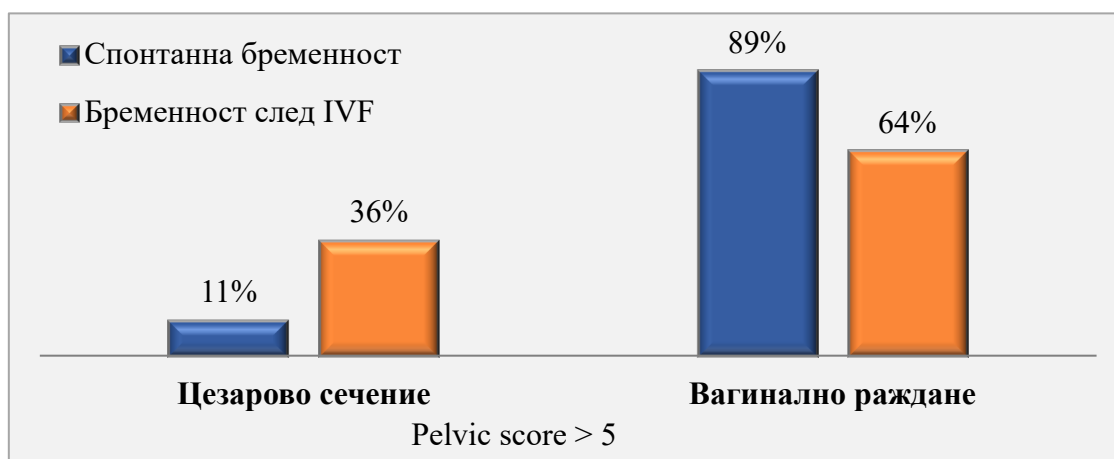


Нашето проучване не установи разлика между IVF и спонтанните бременности по отношение на порядъка на извършване на цезаровото сечение - планоно или спешно.

V.5.1.2 Цезарово сечение при добър pelvic score

Изследвахме готовността да се води вагинално раждане при бременните след IVF. За целта анализирахме начина на родоразрешение при добър pelvic score (>5). Установихме многократно по-висока честота на цезарово сечение в групата бременни след IVF- 36%(n=27) от случаите, спрямо 11,1%(n=25) в контролната група(p<0,001)(фиг.№29).

фиг.№29 Честота на цезарово сечение при IVF и спонтанни бременности с добър pelvic score



Обсъждане. Нашето проучване установи значително по-висока честота на цезарово сечение при едноплодните бременности след IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности. Цезаровите сечения са повече след IVF независимо от възрастта на жената. Дори при жени, които имат вагинално раждане в миналото, бременността след IVF води до почти трикратно по-висока честота на цезарово сечение през настоящата бременност спрямо честотата при спонтанна бременност. При добър pelvic score рискът от цезарово сечение при бременност след IVF беше многократно по-висок спрямо рискът при спонтанна бременност.

Причините за тези резултати са няколко. От една страна е по-високата загриженост на пациентите бременни след IVF за изхода от бременността и раждането и предпочитанието за раждане чрез елективно цезарово сечение вместо по вагинален път. На много места децата, заченати чрез IVF, особено при по-възрастни първораждащи се считат за “скъпоценни деца”. При тези бременности прагът за взимане на решение за цезарово сечение е по-нисък от този при спонтанна концепция(189).

От друга страна често се наблюдава и липса на желание от страна на акушерите да се водят нормални раждания при жени бременни след IVF. Това може да обясни трикратно по-високата честота на цезаровите сечения при бременности след IVF с добър pelvic score, което установи нашето проучване, както и по-високата честота на цезарово сечение при по-младите жени и при ражданията по вагинален път в миналото жени.

Изводи

- Честотата на цезарово сечение е по-висока при IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности.
- Честотата остана по-висока и след отчитане влиянието на фактори като възраст и паритет.
- Особено изразена е разликата в честотата на цезарово сечение при жени с прекарано в миналото вагинално раждане.
- Дори при добър pelvic score бременните след IVF по-често се родоразрешават чрез цезарово сечение спрямо бременните със спонтанно настъпили бременности.

V.5.1.3 Анализ на индикациите “IVF” и „стерилитет“ за цезарово сечение при IVF

Тъй като стерилитета става честа индикация за оперативно родоразрешение при бременните след IVF, направихме анализ на индикациите за цезарово сечение свързани със стерилитет. В 19 случая (4,73%) IVF и стерилитет са били единствена индикация за цезарово сечение. В други 83(20,7%) случая пък IVF и стерилитет не са били единствена индикация за цезарово сечение, но са станали водеща(първа) индикация. Когато IVF и стерилитет са водеща индикация за цезаровото сечение, втората индикация най-често е възраст - 40% от случаите.

Според някои проучвания стерилитетът се оказва самостоятелен рисков фактор за родоразрешение чрез цезарово сечение(160). Димитров А.,2001 установява, че при раждащите с цезарово сечение след стерилитет преобладават комплексните и недостатъчно убедителни индикации.

Изводи

- IVF и стерилитет често стават единствена или водеща индикация за родоразрешение чрез цезарово сечение при бременните след IVF.
- Нерядко допълнителните индикации се включват само за да се засилят индикации като IVF и стерилитет.

V.5.1.4 Седалищно предлежание при IVF

Друга възможна причина за по-често извършване на цезарово сечение при бременните след IVF е установената от някои автори по-висока честота на седалищно предлежание. Затова анализирахме случаите и установихме значително по-висока честота на седалищно предлежание сред IVF бременните.

В групата бременни след IVF случаите с раждане при седалищно предлежание бяха 44 (10,9%) спрямо 24(4,6%) в контролната група($p<0,001$)(Таблица№21). Средната гестационна възраст при родоразрешение сред случаите със седалищно предлежание беше 250.83 дни, докато в контролната група беше 254,3 дни, което донякъде подкрепя резултатите от проучванията, намиращи по-висока честота на седалищно предлежание при IVF едноплодните бременности, особено преди 36-та гестационна седмица(145).

Таблица№21 Предлежание при IVF и спонтанна бременност

Предлежание	Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	p
Главично	496 (95.0)	354 (88,1)	850 (92.0)	<0,001
Седалищно	24 (4,6)	44 (10,9)	68 (7,4)	
Напречно и косо	2 (0,4)	4 (1.0)	6 (0,6)	
Общо	523 (100)	402 (100)	924 (100)	

Извод

- Седалищно предлежание се наблюдава повече от два пъти по-често при едноплодните IVF бременности.

V.5.1.5 Гестационен срок при планоно родоразрешение. Ятрогенно влияние.

За да определим дали има ятрогенно по-ранно родоразрешение при бременностите след IVF изследвахме гестационния срок при който се родоразрешават планоно бременните. В групата с бременни след IVF средната продължителност на бременността при планоно родоразрешение е била 264,74 дни, спрямо 267,02 дни при спонтанните бременности. Разликата от 2,28 дни е със статистическа значимост($p=0,017$)(таблица №22).

Таблица№22 Средна гестационна възраст при планоно родоразрешение при IVF и спонтанни бременности

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Гестационен срок при раждането в дни	Спонтанна бременност	164	267,02	268,00	12,23	179,00	294,00	0,017
	Бременност след IVF	208	264,74	267,00	10,55	211,00	286,00	

Извод

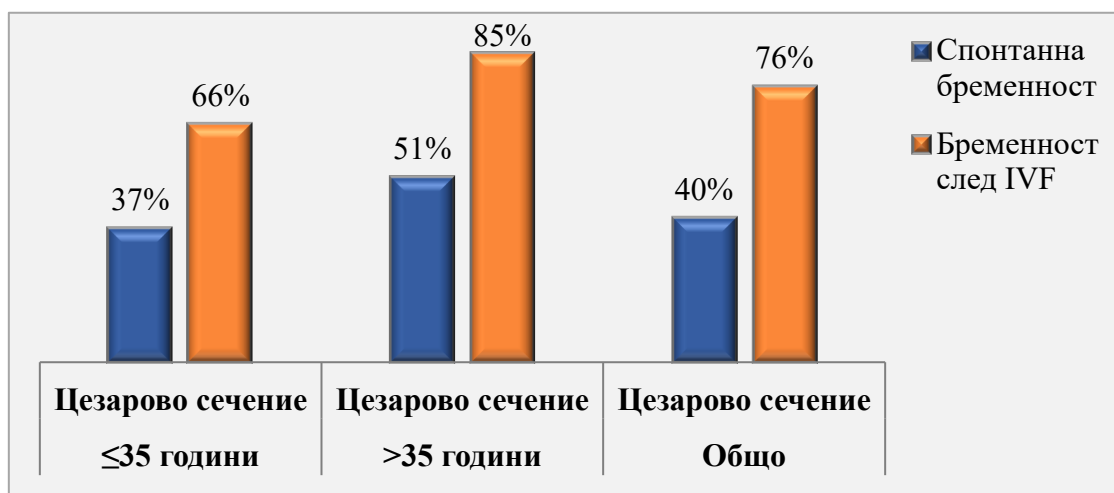
- Бременностите след IVF са средно с 2,28 дни по-кратки спрямо спонтанните бременности при родоразрешение чрез планоно цезарово сечение.

V.5.1.6 Цезарово сечение при „нискорискови“ пациенти

В нашето проучване доказахме, че някои усложнения на бременността, които често стават индикация за родоразрешение чрез цезарово сечение, са по-чести при бременни след IVF. Това са прееклампсия, гестационен диабет, плацента превия, абрупцио на плацентата. За да определим по-точно влиянието на IVF върху начина на родоразрешение анализирахме случаите в група II, получена след изключване на тези усложнения на бременността. Тъй като тези усложнения нерядко водят до

фетално страдание, то от тази група изключихме и случаите с фетално страдание свързано с тези усложнения. Установихме статистическа разлика между двете групи с превес на повече цезарови сечения в групата бременни след IVF, дори и след възрастово разделение на случаите($p<0,001$)(фиг.№30). Разлика между планови и спешни операции в двете групи отново не се установи.

фиг.№30 Честота на цезаровите сечения при IVF и спонтанни бременности



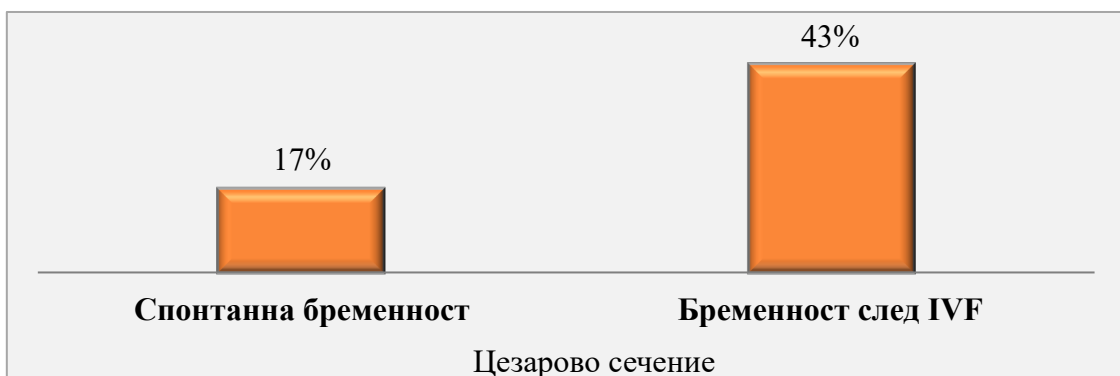
Допълнително изследвахме честотата на цезаровите сечения между двете групи като преди това направихме подгрупи според паритета. Установихме по-висока честота на цезарово сечение както при първескините($p<0,001$), така и при раждалите жени($p=0,037$) след IVF спрямо тези в контролната група. При първораждащите жени цезарово сечение е извършено на 219(77,7%) жени в групата с IVF спрямо 104(40,2%) жени в групата със спонтанни бременности, докато при жените с предхождащи раждания(вагинални и цезарови сечения) цезарово сечение имаше при 16(61,5%) от бременните след IVF спрямо 80(40%) от жените със спонтанна бременност(таблица№23).

