

Северо-Западный институт андрологии, Санкт-Петербург

Состояние здоровья детей и особенности течения беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одним из вариантов воспроизводства населения. По данным Европейской ассоциации репродуктологов, в Европе на сегодняшний день проводится более 290 000 циклов ВРТ в год, в США — более 110 000, в России — около 10 000 в год. Количество живорождённых детей в соотношении с количеством перенесенных эмбрионов (эффективность ВРТ) в Европе не превышает, в среднем, 25,5 % [1, 2] и зависит от многих факторов, в том числе и от возраста беременной женщины. Так, в возрасте от 23 до 35 лет эффективность ВРТ составляет около 20 %, от 36 до 38 лет — 15 %, в возрасте 39 лет — 10 % и старше 40 лет — около 6 %. Беременность, наступившая в результате ВРТ, относится к группе высокого риска, а сами методы можно назвать «методами отчаяния». Необходимо задуматься над тем, что большинство причин, вынуждающих проводить ВРТ, остаются и нередко в последующем мешают нормальному развитию беременности после ВРТ. Не исключено появление у детей после рождения в будущем разных соматических и психических нарушений. Поэтому искусственная беременность, на наш взгляд, не дает здорового поколения. Подтверждением сказанного выше является крайне низкая ее эффективность, а отсюда — неоправданные затраты со стороны государства. Кроме того, указанная доля оплодотворений характеризует не самые здоровые семьи, от которых часто (уже по официальным данным) рождаются больные дети. Главный педиатр РФ академик РАМН А. А. Баранов, выступая в Государственной Думе и на слушаниях в Общественной палате, сообщил о том, что у 75 % детей, рождённых в результате ВРТ, имеются те или иные отклонения в состоянии здоровья. Это намного больше, чем у детей, рождённых без применения ВРТ. Эти факты подтверждены многими зарубежными и отечественными исследованиями.

Так, М. Hansen и соавт. [3] проанализировали данные трех реестров в Австралии за период с 1993 по 1997 г. о рождении детей после использования ВРТ, а также о главных врождённых дефектах. Была оцене-

на распространённость дефектов, диагностированных у детей до одного года после естественного зачатия и после внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ВЦИС) или экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). У 26 из 301 младенца, появившихся с помощью ВЦИС (8,6 %), и у 75 из 837 младенцев после ЭКО (9,0 %) были выявлены значимые врожденные аномалии, а после естественного зачатия — только у 168 из 4000 детей (4,2 %). Таким образом, дети после ВЦИС или ЭКО подвержены вдвое более высокому риску появления на свет со значительными врожденными аномалиями, а также хромосомными и скелетно-мышечными дефектами, чем дети, рожденные после естественного зачатия.

Исследование С. Patrat и соавт. [4] было направлено на выявление патологии в течение беременности во время роста и развития детей, рожденных после субзональной инъекции сперматозоида (СЗИС). СЗИС является одной из первых методик микроманипуляции, эффективных при мужском бесплодии при неудачных попытках ЭКО. Авторы ретроспективно оценили развитие эмбрионов, полученных в пробирке с помощью СЗИС, а также течение беременности, родов, уровень врожденных аномалий и последующее развитие детей. Они подтвердили большую частоту невынашивания после ЭКО, чем после естественного зачатия. Частота врожденных пороков развития среди новорожденных составила 4,2 %, что было выше, чем в популяции или после обычного ЭКО и ВЦИС, где эти показатели были в диапазоне от 1,2 до 3,7 %. Таким образом, было доказано более частое, чем после естественного зачатия, появление врождённых дефектов (в том числе и ЦНС) после СЗИС.

U.-В. Wennerholm и соавт. [5] опубликовали результаты определения частоты врожденных аномалий у детей, рождённых после ВЦИС, выполненных в Швеции. Было обследовано 1139 младенцев, из которых 736 родились по одному, 200 пар близнецов и одна тройня. Общее число младенцев с выявленными врожденными аномалиями составило 87 (7,6 %). Было сделано предположение, что высокий уровень врож-

денных аномалий, скорее всего, является результатом большого количества многоплодных беременностей после ВЦИС.

