

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ЭКО

Волынкина А.И.¹, Галонский В.Г.^{1,2}, Эверт Л.С.^{2,3}, Теппер Е.А.¹

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, e-mail: volynkina22@mail.ru;

²ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, Красноярск;

³ФГБОУ ВО ХГУ им. Н.Ф. Катанова Минобрнауки РФ, Абакан

Проблема бесплодия приобретает особую актуальность в современном обществе. В этой связи широкое распространение приобретают методы вспомогательной репродукции (ЭКО, ИКСИ и др.). Однако исследования, посвященные их исходам для здоровья будущих детей немногочисленны и противоречивы. Данная работа посвящена анализу клинико-anamnestic характеристик группы детей, рожденных в результате беременности, индуцированной в рамках программы ЭКО и сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. В результате, особенностями клинико-anamnestic характеристики изучаемой группы детей являются отягощения внутриутробного развития, недоношенность различной степени, низкая масса тела при рождении, как следствие длительное пребывание в стационаре, зачастую в условиях отделения интенсивной терапии. В структуре заболеваемости на первом году жизни лидирует патология центральной нервной системы, обусловленная перинатальными ишемическими-геморрагическими поражениями, неонатальная дезадаптация, трудности грудного вскармливания.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, дети, исходы, здоровье.

CLINICAL-ANAMNESTIC DESCRIPTION OF THE CHILDREN WHO HAVE BEEN BORN VIA IN VITRO FERTILIZATION (IVF)

Volynkina A.I.¹, Galonsky V.G.^{1,2}, Evert L.S.^{2,3}, Tepper E.A.¹

¹Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: volynkina22@mail.ru;

²Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk;

³Katanov Khakass State University, Abakan

The problem of infertility is of particular relevance in modern society. In this connection, assisted reproduction techniques (IVF, ICSI, and others.) acquire widespread applications. However, studies on their outcomes are scarce and contradictory for the health of the future children. This work is devoted to the analysis of clinical and medical history of characteristics of the group of children born as a result of the IVF-induced pregnancy and compared with those in the control group. As a result, characteristics of the clinical and anamnestic description of the studied group of children are complications of their fetal development, prematurity varying degrees, low birth weight, as a consequence of a long stay in the hospital, often in intensive care units. In the structure of morbidity in the first year of life leads pathology of the central nervous system, caused by perinatal ischemic-hemorrhagic lesions, neonatal maladjustment, breastfeeding difficulties.

Keywords: in vitro fertilization, IVF, assisted reproductive technology, children, outcomes, health.

На территории многих развитых и развивающихся стран в современных условиях отмечено нарастающее влияние техногенных, экологических и социальных факторов на процессы репродукции человека. В данной ситуации особую социальную значимость приобретают проблемы охраны репродуктивного здоровья населения и лечения бесплодия. В этой связи широкое распространение приобретают методы, основанные на применении современных биомедицинских технологий, позволяющие реализовать репродуктивный потенциал любой супружеской пары. Наиболее распространенными из них являются

экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) и перенос эмбрионов.

С использованием указанных методик за прошедшие 30 лет в мире родились более пяти млн. детей. Частота состоявшихся имплантаций и родов явно опережает исследования, посвященные безопасности вышеуказанного лечения и исходов для здоровья будущих детей [1, 2, 3, 5, 9]. Проблемы оценки перинатального исхода и состояния здоровья детей, рожденных в результате беременности, индуцированной в рамках программы ЭКО, освещены в единичных исследованиях, результаты которых разрозненны и противоречивы [4, 5, 6, 8, 10].

Цель исследования: провести анализ клинико-anamнестических данных в группе детей, рожденных в результате беременности, индуцированной в рамках программы экстракорпорального оплодотворения.

Материал и методы исследования

Исследование основано на опыте обследования 236 детей в возрасте от 1 до 5 лет, из них 106 рождены после реализации программы ЭКО (основная группа), 130 детей – в результате физиологической беременности (контрольная группа). Критерии включения детей в группы обследуемых: рождение после ЭКО (для основной группы) или после физиологической беременности (для контрольной группы) на территории г. Красноярск, отсутствие острых воспалительных и обострения хронических заболеваний в момент обследования, наличие информированного согласия родителей.