Таблица №23 Честота на цезарово сечение според паритета

Предходни раждания	Вид раждане	Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	p
Не	Цезарово сечение	104 (40,2)	219 (77,7)	323 (59,7)	<0,001
Да	Цезарово сечение	80 (40,0)	16 (61,5)	96 (42,5)	0,037

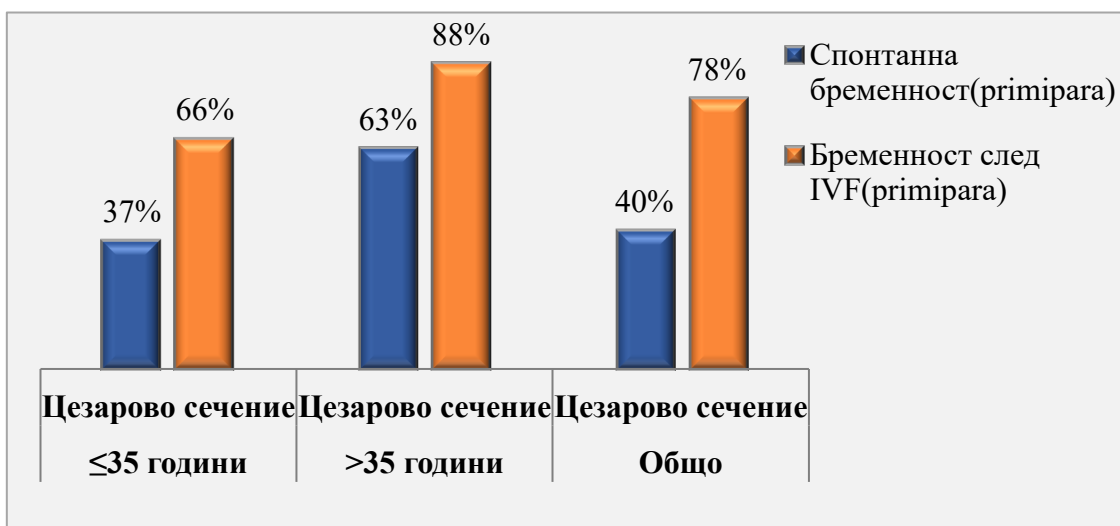
При раждалите жени отново изключихме случаите с прекарано в миналото цезарово сечение – 10 жени в IVF групата и 62 жени в групата със спонтанна концепция. Така в двете групи останаха само жени, които са раждали по нормален механизъм. На 6(42,9%) от жените в IVF групата беше извършено цезарово сечение спрямо 23(17,3%) жени в групата със спонтанна бременност(фиг.№31).

фиг.№31 Честота на цезарово сечение при IVF и спонтанни бременности при жени с предходни вагинални раждания



За да изследваме едновременно влиянието на паритета и възрастта изследвахме първораждащите жени в двете групи. Установихме по-висока честота на цезарово сечение при първескините след IVF както във възрастта над 35 години, така и в по-младата възраст спрямо тези със спонтанно настъпили бременности(фиг.№32).

фиг.№32 Честота на цезарово сечение при IVF и спонтанни бременности при първораждащи жени



Обсъждане. Установената близо два пъти по-висока честота на цезарово сечение при бременните след IVF спрямо спонтанно настъпилите бременности съвпада с резултатите от някои големи анализи– Shevell T. et al.,2005. Дори след изключване на някои от големите и чести рискови фактори за извършване на цезарово сечение, честотата им при IVF бременните остава значително по-висока спрямо тази при спонтанните бременности.

След отчитане на паритета и анализиране само на първораждащите жени, разликата между IVF и спонтанните бременности по отношение на честотата на цезарово сечение се запази както във възрастта над 35 години, както е в проучването на Tomic V. et al., така също и при по-младите жени. По-високата честота на цезаровите сечения при IVF бременните може частично да се обясни както с по-честите усложнения при тези бременности, каквито и нашето проучване установи, така и с по-високата възраст на жените. Доказахме обаче, че дори след отчитане на тези фактори, разликата между двете групи се запази с непропорционално по-висока честота на цезарово сечение в IVF групата.

Извод

- Честотата на цезарово сечение при едноплодните IVF бременности е по-висока спрямо тази при спонтанните едноплодни бременности дори при липсата на акушерски усложнения.

V.5.2 Вагинално раждане

V.5.2.1 Оперативно вагинално раждане

Нашето проучване установи честота на оперативно вагинално раждане при бременностите след IVF 18,5%(n=15), а при спонтанните едноплодни бременности 9,1%(n=25), (p=0,018)(таблица№24).

Таблица №24 Честота на оперативно вагинално раждане при IVF и спонтанни бременности

Оперативно вагинално раждане	Статистика	Спонтанна бременност	Бременност след IVF	Общо	X ²	df	p
Не	N	251	66	317	5,633	1	0,018
	%	90,9%	81,5%	88,8%			
Да	N	25	15	40			
	%	9,1%	18,5%	11,2%			
Общо	N	276	81	357			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Обсъждане. При внимателно разглеждане на случаите с оперативно вагинално раждане намерихме интересни факти. В групата бременни след IVF всички бременности са доносени и без акушерски усложнения с изключение на една жена с гестационен диабет. В групата със спонтанни бременности едно от ражданията е прематурно, а други две жени са с гестационен диабет. Нито едно от новородените след IVF не е имало АПГАР<7 при раждането и не е постъпвало в ДИО. В групата със спонтанна бременност 5 от новородените са били с АПГАР<7 при раждането и са постъпили в ДИО. В групата бременни след IVF преобладаващата индикация за ОВР е спадане на детските сърдечни тонове - 8 случая(53,3%), докато при спонтанните бременности тази индикация се среща едва при 4 жени(16%). Два от случаите при спонтанните бременности с индикация спадане на ДСТ са с АПГАР 1 мин. и 5 мин. 6/6 и 7/7. Едното новородено е прието в ДИО за 13 дни, а другото – за 3 дни. Тези резултати може да доведат до предположението, че употребата на ОВР при IVF бременните се прилага по-рано в хода на раждането поради страх от усложнения за плода, което води до по-добро състояние на новороденото оценено с АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането. Най-вероятно дори леки отклонения от монитория запис по време на раждането водят до преминаване към ОВР. ОВР при IVF бременностите от друга страна не може да обясни по-високия

дял на новородените с АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането, което нашето проучване установи.

Извод

- IVF се свързва с по-висока честота на оперативно вагинално раждане

V.5.2.2 Индукция на раждането

При анализиране на случаите с индукция на раждането установихме по-ниска честота при IVF бременностите. В групата бременни след IVF индукция на раждането имаше при 2,4%(n=2) от случаите, спрямо 6,5%(18) при спонтанните бременности ($p>0,05$) (Таблица№25)

Таблица№25 Вид на вагинално раждане при IVF и спонтанни бременности

Вид вагинално раждане	Статистика	Спонтанна бременност	Бременност след IVF	Общо	X ²	df	p
Спонтанно	N	67	25	92	2,897	2	0,235
	%	24,2%	30,5%	25,6%			
Стимулация на раждането	N	192	55	247			
	%	69,3%	67,1%	68,8%			
Индукция на раждането	N	18	2	20			
	%	6,5%	2,4%	5,6%			
Общо	N	277	82	359			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Обсъждане. За разлика от резултатите на повечето автори цитирани в литературния обзор, които намират по-висока честота на индукция на раждането при IVF бременностите, нашето проучване установи противоположни резултати. При нас индукция на раждането се наблюдава много по-рядко при бременности след IVF спрямо спонтанни едноплодни бременности. Причината се крие най-вероятно в по-високата честота на цезарово сечение в тази група. Когато раждането не започне спонтанно много по-често се преминава към елективно цезарово сечение и индукция на раждането не е метод на избор при тези пациенти.

Извод

- При едноплодните бременности след IVF много по-рядко се извършва индукция на раждането спрямо спонтанните едноплодни бременности.

V.5.2.3 Усложнения в третия период на раждането

При бременностите след IVF установихме мануална екстракция на плацентата в 3,8%(n=3) от случаите, спрямо 1,1%(n=3) при спонтанните бременности ($p>0,05$),(Таблица№26).

Таблица№26 Честота на мануална екстракция на плацентата при вагинално раждане

Усложнения при вагинално раждане	Статистика	Спонтанна бременност	Бременност след IVF	Общо	p
Не	N	270	76	346	0,129
	%	98,9%	96,2%	98,3%	
Мануална екстракция на плацентата	N	3	3	6	
	%	1,1%	3,8%	1,7%	
Общо	N	273	79	352	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Обсъждане. Нашето проучване установи по-висока честота на мануална екстракция на плацентата при вагинално раждане, каквато намират и цитираните в обзора автори. И в двете групи има по два случая на мануална екстракция на плацентата поради задържане на плацентата >30 мин. след раждането без да има абнормно генитално кървене. Има и по един случай на пациенти родили плод без макрозомия и без да има данни за протрахиране на раждането, както и без използване на вакуум-екстрактор или форцепс. Ражданията са на фона на епидурално обезболяване, при което мануалната екстракция на плацентата е предприета поради хипотонично кървене скоро след раждането на плода. И двата случая са завършили с обща кръвозагуба от 1000 мл.

V.5.3 Кръвозагуба при раждането

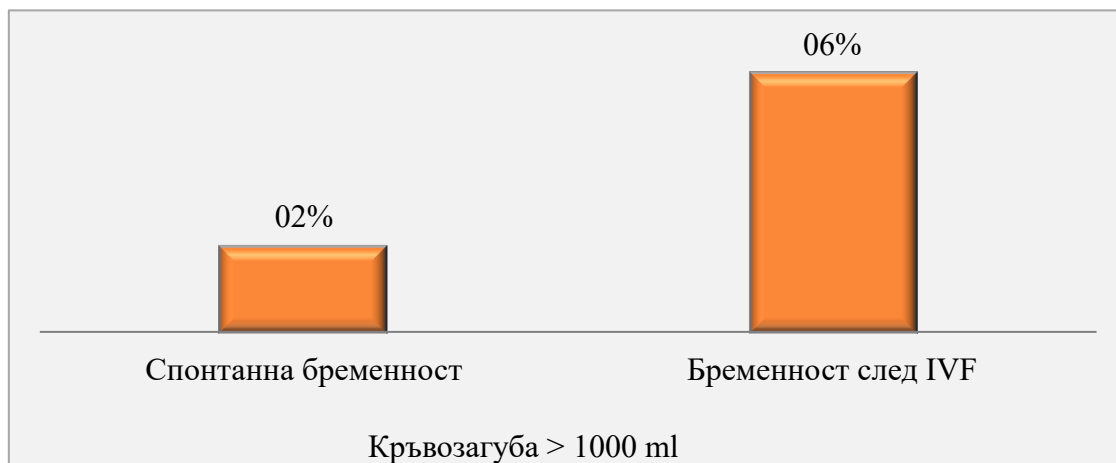
Изследвахме кръвозагубата при раждането при всички бременни след IVF и ги сравнихме със спонтанните бременности. При анализиране на случаите родили с цезарово сечение установихме статистически значима по-висока кръвозагуба при бременните след IVF спрямо контролната група. Средната кръвозагуба при бременните след IVF беше 542,08 мл., спрямо 492,54 мл. в контролната група($p=0,008$).При вагиналните раждания разлика в кръвозагубата между двете групи не се установи(Таблица№27).