Н. В. Westergaard и соавт. [6] сообщили данные об ЭКО в Дании за период с 1994 по 1995 г. Были оценены результаты ВРТ в сравнении с контрольной группой с учётом возраста беременных женщин, фертильности и наличия доношенной беременности. В результате 1756 родов появилось 2245 детей (близнецы составили 24,3 %, тройни — 1,8 %). Количество преждевременных родов в ЭКО-группе составило 23,8 % случаев, причём при родах одним ребёнком количество преждевременных родов составило 7,3 %, близнецами — 41,2 % и тройней — 93,5 %. Дети с весом < 2500 г родились в 23,6 % случаев, причём маловесные дети при родах одним ребёнком — в 7,0 % случаев, близнецами — в 42,2 % и тройней — в 87,1 %. Перинатальная смертность составила 21,8 % (в контрольной группе — 17,4 %). В 13,2 % всех клинических беременностей и 15,4 % беременностей, которые закончились родами, была проведена пренатальная генетическая экспертиза. Среди всех случаев в 3,5 % были выявлены дефекты кариотипа. В общей сложности 210 детей (4,7 %), задействованных в исследовании, имели врожденные пороки развития (популяционный уровень врожденных пороков 2,8 %).

Неонатальные последствия и врождённые аномалии у детей, рождённых после оплодотворения в «пробирке», приведены в статье S. Koivurova и соавт. [7]. Чтобы оценить неонатальные последствия и преобладающие врождённые аномалии у детей, рождённых после ЭКО (в Финляндии), было выполнено контрольное исследование. 304 ЭКО-ребёнка, рождённых в 1990–1995 г., сравнивали с контрольной группой (569 детей), сформированной по принципу случайной выборки из Финского медицинского реестра рождения (FMBR). Они были согласованы по полу, году рождения, области проживания, материнскому возрасту и социальному уровню. Кроме того, у ЭКО-двойни ($n=103$) проводили сравнительный анализ с двойнями из контрольной группы ($n=103$). ЭКО-детей, рождённых по одному ($n=153$), сравнивали с детьми в контрольной группе ($n=287$). В группе детей после ЭКО, по сравнению с контрольной группой, частота преждевременных родов с крайне низким весом (< 1500 г) оказалась выше в 6 и 10 раз при преждевременных родах с появлением детей с низким весом (1500–2500 г). Неонатальная заболеваемость была в 2 раза выше, чем заболеваемость в контрольной группе. В связи с этим, частота госпитализаций в отделения интенсивной терапии также увеличилась. Кроме того, у ЭКО-детей в 4 раза оказалась выше распространённость врождённых пороков сердца (преимущественно дефектов межжелудочковой перегородки).

J. J. Kujala [8] обнаружила увеличение случаев муковисцидоза у новорожденных из-за повышения

вероятности хромосомных аномалий после ВЦИС. Кроме того, часто имело место двустороннее отсутствие *vasa deferens* и микроделеция Y-хромосомы. Эта патология в дальнейшем проявляется у юношей азооспермией и олигозооспермией. Не исключается отрицательное воздействие ВЦИС на фиксированные гены, участвующие в исправлении ошибок при репликации ДНК. Авторы также констатируют большое количество случаев появления новорожденных с низким весом после ВЦИС.

Первые исследования, проведенные в нашей стране в начале 1990-х гг. В. О. Бахтиаровой [9], показали, что наиболее часто встречающимися расстройствами у данной группы детей являются задержка внутриутробного развития (29,3 % случаев), асфиксия при рождении (90,5 %), неврологические изменения (53,6 %).

