

## СТИГМЫ ДИЗЭМБРИОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ РЕАЛИЗАЦИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Волынкина А.И.<sup>1</sup>, Галонский В.Г.<sup>1,2</sup>, Эверт Л.С.<sup>2,3</sup>, Теппер Е.А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС, Красноярск;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО ХГУ им. Н.Ф. Катанова Минобрнауки РФ, Абакан

---

В статье представлены результаты независимого ретроспективного исследования стигматизации детей, рожденных после применения ЭКО, ИКСИ, переноса эмбрионов. Учитывали стигмы дизэмбриогенеза, выявляемые на основании внешнего осмотра и стоматологического обследования в группе детей, рожденных в результате реализации ВРТ (n=106) и в контрольной группе (n=130). Обнаружено большее число случаев стигматизации среди детей группы ЭКО (45,3 на 100 обследованных) в сравнении с группой контроля (23,9 на 100 обследованных), средние значения числа дисгенезий в 2 раза отличались в группах. Показатели различались также между группами детей с различными клинико-анамнестическими характеристиками: наблюдали больший уровень стигматизации в группе ЭКО в сравнении с группой ЭКО+ИКСИ, у недоношенных детей в сравнении с рожденными в срок 38–40 недель гестации, в близнецовых парах / тройнях у детей с меньшей массой тела при рождении.

---

Ключевые слова: дети, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, стигмы дизэмбриогенеза, дисгенезии, малые аномалии развития.

## MINOR DEFECTS OF EMBRYOGENESIS IN CHILDREN BORN VIA THE IMPLEMENTATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Volynkina A.I.<sup>1</sup>, Galonsky V.G.<sup>1,2</sup>, Evert L.S.<sup>2,3</sup>, Tepper E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky, Krasnoyarsk, e-mail: volynkina22@mail.ru;

<sup>2</sup>Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk;

<sup>3</sup>Katanov Khakass State University, Abakan

---

The article presents the results of an independent retrospective study of stigmatization of children born after the use of IVF, ICSI, and embryo transfer. The findings of the paper take into account the minor defects of embryogenesis detected on the basis of external examination and dental examination in a group of children born as a result of ART (n = 106) and control group (n = 130). As a result, an increasing number of cases detected among children in the stigmatized group IVF (45.3 per 100 patients) are compared with the control group (23.9 per 100 surveyed), the average values of dyskinesia 2 times in different groups. Indicators also differed between the two groups of children with different clinical and anamnestic characteristics: there is a great stigma in IVF group compared with a group of IVF + ICSI, in preterm infants compared with those born in the period of 38-40 weeks of gestation in twin pairs / triplets in children with a lower birth weight.

---

Keywords: children, in vitro fertilization, assisted reproductive technologies, stigma of embryogenesis, dysgenesis, anomalies of development.

В связи с увеличивающимся влиянием техногенных, экологических и социальных факторов на здоровье людей, в частности на репродуктивную функцию и процессы внутриутробного развития человека, заслуживают внимания вопросы антенатальной профилактики различных патологий. В этой связи особый интерес представляют так называемые стигмы дизэмбриогенеза, как индикаторы нарушения формирования плода. Из этиологических факторов, вызывающих пороки и аномалии развития, отмечают наследственную обусловленность, общеизвестные тератогенные влияния ионизирующего излучения, медикаментов, алкоголизма и никотиновой зависимости матери, а также

отягощения беременности инфекционными заболеваниями и акушерско-гинекологической патологией [1, 14].

Х.Г. Ходос (1984) в монографии «Малые аномалии развития и их клиническое значение» высказывал предположение, что так называемые дисгенезии возникают под влиянием тех же причин, что и грубые пороки развития, однако этиологический фактор обладает меньшей патогенностью или действует на плод в более благоприятном периоде его развития [7]. Ряд авторов указывают, что наибольшая чувствительность зародыша к отрицательным воздействиям факторов внешней среды отмечается в периоды бластогенеза и органогенеза, а с увеличением срока беременности развитие функциональных систем организма обеспечивает компенсаторные и приспособительные реакции [5]. Кроме того, имеет значение стадия формирования определенного органа в момент патогенного влияния. Так, например, зубочелюстной аппарат формируется в период с 5 недели внутриутробного развития, наибольшая чувствительность к патогенным факторам совпадает с периодом формирования плаценты, а центральная нервная система особенно чувствительна к отрицательным воздействиям в период миелинизации, т. е. с 7 месяца беременности и в первые несколько месяцев жизни [2, 7].

Стоит отметить, что в научной литературе применяют различные понятия – малые аномалии развития, признаки дизонтогенеза, дисгенезии или дизгенетические признаки, малые диспластические признаки, стигмы дизэмбриогенеза и др. Ключевое различие в их трактовке отводится этиологическому фактору и времени его воздействия. Так, термин «дизонтогенез», предложенный Е. Schwalbe (1906), обозначает нарушения процесса индивидуального развития организма от момента рождения до смерти. Такими же широкими понятиями, не ограничивающими локализацию, время и причины возникновения, являются «малые аномалии развития» и «диспластические признаки». Указанные термины применимы, когда речь идет о генетически обусловленных, врожденных (приобретенных внутриутробно) и возникших в результате постнатального онтогенеза признаках. В то время как формулировка «стигмы дизэмбриогенеза» отграничивает временной промежуток именно антенатального развития организма и исключает наследственный генез. Хотя в практической врачебной деятельности не всегда удается однозначно указать на причинный фактор дисгенезии и временной промежуток, в который он действовал [7].