Таблица №27 Средна кръвозагуба при раждането при IVF и спонтанна бременност

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Кръвозагуба при цезарово сечение	Спонтанна бременност	248	492,54	400,00	278,14	400,00	4000,00	0,008
	Бременност след IVF	329	542,08	500,00	324,80	200,00	3500,00	
Кръвозагуба при вагинално раждане	Спонтанна бременност	274	261,50	250,00	77,66	0,00	1000,00	0,077
	Бременност след IVF	73	287,67	250,00	132,23	200,00	1000,00	

Анализирахме случаите при които е направено цезарово сечение по отношение на честотата на патологична кръвозагуба (>1000 мл.). Установихме патологична кръвозагуба при 20 случая (6,07%) в IVF групата, спрямо 5 (2%) случая в контролната група (p=0,018), (фиг. №33).

фиг. №33 Случаи на цезарово сечение с кръвозагуба >1000 мл.



Направихме анализ на случаите с патологична кръвозагуба в двете групи. При IVF бременните установихме 13 случая с различни форми на плацента превия с кръвозагуба >1000 мл., както и един случай с абрупцио на плацентата. При изследване на групата със спонтанни бременности установихме 4 случая с кръвозагуба >1000 мл. и диагноза плацента превия. Тези резултати показват, че случаите с патологична кръвозагуба при цезарово сечение се дължат най-вече на

патология от страна на плацентата. Тези случаи са много по-чести при IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните бременности и затова случаите на патологична кръвозагуба в тази група са много повече.

Изводи

- Средната кръвозагуба при цезарово сечение при едноплодните бременности след IVF е по-висока от тази при спонтанните бременности.
- Цезаровото сечение при едноплодните бременности след IVF носи три пъти по-висок риск от кръвозагуба >1000 мл. спрямо рискът при спонтанните едноплодни бременности.
- Най-вероятно причината за по-голямата кръвозагуба е по-високата честота на плацентарна патология при IVF бременностите – плацента превия и абрупцио на плацентата.

Тъй като в литературата най-ползвания индикатор за тежка майчина заболяемост е нуждата от кръвопреливане, изследвахме този показател в двете групи. Кръвопреливане след цезарово сечение също се е наложило при 20(6,07%) случая след IVF спрямо 5(2,0%) случая в контролната група($p=0,018$)(фиг.№34).

фиг.№34 Честота на кръвопреливане след цезарово сечение



Обсъждане. Установената в нашето проучване трикратно по-висока честота на кръвопреливане след цезарово сечение при едноплодните IVF бременности спрямо честотата при спонтанните едноплодни бременности съвпада напълно като съотношение с намереното от Belanoff C. et al.,2016, в тяхното голямо проучване в САЩ, което разгледахме в литературния обзор.

Извод

- Честотата на кръвопреливане след цезарово сечение при едноплодни IVF бременности е по-висока от тази при спонтанните едноплодни бременности.

Обсъждане. Нашето проучване установи значително по-висока честота на цезарово сечение при IVF едноплодните бременности, сравнени със спонтанно възникналите. Тези резултати съвпадат с изводите на повечето автори в литературния обзор. Отчетохме влиянието на акушерските усложнения които се срещат по-често след IVF, но въпреки това IVF бременностите останаха с по-висока честота на родоразрешение чрез *sectio caesarea*. Отчитането на някои специфични особености на IVF групата като по-висока средна възраст не доведе до изчезване на разликата между двете групи а напротив, доказа се че във всички възрастови групи цезаровите сечения са повече при IVF бременностите. По-висок дял на акушерска спешност също не се доказва в IVF групата – не намерихме разлика между двете групи по отношение на това планово или спешно е било цезаровото сечение. От друга страна много висок е дялът на относителните индикации за цезарово сечение – IVF, стерилитет, възраст. Установихме повече от два пъти по-висока честота на седалищно предлежание в IVF групата, но само това не може да обясни значително по-високия дял на цезаровите сечения сред IVF бременните. Причини най-вероятно възникват както от страна на желанието на пациента за раждане с цезарово сечение, така и поради по-високата загриженост на самите лекари, възприемащи тези бременности като по-рискови. Димитров А., 2003, установява, че когато раждането при бременни след IVF се извършва не от екипа осъществил процедурата а от дежурните лекари, честотата на цезарово сечение е много по-ниска спрямо честотата при другите случаи със стерилитет. При тези пациенти начинът на раждане е главно медицински обоснован. Това води до предположение, че при жените със стерилитет не само медицинските причини оказват влияние върху начина на раждане, но и социално-емоционални фактори. Не бива да забравяме обаче, че цезаровото сечение се свързва с повишена заболяемост и смъртност при майката, затова усилията трябва да са насочени към оптимизиране на тяхната честота и при IVF бременните. Нашето проучване не установи по-висока кръвозагуба при вагиналните раждания след IVF. Причините

за това не са ясни, но може да се дължат на много високия дял на цезаровите сечение при IVF бременните. Може да се предположи, че за вагинално раждане се пускат само бременните без съществени отклонения в протичането на бременността и с добър прогрес на раждането, поради което и усложненията свързани с кръвозагуба са по-редки. При цезаровите сечения логично кръвозагубата беше по-висока в IVF групата главно поради многократно по-високата честота на плацента превия в тази група.

V.6 Състояние на новороденото

За да определим влиянието на асистираната репродукция анализирахме и показателите касаещи състоянието на новороденото. Показателите които използвахме са АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането, съотношение на новородените с АПГАР<7 на съответната минута и нуждата от престой на новороденото в ДИО. Оценихме и SGA според морфологичните характеристики на новороденото.

V.6.1 АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането

Стойностите на АПГАР на първата минута най-добре отразяват ефекта на начина на раждане върху новороденото и същевременно ориентира за обема на евентуалните реанимационни мерки, докато АПГАР на петата минута има по-добро прогностично значение за бъдещото развитие на новороденото.

Като изследвахме АПГАР на новородените на 1-ва и 5-та минута след раждането в група I, установихме статистически значимо по-ниски стойности на този показател в групата бременни след IVF както на 1-ва ($p<0,001$), така и на 5-та минута ($p=0,020$) след раждането(Таблица№28).

Таблица№28 АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането при спонтанни и IVF бременности в група I

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
АПГАР 1 мин.	Спонтанна бременност	523	7,00	7,00	1,26	0,00	9,00	<0,001

	Бременност след IVF	402	6,78	7,00	1,18	0,00	9,00	
АПГАР 5 мин.	Спонтанна бременност	523	8,30	9,00	1,20	0,00	10,00	0,020
	Бременност след IVF	402	8,16	8,00	1,30	0,00	10,00	

Определихме влиянието на начина на родоразрешение върху АПГАР. При родоразрешение чрез цезарово сечение разлика между IVF и спонтанните бременности не се установи по отношение на АПГАР на 1-ва и 5-та минута.

При вагиналните раждания се установиха по-ниски стойности на АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането при IVF - 6,56 и 8,01 съответно, спрямо спонтанните бременности - 7,18 и 8,43 съответно.

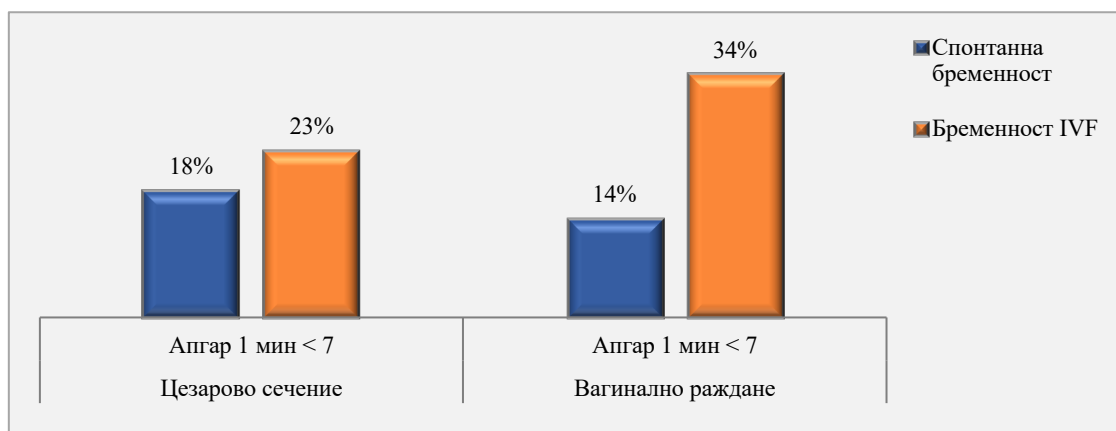
Извод

- IVF едноплодните бременности имат по-ниски стойности на АПГАР на 1-ва и 5-та минута след раждането спрямо спонтанните едноплодни бременности, но само при вагинално раждане.

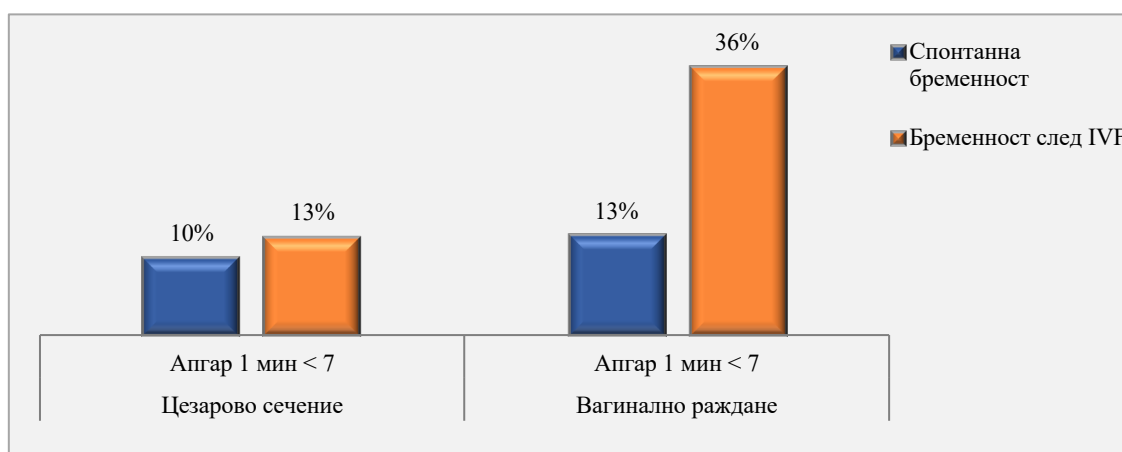
V.6.2 АПГАР<7 на 1-ва и 5-та минута след раждането

За да определим още по-точно влиянието на начина на родоразрешение върху състоянието на новороденото анализирахме случаите с АПГАР<7 при вагинално раждане и цезарово сечение. Установихме по-висока честота на новородени с АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането при IVF бременните спрямо спонтанните бременности но само при вагинално раждане. При цезарово сечение разлика между групите не се установи. Разлика в броя на случаите с АПГАР<7 на 5-та минута между групите не се установи независимо от начина на родоразрешение. Резултатите касаят както група I, така и група III от нашето проучване ($p < 0,001$) (фиг. №35 и фиг. №36).

фиг.№35 АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането при IVF и спонтанни бременности според вида на раждането – група I



фиг.№36 АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането при IVF и спонтанни бременности според вида на раждането - Група III



При вагиналните раждания след IVF в група I имаше 25 новородени с АПГАР<7 на първата минута, спрямо 38 случая в групата със спонтанни бременности. 20 от новородените(80%) в IVF групата бяха недоносени, спрямо 21 от новородените(55,2%) в групата със спонтанни бременности. Тези резултати дават основание да се предположи, че недоносеността при едноплодните IVF бременности е водеща причина за по-ниския АПГАР на 1-ва минута след вагинално раждане. Тъй като не установихме разлика между двете групи по отношение на АПГАР<7 на 5-та минута обаче можем да предположим, че няма разлика в далечната прогноза на новороденото между IVF и спонтанните бременности.