В. О. Атласов и соавт. [10] показали, что состояние здоровья новорожденных после ЭКО отличается от общепопуляционных показателей. Так, при рождении наблюдаются недоношенность в 24,6 %, малый вес (менее 1500 г) — в 6,2 %, легкая асфиксия — в 4,3 %. Заболеваемость, обусловленная, в основном, задержкой внутриутробного развития, синдромом дыхательных расстройств, постгипоксическими состояниями, патологической гипербилирубинемией и врожденными пороками развития, более чем в 4 раза превышает общую заболеваемость детей, зачатых в естественном цикле. При этом, в качестве особенностей течения беременности и родов после ЭКО авторы отмечают возраст женщин 31–35 лет, многоплодие (двойня) после ЭКО (в 31,6 % случаев), осложненное течение беременности (в 96,5 %), часто угроза прерывания беременности (49,1 %) и преждевременных родов (24,56 %). Преждевременные роды возникают у 22,7 % женщин, а способом родоразрешения у 84 % пациенток является операция кесарева сечения (плановое преобладает над экстренным).

В. С. Кузнецова и соавт. [11] приводят данные об особенностях адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рождённых у женщин с бесплодием в анамнезе, после циклов ЭКО. Авторы приходят к выводу, что женщины, подвергшиеся циклам ЭКО после 30 лет, длительное время (в среднем 15 лет) страдающие бесплодием и безуспешно лечившиеся от него, чаще имеют сочетанную соматическую патологию. Подвергнувшись индукции суперовуляции, практически все они относятся к группе высокого риска развития осложнений беременности и родов, что неблагоприятно влияет на развитие плода. Дети, рожденные после ЭКО, чаще бывают недоношенными, с задержкой внутриутробного развития, морфофункциональной незрелостью, анте- и интранатальной гипоксией, перинатальным поражением ЦНС (87,5 %), с осложнением неонатальной адаптации, что ведет к развитию серьезной патологии в будущем.

По данным международных исследований, у детей, рождённых путем ЭКО, чаще всего регистрируются врожденные аномалии развития, атрибутивный риск которых достигает 2,2. Среди последних преобладают пороки развития сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем [12]. Кроме этого, отмечено появление наследственных синдромов Ангельмана, Беквита–Видемана, Ханхарта, агирии (лиссэнцефалия), гиперинсулинемической гипогликемии [13, 14]. Многие авторы отмечают психические расстройства (аутизм, умственную отсталость, нарушения поведения), неврологические нарушения (ДЦП) [15–17]. При применении репродуктивных технологий высока частота многоплодной беременности (35,7%), что сказывается на развитии детей, требующих высокотехнологичной перинатальной помощи и повторных госпитализаций [15]. Дети, зачатые путем ЭКО, требуют многолетнего наблюдения и применения разных видов скрининга для выявления врожденной патологии [15, 18–20].

В исследовании О. В. Парамей и Е. И. Сидоренко [21] установлено, что более трети обследованных детей группы ЭКО, перинатально пострадавших, имели серьезные зрительные нарушения. Среди них одна половина была обусловлена недоразвитием оболочек глаз, другая – гипоксическим поражением ЦНС и дисплазией головного мозга в проекции проводящих путей зрительного анализатора. I. Anteby и соавт. [22] также отметили более частое, по сравнению с контрольной группой, развитие глазных пороков у детей, рождённых после ЭКО.

Данные наблюдений о состоянии здоровья детей, родившихся с применением ВРТ, представлены ГУ НЦЗД РАМН (табл. 1 и 2). Специалисты Центра уверены, что благоприятный исход методов ЭКО (зачатие и вынашивание ребенка) во многом зависит не столько от технических сложностей и тщательности выполнения микрохирургических манипуляций, сколько от состояния здоровья донашивающей индуцированную беременность женщины и первичных причин бесплодия, а также от количества имплантированных эмбрионов. Однако в последние годы в России получила распространение практика ЭКО и ВЦИС при тяжёлых формах эндокринного бесплодия в семье. При этом, как правило, выполняются многочисленные попытки подсадов одновременно от 3 до 5 эмбрионов. Для сохранения такой беременности необходима массивная, безразличная для плода, гормональная терапия.