Клинико-anamнестические данные получены с помощью интервьюирования родителей согласно разработанного алгоритма опроса и выкопировки сведений о заболеваемости из амбулаторных карт.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «Statsoft Statistica 10.0». Статистическую значимость различий между значениями качественных показателей определяли по критерию χ^2 Пирсона, количественных – по критерию Манна – Уитни, а для малых выборок – двусторонний точный критерий Фишера. Корреляционный анализ признаков проводили на основании статистически значимых показателей коэффициента корреляции Спирмена (r) [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинико-anamнестических данных продемонстрировал, что средний возраст матери на момент рождения ребенка составил 32,0 года в основной группе и 28,2 года в контрольной группе, возраст отца – 34,2 и 30,3 года соответственно.

Такие тератогенные влияния, как табакокурение, употребление алкоголя и воздействие профессиональных факторов, регистрировались во время беременности и прегравидарной

подготовки чаще у родителей детей контрольной группы в сравнении с аналогичными анамнестическими данными в основной группе. Так, статистически значимые различия обнаружены по факторам курения матери до наступления беременности ($p = 0,0098$), употребления алкоголя отцом в период прегравидарной подготовки ($p < 0,0001$) и отрицательного влияния профессиональной деятельности матери ($p = 0,0233$). Сопоставимыми были значения по критериям табакокурения отца ($p = 0,2739$) и употребления алкоголя матерью до беременности ($p = 0,1512$).

В структуре заболеваемости матери за период беременности лидируют обострения урогенитальных инфекций с незначительным преобладанием в основной группе (13,2 % при 10,8 % в контрольной группе, $p = 0,5645$). Острыми респираторными заболеваниями, напротив, чаще болели матери в контрольной группе (13,9 %) в сравнении с основной (3,8 %), $p = 0,0081$. Статистически значимые различия с преобладанием в группе ЭКО обнаружены также по заболеваниям желудочно-кишечного тракта ($p = 0,0398$), гепатобилиарной системы ($p = 0,0315$), гипотиреозу ($p = 0,0227$), нарушениям системы гемостаза ($p = 0,0017$). Сопоставимые значения частоты заболеваемости в группах наблюдали по признакам артериальной гипертензии ($p = 0,4077$), сахарного диабета ($p = 0,4459$), нефропатии ($p = 0,4898$) и отекам ($p = 0,8365$) беременной. Зарегистрированы единичные случаи обострения аллергических заболеваний в изучаемых группах, достоверно значимых различий по данному признаку не обнаружено. Отсутствие острых и обострения хронических заболеваний в течение беременности отмечали у 59,2 % матерей в контрольной группе и у 32,1 % основной ($p < 0,0001$).

Беременность протекала на фоне ожирения в 11,3 % случаев в группе ЭКО и 6,2 % в контрольной группе ($p = 0,1563$). Указания на анемию в период беременности документировались значительно чаще среди матерей основной группы (19,8 %) в сравнении с группой контроля (9,2 %, $p = 0,0197$). Значимые различия также выявлены по частоте встречаемости токсикоза у матерей группы ЭКО (68,9 %) и группы контроля (29,2 %, $p < 0,0001$). В единичных случаях в структуре заболеваемости матери в обеих группах обследуемых отмечали бронхиальную астму и функциональную патологию сердечно-сосудистой системы в виде пролапсов митрального клапана первой степени, аритмии, вегето-сосудистой дистонии, хронической венозной недостаточности.

От первой беременности рождены 42,5 % детей после ЭКО и 49,2 % детей контрольной группы, от второй – 22,6 % и 24,6 % соответственно, от третьей и последующих – 34,9 % и 26,2 % детей. Однако подавляющее большинство детей основной группы (85,9 %) родились от первых родов, в то время, как в группе контроля этот показатель составил 56,9 %. Частота рождения от многоплодной беременности составила 61,3 % детей в основной и 18,5 % в

контрольной группах, причем в группе ЭКО 59 (90,8 %) близнецов родились из двойни, 6 (9,2 %) – из тройни. Нечетное число первой из обозначенных групп близнецов обусловлено антенатальной гибелью плода в одной из пар дихориальной диамниотической двойни. Угрозы прерывания беременности и преждевременного рождения значительно чаще регистрировались в основной группе (80,8 % и 53,4 % в сравнении с 16,2 % и 15,4 % группы контроля ($p < 0,0001$)). Кроме того, для основной группы чаще были характерны патологические изменения объема околоплодных вод ($p = 0,0071$) и фетоплацентарная недостаточность ($p < 0,0001$). Такой порок развития плацентарной системы, как единственная артерия пуповины, наблюдали единственный раз в случае наступления беременности после ЭКО, что сочеталось с признаками хронической фетоплацентарной недостаточности, задержкой внутриутробного развития плода и, как следствие, дефицитом массы тела при рождении ребенка в срок 40 недель.