При родоразрешение чрез цезарово сечение не се намира разлика в състоянието на новороденото оценено чрез АПГАР<7 на 1-ва и 5-та минута между IVF и спонтанни бременности. Това касае както група I, така и група III. По този показател нашето проучване потвърди изводите, направени от Silberstein et.al. цитирани в обзора.

Koudstaal J. et al., 2000 г. установяват, че въпреки по-високата честота на предтерминно раждане и SGA при едноплодните IVF бременности спрямо спонтанните едноплодни бременности, неонаталното състояние на новородените в двете групи, измерено с АПГАР<7 на 1-ва и 5-та минута след раждането, не се различава.

Нашите резултати показват, че въпреки по-честите усложнения на бременността при IVF бременните, когато родоразрешението е чрез цезарово сечение то е навременно и това води до липса на разлика по отношение на АПГАР<7 между IVF и спонтанните бременности. При вагинално раждане въпреки по-високата честота на АПГАР<7 на 1-ва минута след раждането, разлика между бременностите на 5-та минута не се установява, което показва липса на разлика в далечната прогноза на новороденото между спонтанните и IVF бременности.

Изводи

- Нашето проучване установи по-висока честота на АПГАР<7 на първа минута след раждането при вагинално родените деца след IVF и липса на разлика на 5-та минута. Тази разлика се дължи основно на по-високия дял на недоносените новородени при IVF.
- При цезарово сечение разлика между спонтанните и IVF бременностите по отношение на АПГАР <7 на 1-ва и 5-та минута не се установи. Разлика няма дори след изключване на някои усложнения на бременността(група III).

V.6.3 Престой на новороденото в ДИО

В група I се наблюдава престой в ДИО на 18,3%(n=96) от новородените след спонтанна бременност, докато при IVF новородените този процент е 26,4%(n=106), (p=0,003), (таблица№29).

Таблица№29 Брой на новородените преминали през ДИО при спонтанни и IVF бременности – група I.

Престой в ДИО	Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	X ²	Df	p
Да	96 (18,3)	106 (26,4)	202 (21,8)	8,638	1	0,003

След изключване на случаите с усложнения на бременността и рискови фактори за предтерминно раждане статистическа разлика между IVF и спонтанните бременности не се установи по отношение на броя на новородените, преминали през ДИО($p>0,05$)(таблица№30).

Таблица№30 Брой на новородените преминали през ДИО при спонтанни и IVF бременности – група III.

Престой в ДИО	Спонтанна бременност n(%)	Бременност след IVF n(%)	Общо n(%)	X ²	Df	p
Да	58 (13,0)	46 (16,1)	104 (14,2)	1,38	1	0,236

Обсъждане. Koudstaal J. et al., 2000, сравняват 307 IVF и 307 спонтанни едноплодни бременности. Те установяват, че децата родени от IVF бременности имат нужда от по-дълги неонатални грижи спрямо тези от спонтанни бременности, включително и престой в ДИО. Въпреки това не се наблюдава разлика между двете групи по отношение на проблеми като респираторен дистрес синдром, интракраниални кръвоизливи, хипербилирубинемия, гастро-интестинални нарушения и инфекции.

Изводи

- Новородените след IVF едноплодни бременности показват по-висока честота на престой в ДИО спрямо спонтанните едноплодни бременности.
- Съществен принос за тази разлика имат повишените акушерски усложнения и по-високия дял на предтерминно раждане при IVF бременностите.

V.6.4 Мъртвораждање

В групата бременни след IVF имаше 2 случая (0,5%) с раждане на мъртъв плод, както и в групата бременни със спонтанно забременяване – също 2 случая(0,38%).

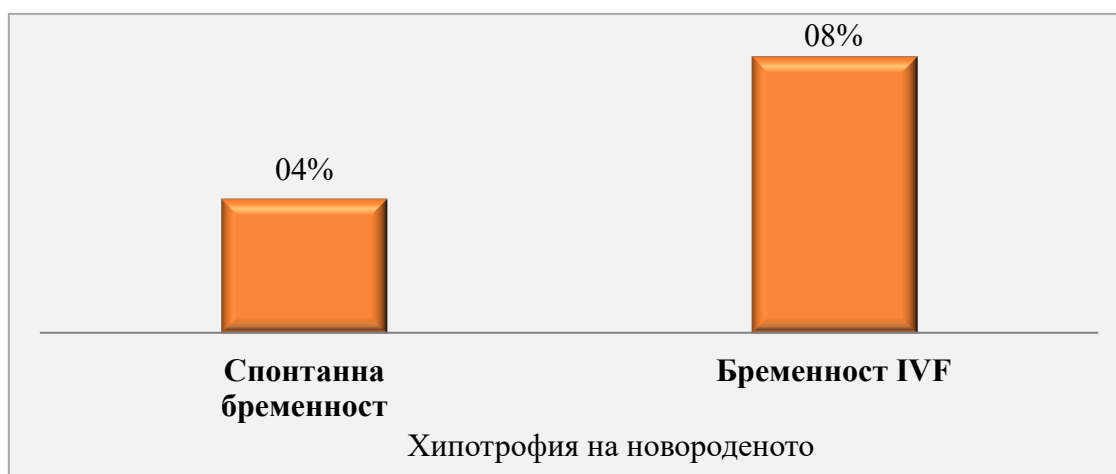
Извод

- Нашето проучване не доказва по-висока честота на мъртвораждање след IVF едноплодните бременности

V.6.5 Хипотрофия на новороденото

За да определим влиянието на асистираната репродукция върху раждането на малки за гестационната възраст деца от всички случаи изключихме някои рискови фактори за SGA- вродени тромбофилии, прееклампися, плацента превия, абрупцио на плацентата. Така сформирахме група от 336 бременни след IVF и 493 спонтанни бременности(контролна група) – група IV. Установихме хипотрофия на новороденото в 28(8,4%) случая сред IVF бременните спрямо 20(4,1%) случая в контролната група. ($p=0,009$)(фиг.№37).

фиг.№37 Честота на хипотрофия на новороденото според при IVF и спонтанни едноплодни бременности



Обсъждане. Много проучвания намират по-висок риск от SGA при IVF едноплодните бременности спрямо спонтанните. Qin et al.,2015, установяват с 35% по-висок риск от SGA при IVF едноплодните бременности сравнени със спонтанните едноплодни бременности. Нашето проучване установи два пъти по-висока честота на SGA сред IVF едноплодните бременности.

Извод

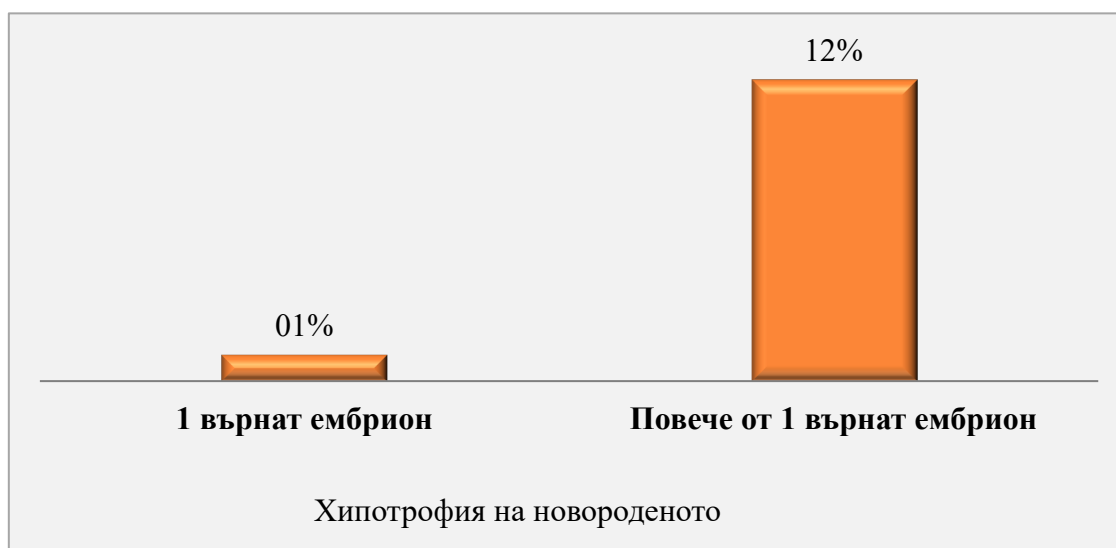
- Според получените резултати IVF се явява рисков фактор за интраутеринна хипотрофия на плода(SGA).

За да определим по-точно влиянието на IVF върху SGA изследвахме някои елементи от процедурата и влиянието им върху честотата на SGA.

V.6.5.1 Брой на трансферираните ембриони.

Установихме 1,1%(n=1) SGA в групата с трансфер на един ембрион и 12,4%(n=26) в групата с повече от един върнат ембрион(p=0,002),(фиг.№38).

фиг.№38 Честота на SGA в зависимост от броя на трансферираните в матката ембриони



Разликата между двете групи остана със статистическа значимост и след разделяне по възраст(таблица№31).

Таблица №31 Разпределение на случаите с SGA според възрастта на жената и броя на върнатите ембриони

Възrastова група	Хипотрофия на новороденото	ET на 1 ембрион n(%)	ET на повече от 1 ембрион n(%)	Общо n(%)	p
≤35 г.	Не	45 (100)	83 (89,2)	128 (92,8)	0,022
	Да	0 (0,0)	10 (10,8)	10 (7,2)	
>35 г.	Не	43 (97,7)	100 (86,2)	143 (89,4)	0,035
	Да	1 (2,3)	16 (13,8)	17 (10,6)	
Общо	Не	88 (98,9)	183 (87,6)	271 (90,9)	0,002
	Да	1 (1,1)	26 (12,4)	27 (9,1)	

Обсъждане. Резултатите убедително доказват, че трансферирането на повече ембриони в матката се явява рисков фактор за раждане на малки за гестационната възраст новородени при едноплодните бременности, постигнати чрез IVF, и то независимо от възрастта на жената. Тези резултати може да са аргумент за ембриотрансфер на по-малък брой ембриони при IVF процедурите при пациенти с добра прогноза. Резултатите които получихме, не потвърждават резултатите на Sazonova A. et al., 2011, които намират по-висока честота на SGA при IVF едноплодните бременности сравнени със спонтанно настъпилите едноплодни бременности, но не намират разлика в честотата на SGA в зависимост от броя на трансферираните в матката ембриони.

Извод

- Нашето проучване установи по-висока честота на SGA при трансфер на повече от един ембрион в матката при извършване на IVF.

V.6.5.2 Наличие на изчезващ близък

Установихме 4,8%(n=12) SGA в групата IVF бременности без изчезващ близък и 30%(n=15) SGA при IVF бременностите с наличие на изчезващ близък без да се

взима предвид срокът в който спира развитието си втория плоден сак($p<0,001$)(фиг.№39). Разликата между двете групи се запази и след разделяне на случаите по възраст (Таблица№32) и паритет.

Таблица№32 Разпределение на случаите с SGA при наличие на изчезващ близък – общо и според възрастта

Възрастова група	Хипотрофия на новороденото	Изчезващ близък - Не n(%)	Изчезващ близък - Да n(%)	Общо n(%)	P
≤35 г.	Не	115 (95,8)	13 (72,2)	128 (92,8)	<0,001
	Да	5 (4,2)	5 (27,8)	10 (7,2)	
>35 г.	Не	121 (94,5)	22 (68,8)	143 (89,4)	<0,001
	Да	7 (5,5)	10 (31,3)	17 (10,6)	
Общо	Не	236 (95,2)	35 (70,0)	271 (90,9)	<0,001
	Да	12 (4,8)	15 (30,0)	27 (9,1)	

При анализиране на случаите според срока в който втория плоден сак е спрял развитието си, нашето проучване не установи статистическа разлика по отношение на SGA между изследваните групи когато това се е случило преди 8-ма гестационна седмица. Когато втория плоден сак е спрял своето развитие след 8-ма г.с. SGA се наблюдава в 50%(n=14) от случаите ($p<0,001$)(фиг.№39).