Таблица 1. Сравнительная характеристика новорожденных после ЭКО и зачатых в естественном цикле

Характеристика новорожденных	Новорожденные после ЭКО, n=65	Новорожденные, зачатые в естественном цикле, n=17120
Доношенные	75,3%	96%
Недоношенные	24,6%	4%
Двойни	31,6%	0,6%
Масса > 4000 г	8,2%	12%
Масса < 1500 г	6,2%	0,5%

Некоторые коммерческие центры репродукции выполняют у одной семейной пары до 10–20 попыток ЭКО и ВЦИС. Именно у таких женщин беременность чаще всего прерывается по медицинским показаниям досрочно (на 27–32-й неделе). Рождаются близнецы с очень низкой или экстремально низкой массой тела и тяжёлой сочетанной патологией (перинатальные поражения ЦНС, задержка внутриутробного развития, внутриутробное инфицирование, пороки развития).

В 2005–2006 гг. в отделении недоношенных детей ГУ НЦЗД РАМН был проведен анализ состояния здоровья и развития 38 младенцев, зачатых с помощью ЭКО и находившихся под наблюдением. Из этих детей лишь один родился от одноплодной беременности, 22 ребенка — дети из двойни, 15 — дети из тройни. Все дети родились недоношенными, 82% детей родились от матерей с эндокринно-иммунными формами бесплодия, 10,5% детей — с экстремально низкой массой тела. В продолжительной ИВЛ нуждались 12 детей (31,6%). Все дети имели тяжёлые проявления перинатального поражения ЦНС (церебральная ишемия II–III степени). Около 30% перенесли внутриутробную пневмонию, 10,5% имели врожденные пороки развития. Трое детей (7,9%) вследствие тяжёлой сочетанной патологии погибли в трехмесячном возрасте. Все выжившие дети на первом году отставали в физическом и психомоторном развитии. Имеется напоминание еще об одном аспекте проблемы. Педиатры считают, что естественные границы педиатрии должны охватывать период от момента зачатия ребёнка (а не рождения!) и, по крайней мере, до 18 лет, а идеально — до 21 года, когда наступает психологическая стабилизация. Эта тема сейчас активно обсуждается на европейских и всемирных конгрессах педиатров. В соответствии с этим, детские врачи обеспокоены ситуацией с так называемой редукцией эмбрионов (для более успешного вынашивания при первичной подсадке 3–5 эмбрионов далее редуцируют 1–2), при этом не только грубо нарушаются права внутриутробного плода на жизнь, но и возникает опасность травматизации других эмбрионов.

Таблица 2. Заболеваемость новорожденных по отдельным нозологическим формам

Патология	Дети после ЭКО 2001–2004 гг., %	Естественное зачатие 2001–2004 гг., %
Задержка внутриутробного развития	21,5	21
Врожденные пороки развития	30	7
Внутриутробные инфекции	31	20
Синдром дыхательных расстройств	31	14
Патологическая гипербилирубинемия	31	8
Постгипоксические состояния	62	8

По сути, происходит уничтожение многочисленных зачатых детей во имя сомнительного результата по рождению одного или двух из них. Но это обстоятельство, безусловно, скрывается от родителей.

Таким образом, широкое применение искусственного оплодотворения в дальнейшем может негативно отразиться на состоянии общего и репродуктивного здоровья рождённых детей. Нельзя забывать и о возможных осложнениях у самих женщин, которые могут возникать на момент проведения искусственного оплодотворения (истинная доля осложнений специалистами умалчивается). Женщины часто бывают недостаточно подготовлены к проведению экстракорпорального оплодотворения, что может мешать нормальному течению беременности и родов.