Среди обследуемых основной группы 63,2 % детей родились в результате беременности, наступившей после реализации программы экстракорпорального оплодотворения, а 36,8 % детей – после комбинации таких технологий вспомогательной репродукции, как ЭКО и ИКСИ. В большинстве случаев (99,1 %) перенос эмбрионов осуществлялся в том же менструально-овариальном цикле, в котором проходила стимуляция овариальной функции у матери. Перенос эмбриона в естественном цикле после подготовки крио-эмбрионов происходил в 0,9 % случаев. Применение вспомогательных репродуктивных технологий было направлено на лечение первичного бесплодия у 47,2 % супружеских пар, вторичного – у 52,8 %.

Анализ особенностей течения родов продемонстрировал, что подавляющее большинство детей основной группы (82,1 %) родились путем операции кесарева сечения, 42,5 % из которых проводились в плановом порядке. Родились в срок 38–41 акушерских недели 47,2 % детей основной и 82,3 % контрольной группы ($p < 0,0001$).

В подавляющем большинстве случаев степень недоношенности коррелировала со значениями массы тела при рождении, и зачастую была обусловлена фактом многоплодной беременности.

Высокие оценки состояния по шкале Апгар (7–10 баллов) получили через 1 минуту после рождения 73,3 % новорожденных в группе ЭКО и 94,6 % в группе контроля. Критическое состояние, соответствующее низкой балльной оценке (1–3 балла) зарегистрировали только у одного ребенка из основной группы. Через 5 минут после рождения хорошие адаптивные возможности демонстрировали 96 (91,4 %) детей основной группы и 128 (98,5 %) – в группе контроля. Состояние остальных новорожденных на пятой минуте жизни было оценено в 4–6 баллов, что соответствовало удовлетворительному

уровню. Симптомы задержки внутриутробного развития, ведущим из которых является низкий уровень физического развития на момент рождения, отмечены у 39 (36,8 %) детей основной и 9 (6,9 %) – контрольной группы ($p < 0,0001$), причем 32 ребенка из первого обозначенного значения и 5 – из второго, родились от многоплодной беременности. Обращает на себя внимание и факт дискордантного внутриутробного развития близнецов, который отмечали в 7 случаях индуцированной многоплодной беременности (21,9 %) и один раз при многоплодной беременности в контрольной группе (4,2 %). Статистически значимых различий между группами обследуемых детей по признакам острой ($p = 0,4931$) и хронической гипоксии ($p = 0,2314$), перенесенных внутриутробно не обнаружено. Однако, длительность пребывания в стационаре в первые месяцы жизни значительно отличалась в группах обследуемых детей. Так 38 (35,9 %) детей основной группы были госпитализированы после выписки из родильного дома, в то время как это число в группе контроля составило – 7 (5,4 %, $p < 0,0001$). Реанимационное пособие оказано 27 (25,5 %) детям, рожденным в результате реализации программы ЭКО и 4 (3,1 %) – в контрольной группе. Стоит отметить, что из всех новорожденных, состояние которых требовало оказания реанимационных мероприятий, 24 (77,4 %) ребенка рождены от многоплодной беременности, а 26 (83,9 %) являлись недоношенными.

В процессе родов травматизация шейного отдела позвоночника происходила у равного количества детей из обследуемых групп ($p = 0,6933$). В то время как перинатальные поражения центральной нервной системы, выраженные синдромами угнетения, вегетовисцеральных расстройств, двигательных нарушений, повышенной возбудимости нейро-рефлекторной деятельности или гипертензионно-гидроцефальным синдромом, наблюдали в 2 раза чаще в группе детей, рожденных после ЭКО ($p < 0,0001$). Анизорефлексия с одинаковой частотой регистрировалась в группах обследуемых детей и достоверно значимых различий по этому признаку не обнаружено ($p = 0,9115$). По данным нейросонографического обследования выявлены пери- и интравентрикулярные кровоизлияния головного мозга у 34,9 % детей основной группы и у 8,5 % – контрольной ($p < 0,0001$), субэпидемальные кисты – у равного количества в группах ($p = 0,9264$).

В единичных случаях у детей обеих сравниваемых групп в неонатальном периоде регистрировали расстройства дыхательной функции обструктивного характера и последствия внутриутробного инфицирования. Обращает на себя внимание большая (15,1 %) в сравнении с группой контроля (3,1 %) частота встречаемости гемангиомы у детей, рожденных в результате реализации программы ЭКО ($p = 0,0010$).