фиг.№39 Честота на SGA при наличие на изчезващ близък. Влияние на гестационния срок на „изчезване“ върху SGA



Разликата между групите- без изчезващ близък и с изчезващ близък след 8-ма г.с. по отношение на SGA се запази и при отчитане на фактори като възраст(таблица№33) и паритет.

Таблица№33 Честота на SGA при наличие на изчезващ близък според възрастта на жената

Възрастова група	Хипотрофия на новороденото	Изчезващ близък - Не n(%)	Изчезващ близък - След 8 г.с. n(%)	Общо n(%)	p
≤35 г.	Не	115 (95,8)	5 (50,0)	120 (92,3)	<0,001
	Да	5 (4,2)	5 (50,0)	10 (7,7)	
>35 г.	Не	121 (94,5)	9 (50,0)	130 (89,0)	<0,001
	Да	7 (5,5)	9 (50,0)	16 (11,0)	
Общо	Не	236 (95,2)	14 (50,0)	250 (90,6)	<0,001
	Да	12 (4,8)	14 (50,0)	26 (9,4)	

Обсъждане. Наличието на изчезващ близък е рисков фактор за SGA при бременни след IVF. Рискът е значим, когато втория плоден сак спира развитието си след 8-ма гестационна седмица. Дори след отчитане на фактори като възраст и паритет разликата между групите със и без изчезващ близък остана значима. Изследвайки всички случаи с хипотрофия на новороденото нашето проучване установи честота сходна с тази в проучването на Shebl O. et al., 2008. Сравнено с резултатите на Pinborg A et al.,2007 г., нашето проучване намира значително по-висока честота на SGA сред IVF бременностите с изчезващ близък.

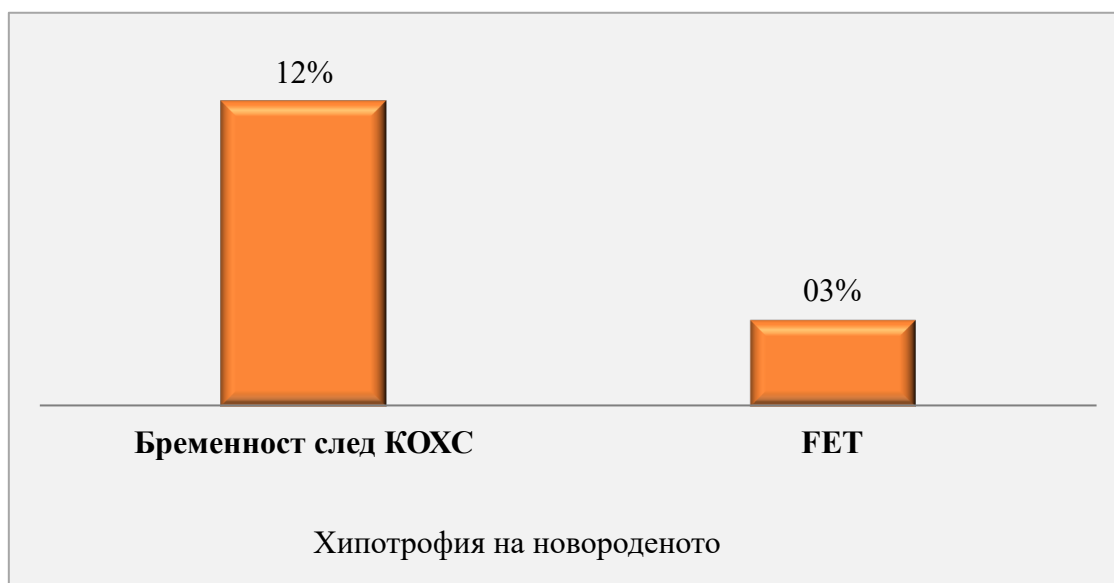
Изводи

- В нашето проучване наличието на изчезващ близък е водещ рисков фактор за SGA при едноплодните IVF бременности.
- Рискът за SGA е по-голям при изчезване на втория плоден сак след 8-ма гестационна седмица.

V.6.5.3 Ембриотрансфер – свеж или FET

Установихме 11,7%(n=22) SGA в групата бременни след IVF с контролирана овариална хиперстимулация и свеж ET и 3,3%(n=3) SGA когато бременностите са от IVF процедура с трансфер на замразени ембриони без предшестваща хормонална стимулация(p=0,022)(фиг.№40).

фиг.№40 Честота на SGA според вида на ET – Свеж след КОХС или FET



Когато направихме възрастово разпределение статистическата разлика между групите се запази само във възрастта ≤ 35 години(p=0,036)(таблица№34).

Таблица№34 Разпределение на случаите с SGA според вида на ET и възрастта на жената

Възрастова група	Хипотрофия на новороденото	Бременност след КОХС n(%)	FET n(%)	Общо n(%)	p
≤ 35 г.	Не	81 (89,0)	37 (100)	118 (92,2)	0,036
	Да	10 (11,0)	0 (0,0)	10 (7,8)	
>35 г.	Не	85 (87,6)	50 (94,3)	135 (90,0)	0,190
	Да	12 (12,4)	3 (5,7)	15 (10,0)	
Общо	Не	166 (88,3)	87 (96,7)	253 (91,0)	0,022
	Да	22 (11,7)	3 (3,3)	25 (9,0)	

V.6.5.4 Свеж ЕТ и FET– сравнение със спонтанни бременности

SGA при бременност след свеж ЕТ при КОХС – сравнение със спонтанна бременност

Сравнихме честотата на SGA при спонтанна бременност с тази при бременност след IVF с овариална стимулация. Установихме честоти 4,1%(n=20) и 11,7%(n=22) съответно в двете групи(p<0,001)(таблица№35).

При отчитане на факторите възраст и паритет разликата между групите се запази само във възрастта ≤35 години (таблица№35) и при първескините.

Таблица№35 Честота на SGA при спонтанни бременности и такива след КОХС и свеж ЕТ според възрастта на жената

Възрастова група	Хипотрофия на новороденото	Спонтанна бременност n(%)	Бременност след КОХС n(%)	Общо n(%)	p
≤35 г.	Не	376 (96,2)	81 (89,0)	457 (94,8)	0,006
	Да	15 (3,8)	10 (11,0)	25 (5,2)	
>35 г.	Не	96 (95,0)	85 (87,6)	181 (91,4)	0,062
	Да	5 (5,0)	12 (12,4)	17 (8,6)	
Общо	Не	472 (95,9)	166 (88,3)	638 (93,8)	<0,001
	Да	20 (4,1)	22 (11,7)	42 (6,2)	

Обсъждане. Негативното влияние на овариалната стимулация върху развитието на плода беше разгледано в обзора. По-високата честота на SGA в по-младата възраст най-вероятно се дължи на по-силният яйчников отговор към стимулацията при младите жени, което е предпоставка за по-лоши условия за имплантация и развитие на ембриона.

SGA при бременност след FET- сравнение със спонтанна бременност

Сравнихме и честотата на SGA при спонтанна бременност и бременност след IVF с FET. Не установихме статистическа разлика в честотата на SGA в двете

групи. Няма разлика и между групите при изследване влиянието на фактори като възраст и паритет. Тук нашето проучване се различава от това на Pelkonen S. et al., 2010, които намират по-висока честота на РТВ и LBW, както и по-ниска честота на SGA при IVF бременностите след FET сравнени със спонтанните едноплодни бременности.

Обсъждане. Влиянието на овариалната стимулация върху протичането на бременността може да се крие в супрафизиологичното покачване на естрадиоловите нива в организма непосредствено преди имплантацията на ембриона. Това води до модулиране на трофобластната инвазия и плацентарно развитие по време на овариална стимулация при IVF процедурата, докато хормоналните нива при FET са много по-близки до тези при спонтанна концепция поради отсъствието на стимулация. Тази хипотеза се доказва в проучването на Imudia et.al, 2013, при което се доказва, че замразяването на ембрионите при пациенти с риск от хиперстимулационен синдром, последвано от FET без стимулация значително намалява рискът от преeklampsия и раждане на малки за гестационната възраст деца сравнени с пациенти със свеж ET.

Нашите резултати показаха липса на разлика в честотата на SGA между FET и спонтанните бременности, за разлика от проучването на Wennerholm U-B et al., 2013, където се установява по-висок риск от SGA при FET спрямо спонтанните бременности.

Изводи

- Бременностите постигнати по време на стимулация и свеж ET крият по-голям риск от SGA сравнени с тези след FET.
- Рискът от SGA е по-голям при бременности след свеж ET сравнени със спонтанно настъпили бременности.
- Бременностите след FET показват сходен риск от SGA спрямо спонтанно настъпилите бременности.

V.6.5.5 Вид на оплождането- IVF или ICSI

Нашето проучване не установи разлика в честотата на SGA между групите с класическо IVF и ICSI.

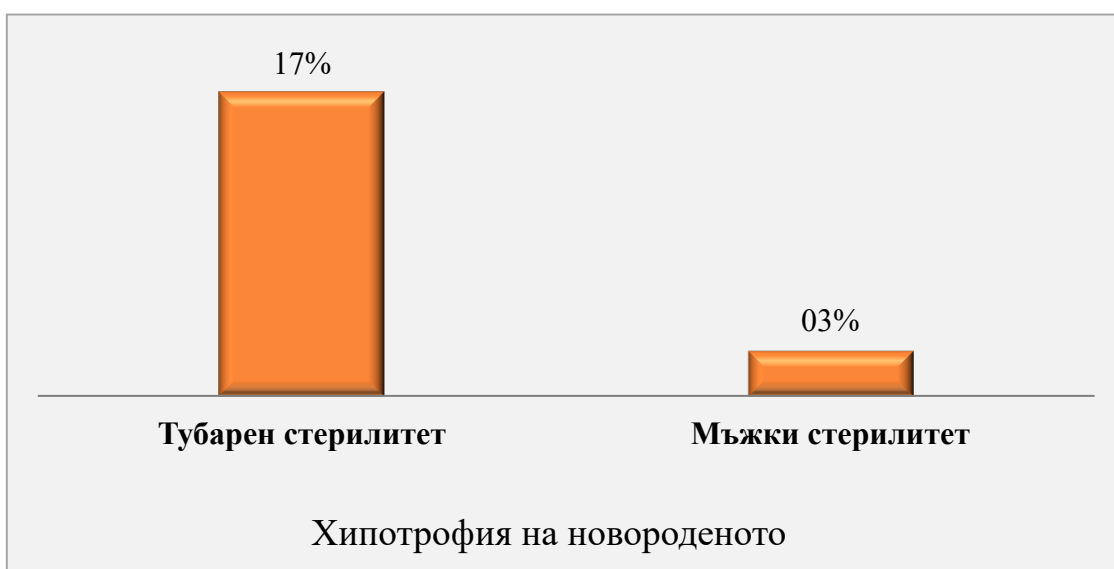
Извод

- Видът на оплождането при извършване на IVF не е рисков фактор за SGA

V.6.5.6 Вид на стерилитета- тубарен или мъжки

Установихме 17,2%(n=10) SGA в групата с тубарен стерилитет спрямо 2,6%(n=1) в групата с мъжки стерилитет във възрастта над 35 години($p=0,028$)(фиг.№41). Във възрастта под 35 години не се установи разлика между изследваните групи по отношение на SGA.

фиг.№41 Честота на SGA според вида на стерилитета във възрастта >35 години.



Извод

- В нашето проучване тубарният стерилитет се явява рисков фактор за SGA при едноплодните бременности постигнати чрез IVF.