Существующие в настоящее время попытки преодоления демографического кризиса при помощи широкого применения ВРТ не улучшают состояние здоровья подрастающего поколения и пока еще не позволяют решать демографические проблемы.

Необходима система мер по улучшению здоровья молодых семейных пар, направленная на подготовку к естественному зачатию ребёнка, что позволит минимизировать количество циклов ВРТ и уменьшить количество осложнений, связанных с беременностью, со стороны матери и ребёнка.

Требуется тщательный отбор и подготовка семейных пар для проведения искусственных репродуктивных технологий, что позволит увеличить их результативность и сократить количество осложнений.

Литература

1. *Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению* / Под ред. В. И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 616.
2. *Гинекология: Национальное руководство* / Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 1072.
3. *Hansen M. et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization* // *New Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 10. P. 725–730.
4. *Patrat C. et al. Pregnancies, growth and development of children conceived by subzonal injection of spermatozoa* // *Hum. reprod.* 1999. Vol. 14. № 9. P. 2404–2410.
5. *Wennerholm U.-B. et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI* // *Hum. reprod.* 2000. Vol. 15. № 4. P. 944–948.
6. *Westergaard H. B. et al. Danish National In-vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings* // *Hum. reprod.* 1999. Vol. 14. № 7. P. 1896–1902.
7. *Koivurova S. et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization* // *Hum. reprod.* 2002. Vol. 17. № 5. P. 1391–1398.
8. *Kurinczuk J. J. Safety issues in assisted reproduction technology* // *Hum. reprod.* 2003. Vol. 18. № 5. P. 925–931.
9. *Бахтиярова В. О. Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственного осеменения: Дис. на соискание учен. ст. канд. мед. наук. М., 1993.*
10. *Атласов В. О. и др. Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после ЭКО* / http://www.critical.ru/conf/texts/2005/akusherstvo/art10_ak_2005.htm
11. *Кузнецова В. С. и др. Особенности адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рожденных у женщин с бесплодием в анамнезе после циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)* // *Журн. теор. и практич. мед.* 2004. Т. 2. № 1. С. 59–62.
12. *Olson C. K. et al. In-vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects* // *Fertil. and Steril.* 2005. Vol. 84. № 5. P. 1308–1315.
13. *Sanchez-Albisua I. et al. Increased frequency of severe major anomalies in children conceived by intracytoplasmic sperm injection* // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2007. Vol. 49. № 2. P. 129–134.
14. *Bowdin S. et al. A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders* // *Hum. reprod.* 2007. Vol. 22. № 12. P. 3237–3240.
15. *Klemetti R. et al. Health of children born as a result of in vitro fertilization* // *Pediatrics.* 2006. Vol. 118. № 5. P. 1819–1827.
16. *Knoester M. et al. Matched follow-up study of 5 8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress and child (health-related) quality of life* // *Hum. reprod.* 2007. Vol. 22. № 12. P. 3098–3107.
17. *Leunens L. et al. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children* // *Hum. reprod.* 2008 Vol. 23. № 1. P. 105–111.
18. *Ceelen M. et al. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study* // *J. clin. Endocr. Metab.* 2008. Vol. 19.
19. *Kallen B. et al. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk* // *Fertil. and Steril.* 2005. Vol. 84. № 3. P. 605–610.
20. *Riebeling P. et al. Are screening examinations necessary in ruling out ocular malformations after reproduction treatment?* // *Klin. Mbl. Augenheilk.* 2007. Vol. 224. № 5. P. 417–421.
21. *Парамей О. В., Сидоренко Е. И. Состояние органа зрения детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения* // *Вестн. офтальмол.* 1997. Т. 113, № 2. С. 23–25.
22. *Anteby I. et al. Ocular manifestations in children born after in vitro fertilization* // *Arch. Ophthalmol.* 2001. Vol. 119. № 10. P. 1525–1529.