Оценка характера питания в группах обследуемых детей продемонстрировала низкий процент (32,1 %) и часто малую длительность естественного вскармливания в основной

группе, что вероятно обусловлено несовершенством сосательного рефлекса и длительной госпитализацией в условиях интенсивной терапии среди большого числа недоношенных детей этой группы, а также дефицитом грудного молока у матерей близнецовых пар. В группе контроля естественное вскармливание согласно рекомендованной схеме получали 68,5 % детей ($p < 0,0001$).

Психомоторное развитие соответствовало фактическому возрасту в группе детей, рожденных после ЭКО, только в 59,4 % случаев, однако после поправки данной оценки на сроки гестации, значение этого показателя приблизилось к 90,6 % против аналогичного значения контрольной группы в 97,3 % ($p = 0,0245$).

Анализируя показатели заболеваемости, можно заключить, что в её структуре лидирует патология, напрямую связанная с последствиями неонатальной адаптации недоношенных детей и новорожденных с дефицитом массы тела. С незначительным преобладанием у детей в основной группе отмечали расстройства сна ($p = 0,4499$), в единичных случаях – косоглазие ($p = 0,8233$). Судорожный синдром в грудном, раннем детском и дошкольном возрасте регистрировали редко в группах обследуемых и статистически значимых различий по этому признаку не выявлено ($p = 0,2779$).

Отдельно стоит отметить патологии со стороны половых органов и грудных желез, как структур, чувствительных при своем формировании к изменениям нормального гормонального фона матери. Так, изолированные теллархе у девочек, рожденных после ЭКО, регистрировали значительно чаще (31,0 %), в сравнении с девочками контрольной группы (7,7 %, $p = 0,0006$). Аналогичная разница в показателях по группам обследуемых девочек получена по признаку синехии малых половых губ, которые в единичных случаях носили врожденный характер ($p = 0,0038$). В группах мальчиков выражены различия по признакам гидроцеле ($p = 0,0281$).

Заключение

Таким образом, особенностями клинико-anamnestической характеристики группы детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, являются отягощения внутриутробного развития, недоношенность различной степени, низкая масса тела при рождении, и как следствие длительное пребывание в стационаре, зачастую в условиях отделения интенсивной терапии. В структуре заболеваемости на первом году жизни лидирует патология центральной нервной системы, обусловленная перинатальными ишемически-геморрагическими поражениями, неонатальная дезадаптация, трудности грудного вскармливания и структурные гормонально-обусловленные патологии со стороны половых органов.

Список литературы

1. Кил-Нильсен Р. Факторы роста для ЭКО: новый подход к ведению пациенток с анамнезом спонтанных выкидышей / Р. Кил-Нильсен // Материалы XXI международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – СПб., 2011. – С. 140–141.
2. Культивирование ооцитов и эмбрионов в среде с добавлением олигонуклеотидов / Е. Е. Захарова, В. В. Заева, С. Ю. Залетов [и др.] // Тезисы XVI международной конференции РАРЧ «Вспомогательные репродуктивные технологии сегодня и завтра». – Ростов н/Д., 2007. – С. 148–149.
3. Лебедева О. Е. Применение преимплантационной диагностики для оптимизации программы вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар, нуждающихся в проведении интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит / О. Е. Лебедева // АГ-инфо. – 2012. – № 1. – С. 29–31.
4. Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после экстракорпорального оплодотворения [Электронный ресурс] / В. О. Атласов, Г. В. Долгов, Н. А. Куликова [и др.]. – http://www.critical.ru/conftexts/2005/akusherstvo/art10_ak_2005.htm.
5. Повышен ли риск неблагоприятных исходов для здоровья детей, рожденных после применения ВРТ? / L. Schieve, S. Rasmussen, G. Buck [и др.] // Проблемы репродукции. – 2004. – № 6. – С. 10–19.
6. Проблемы оценки перинатального исхода и состояния здоровья детей после ВРТ / W. Feichtinger, P. Lyatoshinakya, P. Kemeter [и др.] // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XXI междунар. конф. Российской Ассоциации Репродукции Человека (8-10 сентября 2011 г., Санкт-Петербург). – СПб., 2011. – С. 145–147.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA» / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
8. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception / M. Bonduelle, U.-B. Wennerholm, A. Loft [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, № 2. – P. 413–419.
9. Amino acids promote human blastocyst development in vitro / F. Devreker, K. Hardy, M. Van den Bergh [et al.] // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16, № 4. – P. 749–756.
10. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies / R. Klemetti, M. Gissler, T. Sevon [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84, № 5. – P. 1300–1307.