VI. ИЗВОДИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Едноплодните бременности постигнати чрез IVF показват по-кратка средна продължителност и по-ниско средно тегло на новороденото спрямо спонтанните едноплодни бременности.
2. Честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането е по-висока при едноплодните бременности след IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности.
3. Факторите при IVF, които водят до повишаване на рискът от предтерминно раждане и ниско тегло при раждането са ембриотрансфер на повече от един ембрион, наличие на изчезващ близък след 8-ма гестационна седмица, бременност след КОХС и свеж ЕТ, извършване на класическо IVF оплождане и наличие на тубарен фактор за безплодие.
4. Рискът от различни форми на прееклампсия и гестационен диабет е по-висок при едноплодните IVF бременности сравнени със спонтанните.
5. Едноплодните IVF бременности крият по-висок риск от развитие на плацента превия и абрупцио на плацентата сравнени със спонтанните едноплодни бременности. Общоприетите рискови фактори за плацента превия като предишно цезарово сечение и предишни бременности играят по-слаба роля за развитието на тази патология при IVF бременните.
6. Честотата на цезарово сечение е непропорционално по-висока при IVF спрямо спонтанните едноплодни бременности. Голям дял имат относителните индикации за цезарово сечение. Кръвозагубата при тях и нуждата от кръвопреливане са по-високи, главно поради по-честите случаи с плацентарна патология.
7. Вагиналното раждане след IVF носи по-висок риск от оперативно вагинално раждане и усложнения в третия период на раждането.

8. По-лошият изход за новороденото след IVF се дължи основно на по-честите усложнения на бременността и предтерминно раждане. Далечната прогноза за новороденото не показва разлика при IVF и спонтанни едноплодни бременности.

9. SGA се среща по-често при IVF бременностите. Фактори, които водят до повишаване честотата на SGA са по-големият брой трансферирани в матката ембриони, наличието на изчезващ близък след 8-ма г.с., КОХС със свеж ЕТ и тубарен фактор за безплодие.

VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научно-теоретични

1. За първи път у нас е направено проучване сравняващо изхода на IVF и спонтанно настъпили едноплодни бременности
2. Определена е честотата на предтерминно раждане и ниско тегло при раждането при едноплодните IVF бременности
3. Оценен е рискът от пееклампсия и гестационен диабет при едноплодните бременности след IVF
4. Направен е подробен анализ на начините на родоразрешение и усложненията при различните методи за раждане при IVF едноплодните бременности
5. Оценено е състоянието на новороденото и SGA при бременностите с един плод настъпили чрез IVF

Научно-приложни приноси

6. Анализирано е влиянието на фактори свързани с IVF имащи отношение към предтерминното раждане и ниско тегло при раждането и са дадени насоки за практиката.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Славов С.**, Г. Златков, А. Николов. Плацентарна патология при едноплодна бременност след Ин витро фертилизация. Акуш. и гинекол., 2019, volume. 58, стр.3-9.
2. **Славов С.**, Г. Златков, А. Николов. Предтерминно раждане при едноплодна бременност след Ин витро фертилизация. Акуш. и гинекол., 2019, volume. 58, стр.9-15.
3. Маринов Б., Е. Пирнарева, **С. Славов**, Г. Димитров. Прогноза и поведение при жени в рискована бременност след асистирана репродукция(многоплодна бременност). , Акуш. и гинекол., 2018, volume 57, suppl.1., стр.58-63.
4. **Slavov S.**, V. Karamisheva, A. Nikolov. Influence of vanishing twin syndrome on outcome of singleton pregnancies achieved by In vitro fertilization., 2019, "Доклади на Българската академия на науките" (Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences), подпечат.

IX. УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Славов С.**, Г. Златков, А. Николов. Синдром на изчезващия близък и влиянието му върху изхода от едноплодни бременности, постигнати чрез Ин витро фертилизация. XIV Национален конгрес по акушерство и гинекология, VI национален конгрес на акушерките, Пловдив, 26-29.10.2017.
2. **Славов С.**, Г. Златков, А. Николов. Плацентарна патология при едноплодна бременност след асистирана репродукция. XXXVI национална акушерска конференция, XIV национална конференция на акушерките, комплекс,,Ривиера“, 21-24.06.2018.

3. **Славов С., Г. Златков, А. Николов.** Предтерминно раждане при едноплодна бременност след асистирана репродукция. XXXVI национална акушерска конференция, XIV национална конференция на акушерките, комплекс „Ривиера“, 21-24.06.2018.
4. **Славов С., А. Николов.** Цезарово сечение при едноплодна бременност след IVF. XXXVII национална акушерска конференция, XV национална конференция на акушерките, комплекс „Ривиера“, 20-23.06.2019.

Х. КНИГОПИС

1. Димитров А. Съвременни проблеми на абдоминалното родоразрешение, 2003, дисертационен труд, 95.
2. Димитров А. Съвременни проблеми на абдоминалното родоразрешение, 2003, дисертационен труд, 154-155.
3. Карамешева В. Оценка на риска и поведение при предтерминно раждане, 2016, дисертационен труд, 75-76.
4. Карамешева В. Оценка на риска и поведение при предтерминно раждане, 2016, дисертационен труд, 70-76.
5. Adamson GD ,Baker VL. Subfertility: causes, treatment and outcome. Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol, 2003, 17, 169-185.
6. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal Risks Associated with Assisted Reproductive Technology., September 2016, Number 671.
7. Allen VM, Halifax NS, Wilson RD et al., Pregnancy Outcomes After Assisted Reproductive Technology., 2006, Joint SOGC-CFAS Guideline, Number 173.
8. Allen C, Bowdin S, Harrison F et al. Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study. Ir. J Med Sci, 2008, 177:233-241.
9. Andersen AN, Nygren KG, Gianaroli L et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. Human reproduction, 2006, Vol 21, No7 pp.1680-1697.
10. Apantaku O, Chandrasekaran I, Bentick B. Obstetric outcome of singleton pregnancies achieved with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: Experience from a district general hospital., Journal of Obstetrics and Gynaecology, May 2008, 28(4):398-402
11. ASRM Practice committee. Elective single-embryo transfer. Fertil Steril, 2012, 97:835-42
12. ASRM. Effect of the mode of assisted reproductive technology conception on obstetric outcomes for survivors of the vanishing twin syndrome. Fertil Steril, 2006, 86:247-9.
13. Baker VL, Luke B, Brown M et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of

the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting system. *Fertil and Steril*, 2010, vol 94, No4.

14. Ban Frangez H, S.Korosec, I.Verdenik et al., Preterm delivery risk factors in singletons born after in vitro fertilization procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2014;176:183-6.
15. Basso O, Baird D. Infertility and preterm delivery, birthweight, and Cesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Human Reproduction*, 2003, Vol.18, No11 pp.2478-2484.
16. Basso O, Wienberg CR, Baird DD et al.. Subfecundity as a Correlate of Preeclampsia: A study within the Danish National Birth Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 2003, vol.157, No3.
17. Beck S, Wojdyla D, Say L et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.*, 2010, 88:31-38.
18. Belanoff C, Declercq E, Diop H et al. Severe Maternal Morbidity and the Use of Assisted Reproductive Technology in Massachusetts. *Obstet Gynecol*, 2016 March, 127(3):527-534.
19. Belva F, Henriët S, Van den Abbeel et al., Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles., *Human Reproduction*, 2008, vol.23, number10, pp.2227-2238.
20. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T et al. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study, *Lancet*, 1999, 354:1579–85.
21. Buck GM, Msall ME, Schisterman EF et al. Extreme prematurity and school outcomes. *Pediatric and perinatal epidemiology*, 2000, 14:324-331.
22. Bonduelle M., Liebaers I. Deketelaere V. et al., Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999), *Human Reproduction*, 2002, vol.17, number 3, pp.671-694.
23. Calhaz-Jorge C, Geyter C, Kupka MS et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE, *Hum Reprod*, 2016, vol.0, No0, pp. 1-15.

24. Camarano L, Alkon A, Nachtigall RD et al. Preterm delivery and low birth weight in singleton pregnancies conceived by women with and without a history of infertility, *Environment and epidemiology*, September 2012, vol.98, No3.
25. Carrasco B., Boada M, Rodriguez I. et al., Does culture medium influence offspring birth weight?, *Fertil Steril.*, 2013, 100(5):1283-8.
26. Caserta D., Marci R., Tatone C. et al. IVF pregnancies: neonatal outcomes after the new Italian law on assisted reproduction technology (law 40/2004). *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87:935-939.
27. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51:43-53.
28. Chen X-K, Wen SW, Bottomley J et al. In Vitro Fertilisation is Associated with an increased Risk for Preeclampsia, Hypertension in pregnancy, 2009, 28:1-12.
29. Child TJ, Henderson AM, Tan SL. The desire for multiple pregnancy in male and female infertility patients, *Hum Reproduction*, 2004 Mar, 19(3):558-561.
30. Chung K, Coutifaris C, Chalian R et al. Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 2006, 86, 1634-1641.
31. Cooper AR, O'Neill KE, Allsworth JE et al. Smaller fetal size in singletons after infertility therapies: the influence of technology and the underlying infertility. *Assisted Reproduction*, November 2011, Vol.96, No5.
32. D'Angelo DV, Whitehead N, Helms K et al. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation induction, or no treatment. *Assisted reproduction*, 2011, vol.96.
33. Dayan N, Pilote L, Opatrny L et al. Combined Impact of High Body Mass Index and In Vitro Fertilisation on Preeclampsia Risk: A Hospital-Based Cohort Study. *Obesity*, January 2015, vol.23, No1.
34. De Geyter Ch, Calhaz-Jorge C, Kupka MS et al. ART in Europe 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), *Human Reproduction*, 2018, Volume 33, Issue 9, Pages 1586–1601.

35. De Sutter P, Valdeman L, Kok P et al. Comparison of outcome of pregnancy after intra-uterine insemination (IUI) and IVF, *Human Reproduction*, 2005, Vol.20, No6, pp.1642-1646.
36. De Sutter P, Delbaere I, Gerris J. Birthweight of singletons after assisted reproduction is higher after single- than after double-embryo transfer. *Human Reproduction*, 2006, Vol.21, Number 10, pp.2633-2637.
37. Declercq E, Luke B, Belanoff C et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART), *Fertil. Steril.*, 2015 Apr, 103(4):888-95.
38. Dhont M, Neubourg F, Van Der Elst J et al. Perinatal Outcome of Pregnancies After Assisted Reproduction: A Case-Control Study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 1997, vol.14, No10.
39. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: Incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, vol.186, No1.
40. Draper E, Kurinczuk JJ, Abrams KR et al. Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis. *The Lancet*, 1999, vol.353, May 22.
41. Epelboin S, Devouche E, Pejoan H et al. Perinatal outcome of 2140 singletons born from transfer of frozen-thawed embryos(FET) conceived by assisted reproductive technology(ART): a French control study 1998-2008. *Fertil. and Steril.*, 2010, vol.94, issues 4, Supplement, page s241.
42. Esh-Broder E, Ariel I, Abas-Bashir N et al. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG*, 2011 Aug, 118(9):1084-9.
43. ESHRE guidelines, consensus documents and recommendations, 2014.
44. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S et al. Multivariate analysis of risk factor for pre-eclampsia. *JAMA*, 1991, 266:237-241.
45. Eskild A, Monkerud L, Tanbo T. Birthweight and placental weight; do changes in culture media used for IVF matter? Comparisons with spontaneous pregnancies in the corresponding time periods.; *Hum Reprod.*, 2013, 28(12):3207-14.

46. Farhi A, Reichman B, Boyko V et al. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction. *Reproductive BioMedicine*, Online, 2013, 26:454-461.
47. Farhi J, Haroush AB, Andrawus N et al. High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reproductive BioMedicine Online*, 2010, 21:331-337.
48. Fechner AJ, Brown KR, Onwubalili N et al. Effect of single embryo transfer on the risk of preterm birth associated with in vitro fertilization. *J Assist Reprod. Genet*, 2015, 32:221-224.
49. Ferraretti AP, Goossens V, Mouzon J et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE, *Human Reproduction*, 2012, Vol.27, No9, pp.2571-2584.
50. Franz MB, Husslein PW. Obstetrical management of the older gravida, *Womens Health*, May 2010, 6(3):463-8.
51. Fujii M, Matsuoka R, Bergel E et al. Perinatal risk in singleton pregnancies after in vitro fertilization, *Fertil Steril*, 2010, Nov, 94(6):2013-7.
52. Geller EJ, Wu JM, Jannelli ML et al. Maternal outcomes associated with planned vaginal versus planned primary cesarean delivery, *Am J Perinatol.*, 2010 Oct, 27(9):675-83.
53. Gillet E, Martens E, Martens G et al. Prelabour caesarean section following IVF/ICSI in older-term nulliparous women: too precious to push?, *Journal of pregnancy*, 2011, 5 pages.
54. Ginstrom E, Bergh C, Khatibi A et al. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214:378.e1-10.
55. Guzick DS, Swan S. The decline of infertility: apparent or real? *Fertility and Sterility*, 2006, 86:524-526.
56. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J. Impact of maternal age on obstetric outcome, *Obstet Gynecol*, 2005 May, 105:983-90.
57. Grady R, Alavi N, Vale R et al. Elective single embryo transfer and preinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril*, 2012 Feb, 7(2):324-31.

58. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2007, 21-1:67-81.
59. Hartikainen AL, Aliharmi A, Rantakallio PT. A cohort study of epidemiological associations and outcomes of pregnancies with hypertensive disorders, *Hypertens Pregnancy*, 1998, 17:31-41.
60. Hayashi M, Nakai A, Satoh S et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril*, 2012 Oct, 98(4):922-8.
61. Healy DL, Breheny S, Halliday J et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia, *Human Reproduction*, 2010, Vol.25, No I, pp. 265-274.
62. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception:a systematic review of controlled studies, *BMJ*, 2004 Jan 31, 328(7434):261.
63. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O et al. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study, *Fertil Steril*, 2011 Mar., 1;95(3):959-63.
64. Hille ET, den Ouden AL, Saigal S. et al. Behavioural problems in children who weigh 1000 g. or less at birth in four countries, *Lancet*, 2001, 357,1641-1643.
65. Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ et al. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study, *Fertil Steril.*, 2013,99:168–73.
66. Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Human reproduction* ,2002, Vol.17, No7, pp.1755-1761.
67. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A. Impact of frozen-Thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan, *Fertility and sterility*, 2013, vol.101(1),128-33.

68. Ishihara O, Adamson GD, Dyer S et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies: world report on assisted reproductive technologies, 2007, *Fertil Steril.*, 2015, 103(2):402-413.
69. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis, *Obstet Gynecol.*, 2004 Mar, 103(3):551-63.
70. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*, 2004 Oct.,104(4):727-33.
71. Jaques AM, Amor DJ, Baker H.W.G. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility*, 2010, Vol.94, Issue 7, pp. – 2674-2679.
72. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: Pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta*, 2012, vol.33, 244-251.
73. Jeeve YB, Potdar N, Opoku A et al. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2016, 123:1471–1480.
74. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG et al. In vitro fertilization in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG*, Nov.2005, Vol 112, pp.1529-1535.
75. Karla SK, Ratcliffe SJ, Coutifaris C et al. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.*, 2011, 118(4):863-71.
76. Kato O, Kawasaki N, Bodri D et al. Neonatal outcome and birth defects in 6623 singletons born following minimal ovarian stimulation and vitrified versus fresh single embryo transfer, *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*, 2012, 161:46-50.
77. Kawwass JF, Crawford S, Kissin D.M. et al., Tubal factor infertility and perinatal risk after assisted reproductive technology, *Obstet Gynecol*, 2013, 121(6):1263-1271.
78. Kissin DM, Kulkarni AD, Kushnir VA et al. Number of embryos transferred after in vitro fertilization and good perinatal outcome, *Obstet Gynecol.*, 2004 Feb, 123(2 Pt 1):239-47.

79. Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Human Reproduction*, 2006, Vo.21, No1 pp.210-216.
80. Klemetti R, Gissler M. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s., *Human Reproduction*, 2002, vol17, No8, 2192-2198.
81. Klemetti R, Sevon T, Gissler M et al. Health of children born after ovulation induction *Fertility and sterility*, Mar.1 2010, vol.93, No4, pp. 1157-1168.
82. Korosec S, Frangez HB, Verdenik I et al. Singleton pregnancy outcomes after in vitro fertilization with fresh or frozen-thawed embryo transfer and incidence of placenta praevia. *BioMed Research international*, 2014:431797.
83. Koudstaal J, Braat DDM, Bruinse HW et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Human Reproduction*, 2000, vol.15, No8 pp. 1819-1825.
84. Lao TT, Ho LF, Chan BC et al. Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2006 Apr, 29(4):948-9.
85. La Sala GB, Nucera GN, Gallinelli A. et al. Spontaneous embryonic loss following in vitro fertilization: Incidence and effect on outcomes., *AJOG*, 2004,191:741-6.
86. Ledger WL, Anumba D, Marlow N et al. The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *Fertility and assisted reproduction*, 2005, vol.113, 21-25.
87. Lems W, Hopkins B, Samson JF. Mental and motor development in preterm infants:the issue of corrected age. *Early Human Development*, 1993, 34:113-123.
88. Lialios G, Kaponis A, Adonakis G. Maternal age as an independent risk factor for cesarean delivery, *Intern. J Gynecol and Obstet.*, 1999, 67:187-188.
89. Liang X, Zeng H, Yang X et al. Pregnancy outcome after IVF in polycystic ovary syndrome, endometriosis, tubal factor - associated and ICSI in male factor infertility., 2007, *Fertil. Steril.*, vol.88, suppl.1.
90. Litzky JF, Boulet SL, Esfandiari N et al. Effect of Frozen/Thawed Embryo Transfer on Birthweight, Macrosomia and Low Birthweight Rates in US Singleton Infants, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, 327, 22-9.

91. Liu L, Johnson HL, Cousens S. Global, regional, and national causes of child mortality:an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*, 2012, 379:2151-61.
92. Ludwig M. Are adverse outcomes associated with assisted reproduction related to the technology or couple's subfertility? *Nature Reviews Urology*, 2009, 6:8-9.
93. Luke B, Brown MB, Grainger DA et al. The effect of early fetal losses on singleton assisted-conception pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*, 2009, Vol. 91, No6, pp. 2578-2585.
94. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril.*, 2016, vol.106(7), 1703-1708.
95. Maheshwari A, Kalampokas T, Davidson J et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of blastocyst-stage versus cleavage-stage embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 2013, Vol.100(6), 1615-1621.
96. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis., *Fertility and Sterility*, 2012, vol.98(2), 368-377.
97. Maman E, Lunenfeld E, Levy A et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertility and Sterility*, 1998(70), No2, 240-245.
98. Marino J, Moore VM, Willson K et al. Perinatal Outcomes by Mode of Assisted Conception and Sub-Fertility in an Australian Data Linkage Cohort. *PLOS One*, Jan.2014, Vol.9, Issue 1, e80398.
99. Marshall NE, Fu R, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.*, 2011 Sep.,205(3), 262.e1-8.

100. Martin A, Mansour M, Kissin D et al. Trends in severe maternal morbidity after assisted reproductive technology in the United States,2008-2012. *Obst&Gynecol.*, Jan. 2016, Vol.127, Issue 1, pp. 59-66.
101. Mascarenhas M, Flaxman SR, Boerma T et al. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLOS medicine*, Dec.2012, Vol.9, Issue 12, e1001356.
102. Maas K, Galkina E, Thornton K. No change in live birthweight of IVF singleton deliveries over an 18-year period despite significant clinical and laboratory changes., *Human reproduction*, 2016, vol.0, 1-10.
103. Matsuda Y, Hayashi K, Shiozaki A et al. Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa: Case-cohort study, *The Journal of Obst. And Gynaecol. Research*, 2011, vol.37, No6, pp. 538-546.
104. McDonald S., Han Z, Mulla S et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: A systematic review and meta-analyses. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*, 2009, 146:138-148.
105. Mcelrath T, Wise PH. Fertility therapy and the risk of very low birth weight. *Obstetrics and Gynecology*, 1997, vol.90, No4, part.1.
106. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick LH et al. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis, *Fertility and Sterility*, 2004, Vol.82, No6, 1514-1520
107. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C et al., Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta- analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ*. 2010, 341:c6945.
108. Messerlian C, Platt RW, Tan SL et al. Low-technology assisted reproduction and the risk of preterm birth in a hospital-based cohort. *Fertility and Sterility*, 2014, vol.103, No1, 81-88.
109. Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 2013, Vol.28, No1, pp. 125-137.
110. Minkoff HL, Berkowitz R. The myth of the Precious Baby, *Obstetrics&Gynecology*, 2005, 106(3), 607-609.

111. Mitchell A. Infertility treatment- more risks and challenges. *N Eng J Med*, 2002, Vol.346, No10, 769-770.
112. Morken NH. Preterm delivery in IVF versus ICSI singleton pregnancies: a national population –based cohort., *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011, 154:62-66.
113. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on antenatal care for uncomplicated pregnancies (CG62), 2008.
114. Nelson S, Lawlor D. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilization: A prospective study of 144018 treatment cycles, *PLOS Medicine*, Jan 2011, vol.8, issue 1, e1000386.
115. Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E et al. The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies, *Human Reproduction*, 2006, Vol.21, No4, pp. 1041-1046.
116. Neumann K, Cirkel C, Rody A et al. Do ART patients face higher C-section rates during their stage of delivery? A German monocenter experience, *Arch of Gynecology and Obstetrics*, 2016, 295(2), 481-485.
117. Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H et al. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination, *Human Reproduction*, 1999, vol.14, No8, pp. 2110-2115.
118. OECD at 50 – Health at a glance 2011: OECD indicators
119. Olivennes F, Rufat P, Andre A et al. Pregnancy: The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod.*, 1993, 8:1297-1300.
120. Ombelet W, Cadron I, Gerris J et al. Obstetric and perinatal outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin births: a comparative analysis., *RBM Online*, 2005, vol.11, number 1, 76-85.
121. Opdahl. S, Henningsen A, Tiitinen A et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group, *Human Reproduction*, 2015, vol.30(7), 1724-1731.
122. Office for National Statistics. Live births by characteristics of mother. England and Wales 2010.

123. O'Shea TM, Klinepeter KL, Dillard RG Prenatal events and the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants. *American Journal of Epidemiology*, 1998, 147, 362-369.
124. Palermo G.D, Neri QV, Rosenwaks Z. Safety of intracytoplasmic sperm injection., *Meth Mol Biol*, 2014, 1154, 549-62.
125. Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T et al. Genetic and epigenetic characteristics of ICSI children, *Reprod Biomed Online*, 2008; 17(6), 820-33.
126. Pandey S., Shetty A, Hamilton M et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, 2012, Vol.18, No5, pp.485-503.
127. Pandian Z., Bhattacharya S., Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review, *Human Reproduction*, 2001, Vol.16, No12 pp. 2593-2597.
128. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection: summary of a Cochrane review, *Fertility and sterility*, 2014, vol.102(2), 345-347.
129. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P. Pregnancy in the sixth decade of life. Obstetric outcomes in women of advanced reproductive age, *JAMA*, 2002, 288, 2320-2323.
130. Perri T, Chen R, Yoeli R et al. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2001, vol.18, No5, 245-249.
131. Pelinck MJ, Keizer MH, Hoek A et al. Perinatal outcome in singletons after modified natural cycle IVF and standart IVF with ovarian stimulation., *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*, 2010, 148, 56-61.
132. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo-transfer: the Finnish cohort study 1995-2006, *Human Reproduction*, 2010, vol.25, number 4, pp.914-923.
133. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, 2013, vol.19, No2, pp. 87-104.

134. Pinborg A, Lidegaard O, Freiesleben N et al. Vanishing twins: a predictor of small-for-gestational age in IVF singletons. *Human Reproduction*, 2007, Vol.22, No10, pp.2707-2714.
135. Pinborg A, Lidegaard O, Freiesleben N et al. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Human Reproduction*, 2005, Vol.20, No10, pp.2821-2829.
136. Poikkeus P, Gissler M, Unkila-Kallio L et al. Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer. *Human Reproduction*, 2007, Vol.22, No4, pp.1073-1079.
137. Polomba S, Homburg R, Santagni S et al. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2016, 14, 76.
138. Qin J, Liu X, Sheng H et al. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies, *Fertil Steril.*, 2016, 105, 73-85.
139. Rahu K, Allvee K, Karro H. Singleton pregnancies after in vitro fertilization in Estonia: a register-based study of complications and adverse outcomes in relation to the maternal socio-demographic background, *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2019, 19(51), 1-9.
140. Raisanen S, Rendell K, Nielsen HS et al. Socioeconomic status affecting the prevalence, but not the perinatal outcomes, of in vitro fertilization pregnancies. *Hum Reprod.*, 2013, 28(11), 3118-25
141. Raatikainen K, Kuivasaari-Pirinen P, Hippelainen M et al. Comparison of the pregnancy outcomes of subfertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancies, *Human Reproduction*, 2012, Vol.0, No0, pp. 1-8.
142. Reubinoff BE, Samueloff A, Ben-Haim M et al. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study, *Fertility and Sterility*, 1997, 67, 1077-1083.
143. Roberts JM, Pearson G, Cutler J et al. Summary of the NHLBI Working group on research on hypertension during pregnancy, *Hypertension*, 2003, 41(3), 437-45.

144. Rombauts L, Motteram C, Berkowitz E et al. Risk of placenta praevia is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 4537 singleton assisted reproduction technology births, *Human Reproduction*, 2014, Vol.29, No12, pp.2787-2793.
145. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A et al. Assisted fertilization and breech delivery: risks and obstetric management. *Human Reproduction*, 2009, Vol.24, No12, pp.3205-3210.
146. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A et al. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI: a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother, *Human Reproduction*, 2006, Vo.21, No9, pp. 2353-2358.
147. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A et al. Effect of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilization: a population-based cohort study, *Lancet*, 2008, 372, 737-43.
148. Saigal S. Follow-up of very low birthweight babies to adolescence, *Sein Neonatol*, 2000, 5, 107-118.
149. Salha O, Sharma V, Dada T et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy, *Human Reproduction*, 1999, vol14, №9, 2268-2273.
150. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A et al. Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer, *Human reproduction*, 2011, Vol.26, No2, pp.442-450.
151. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A et al. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF, *Human Reproduction*, 2011, Vol.26, No10, pp. 2878-2886.
152. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A et al. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos, *Hum Reprod.*, 2012, 27(5), 1343-50.
153. Schieve L, Ferre C, Peterson H et al. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstetrics&Gynecology*, Jun 2004, Vol.103, issue 6, pp.1144-1153.
154. Schieve L, Cohen B, Nannini A et al. A Population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts, *Matern Child Health J.*, 2007, 11, 517-525.

155. Schieve L, Meikle S, Ferre C et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology, *N Engl J Med*, 2002, Vol.346, No10, 731-737.
156. Seggers J, Pontesilli M, Revelli A et al. Effect of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings, *Fertility and Sterility*, 2016, Vol.105, No3, 590-598.
157. Serour G, Aboulghar M, Mansour R et al. Complications of medically assisted conception in 3500 cycles, *Fertility and Sterility*, 1998, Vol.70, No4, 638-642.
158. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M et al. Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study, *Fertil Steril.*, 2008, 90, 310-14.
159. Shih W, Rushford DD, Bourne H et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggest an adverse effect of oocyte collection, *Human Reproduction*, 2008, vol.23, number 7, pp.1644-1653.
160. Sheiner E, Vardi-Shoham I, Hershkovitz R et al. Infertility treatment is an independent risk for cesarean section among nulliparous women aged 40 and above. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, Vol.185, No4, 888-892.
161. Shevell T, Malone F, Vidaver J et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstetrics&Gynecology*, 2005, Vol.106, No5, Part1, 1039-1045.
162. Shufaro Y, Oron S, Sapir O et al. IVF is an independent risk factor for third stage of labor complications following successful vaginal deliveries, *ESHRE*, 2017, Geneva.
163. Silberstein T, Levy A, Herlev A et al. Perinatal outcome of pregnancies following in vitro fertilization and ovulation induction, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014 Sep, 27(13), 1316-9.
164. Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Summary Report, 2012
165. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologyc endocrinology and infertility* (7-th ed.), 2005, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins.

166. Stern JE, Liu C, Cabral HJ et al. Factors associated with increased odds of cesarean delivery in ART pregnancies, *Fertility and Sterility*, 2018, vol.110(3), 429-435.
167. Stojnic J, Radunovic N, Jeremic K et al. Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization, *Clin Exp Obstet Gynecol.*, 2013, 40(2), 277-83.
168. Stuebe A, Genc M, Mcelrath T. Tubal factor infertility is associated with an increased risk of preterm birth compared with male factor infertility, 2006, *AJOG*, 75.
169. Sullivan E, Chapman M, Wang YA et al. Population-based study of cesarean section after in vitro fertilization in Australia, *BIRTH*, 2010, 37(3), 184-191.
170. Sun M, Walker MC, Cao HL et al. Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes, *Obstetrics&Gynecology*, 2009, Vol.114, No4, 818-824.
171. Sunkara S, LaMarca A, Polyzos N et al. Live birth and perinatal outcomes following stimulated and unstimulated IVF: analysis of over two decades of a nationwide data, *Human Reproduction*, 2016, 31(10), 2261-7
172. Sunkara SK, Seed P, Khalaf Y. Perinatal outcomes following stimulated versus natural cycle IVF: analysis of 90980 singleton live births following stimulated and unstimulated IVF, 31-st annual meeting of ESHRE, Vol.30.
173. Suzuki S, Miyake H. Obstetric outcomes in nulliparous women aged 35 and over with singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization, *Arch Gynecol Obstet*, 2008, 277, 225-227.
174. Tabs D, Vejnocić T, Radunović N. Pre-eclampsia and eclampsia in parturients from the in vitro fertilization program, *Med Pregl*, 2004, 57, 7-12.
175. Tanbo T, Dale PO, Lunde O et al. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction, *Obstet Gynecol*, 1995, 86, 188-192.
176. Takemura Y, Osuga Y, Fujimoto A et al. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy, *Gynecological Endocrinology*, 2013, 29(2), 113-115.

177. Tan SL, Doyle P, Campbell S et al. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1992, 167, 778-784.
178. Tandberg A, Klungsoyr K, Romundstad LB et al. Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits, *BJOG*, 2014, 915-922
179. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H et al. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review, *Journal of Human Hypertension*, 2013, 27, 148-157.
180. Thomson F, Shanbhag S, Templeton A et al. Obstetric outcome in women with subfertility, *BJOG*, May 2005, Vol.112, pp.632-637.
181. Thurin A, Hausken J, Hillensjo T et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization, *N Engl J Med*, 2004, 351, 2392-2402.
182. Tomic V, Tomic J. Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over, *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284, 1411-1416.
183. Toshimitsu M, Nagamatsu T, Nagasaka T et al. Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception induced by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older, *Fertility and Sterility*, 2004, Vol.102, No4,1065-1070.
184. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Manau D et al. Differential effect of mode of conception and infertility treatment on fetal growth and prematurity, *The J of Maternal-Fetal&Neonatal Medicine*, 2016, vol.29(23), 3879-3884.
185. Van Heesch M, Evers J, Dumoulin J et al. A comparison of perinatal outcomes in singletons and multiples born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection stratified for neonatal risk criteria, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2014, 93, 277-286.
186. Vannuccini S, Ferrata C, Parelli F et al. Peripartum and postpartum outcomes in uncomplicated term pregnancy following ART: a retrospective cohort study from two Italian obstetric units, *Human reproduction*, 2018, 1-8.
187. Veleva Z, Karinen P, Tomas C et al. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Human Reproduction*, 2009, Vol.24, No7, pp.1632-1639.

188. Verlaenen H, Cammu H, Derde MP. Singleton pregnancy after in-vitro fertilization: expectations and outcome, *Obstetrics and Gynecology*, 1995, 86, 906-910.
189. Vilchez G, Dai J, Hoyos LR et al. Optimal delivery mode in singleton pregnancies conceived after infertility treatment: is the “precious baby” effect justified? *American journal of Obstetrics&Gynecology*, 2016, suppl., 445-446.
190. Walther FJ, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP. Looking back in time:outcome of a national cohort of very preterm infants born in The Netherlands in 1983, *Early Human Development*, 2000, 59, 175-191.
191. Wang YA, Sullivan E, Healy D et al. Perinatal outcomes after assisted reproductive technology treatment in Australia and New Zealand: single versus double embryo transfer, *MJA*, 2009, Vol.190, No5, 234-237.
192. Wang JX, Clark AM, Kirby CA et al. The obstetric outcome of singleton pregnancies following in-vitro fertilization/gamete intra-fallopian transfer, *Human Reproduction*, 1994, 9, 141-146.
193. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth, *Human Reproduction*, 2002, Vol.17, No4, pp.945-949.
194. Wang YA, Sullivan E, Black D et al. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000, *Fertility and Sterility*, 2005, Vol.83, No6, 1650-1658.
195. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study, *BMC Pregnancy and childbirth*, 2014, 14(69).
196. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group, *Human Reproduction*, 2013, Vol.28, No9, pp. 2545-2553.
197. Williams M, Goldman M, Mittendorf R et al. Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertility and Sterility*, 1991, Vol.56, No4, 668-671.
198. Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB In vitro fertilization and preterm delivery,low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study, *Fertility and Sterility*, 2010, Vol.94, No6, 2102-2106.

199. Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. IVF and stillbirth: a prospective follow-up study, *Human Reproduction*, 2010, Vol.25, No5, pp. 1312-1316.
200. Xiong X, Dickey R, Pridjian G et al. Maternal age and preterm births in singleton and twin pregnancies conceived by in vitro fertilization in the United States, *Paediatric and perinatal Epidemiology*, 2015, 29, 22-30.
201. Xu X, Wang YA, Li Z et al. Risk factors associated with preterm birth among singletons following assisted reproductive technology in Australia 2007-2009-a population-based retrospective study, *Pregnancy and Childbirth*, 2014, 14, 406.
202. Yanaihara A, Ohgi S, Motomura K et al. In vitro fertilization pregnancy is one of the risk factor for atonic bleeding in problem-free pregnancy, *Journal of pregnancy and child health*, 2017, Vol.4, issue1, 1000308.
203. Yang X, Li Y, Zhang W. Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China, *Fertil Steril.*, 2014, 101(2), 385-91.
204. Zhao J, Xu B, Zhang Q et al. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis, *Reproductive biology and Endocrinology*, 2016, 14(51).
205. Zadori J, Kozinszky Z, Orvos H et al. Dilemma of increased obstetric risk in pregnancies following IVF-ET, *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2003, Vol.20, No6, 216-221.
206. Zeyneloglu H, Arici A, Olive D. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy fates after in vitro fertilization-embryo transfer, *Fertility and sterility*, 1998, vol.70, No3, 492-499.
207. Zhu J, Obel C, Bech B et al. Infertility, infertility treatment and fetal growth restriction, *Obstet Gynecol*, Dec 2007, Vol.110, No6, 1326-1334.
208. Zhu J, Basso O, Obel C et al. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort, *BMJ*, 2006, 333(7570),