В периодических научных изданиях последних лет эпизодически публикуют статьи по рассматриваемой проблематике. Активно освещают результаты своих наблюдений кардиологи, выделяя в отдельный класс «малые аномалии сердца». Ими зарегистрирована широкая распространенность дизморфогенеза сердца, превышение порогового уровня кардиальной стигматизации (более 3 стигм) в 32 % случаев. Авторы отмечают, что лишь

немногие из аномалий имеют клиническое значение, однако их количественная представленность коррелирует с неблагоприятными факторами антенатального периода и продолжительным воздействием агрессивных поллютантов (диоксида серы и углерода) [3, 6]. Г.И. Сторожаков с соавт. (2001) определили для пациентов с МАС повышенный риск возникновения инфекционного эндокардита, тромбоэмболий, аритмий, сердечной недостаточности [6].

В иностранной литературе опубликованы результаты научных работ, которые свидетельствуют о высокой частоте встречаемости дисгенезий у детей с установленными онкологическими заболеваниями, что объясняется их этиологической общностью [8, 9, 10].

D. Sumanovic-Glamuzina et al. (2009) наблюдали большее количество внешних стигм дизэмбриогенеза у преждевременно рожденных детей, в сравнении с группой доношенных новорожденных [13]. Однако в исследовании, проведенном Н. Campana et al. (2013), не удалось выявить однозначных ассоциаций между малыми аномалиями у новорожденных и разработать систему прогнозирования соматической патологии [11].

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых, посвященные изучению пренатального воздействия алкоголя и никотина на плод, лишь доказывают их пагубное влияние на здоровье будущего ребенка. Этот факт подтверждает большая частота множественной стигматизации детей, рожденных после внутриутробной алкогольной интоксикации [1, 14, 15].

Рассуждая о сегодняшнем состоянии изучаемой проблемы, нельзя не отметить указанные в монографии Х.Г. Ходос (1984) перспективы. Автор отмечал, что изучение дисгенезий должно продолжаться в разных направлениях с привлечением к работе профильных специалистов, призывал разработать этиологическую классификацию малых аномалий развития и выявлять специфические дисгенезии для той или иной патологии. Называл перспективным изучение малых аномалий, например, у детей, родившихся после токсикозов беременности; после перенесенной их матерью во время беременности инфекции; при наличии у матери сопутствующих заболеваний; после внутриутробной гипоксии; перинатальной травмы и после различных воздействий на беременную. Обозначал важность применения «близнецового метода» в исследованиях с целью уточнения конкордантности и инконкордантности стигм в двойне [7]. Спустя 30 лет на эти вопросы по-прежнему не найдено ответов.

Учитывая современные достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий, множится количество детей, испытавших внутриутробно комплексное влияние разнообразных потенциально-патогенных факторов, связанных с медикаментозным сопровождением беременности и периода прегравидарной подготовки, часто – с

сопутствующей акушерско-гинекологической патологией матери, возрастом родителей и т. п. [4]. В медицинском обществе до сих пор нет однозначного мнения по поводу состояния здоровья этих детей. Изучение стигм дизэмбриогенеза в определенной степени внесло бы ясность в вопрос о характере влияния технологий вспомогательной репродукции на процессы внутриутробного развития человека. Однако при анализе научной литературы нами найдено лишь одно исследование, посвященное изучению частоты врожденных пороков и малых аномалий развития у детей, рожденных после применения в протоколе ЭКО криоконсервации эмбрионов [12].

**Цель исследования:** оценить параметры стигматизации у 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 беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий (контрольная группа). На основании внешнего осмотра и стоматологического обследования выявляли стигмы дизэмбриогенеза – аномалии, не влияющие на функцию органа и не являющиеся существенными косметическими дефектами, при исключении наследственного или приобретенного постнатально генеза [7]. 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 «StatsoftStatistica 10.0». Статистическую значимость различий между значениями качественных показателей определяли по критерию  $\chi^2$  Пирсона, количественных – по критерию Манна – Уитни.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Выраженные пороки развития среди обследуемых отмечены в единичных случаях. Так, у двух детей из основной группы диагностированы врожденные пороки сердца, причем у одного из них дефект межпредсердной перегородки сочетался с гемигипоплазией тела. Висцеральный порок (долихосигма) выявлен также у одного ребенка контрольной группы. Из анамнестических данных стало известно, что одному из обследуемых в основной группе проводили хирургическую коррекцию синдактилии стопы.

Число случаев стигматизации на 100 обследованных среди детей группы ЭКО составило 45,3, в группе контроля определены меньшие значения аналогичного показателя – 23,9

( $p = 0,0003$ ). Средние значения числа дисгенезий более чем в 2 раза различались в группах обследуемых (1,1 и 0,5;  $p = 0,0005$ ).

Из всех детей, у которых были выявлены дисгенезии, подавляющее большинство имели их в количестве не более двух. Три – четыре стигмы регистрировали у 14,2 % детей основной группы и 4,6 % – контрольной ( $p = 0,0053$ ). Больше 4 стигм дизэмбриогенеза определяли в единичных случаях наблюдений и незначительно чаще – в группе детей, рожденных в результате методов вспомогательной репродукции ( $p = 0,0576$ ). В целом количество дисгенезий у обследованных детей не превышало порогового уровня в 6 стигм.

Стоит отметить, что в ходе проведенного нами исследования не было выявлено сочетания врожденных пороков развития с большим числом стигм дизэмбриогенеза. Так, среди детей, имеющих выраженные аномалии, регистрировали не более 4 дисгенезий.

Определенный интерес представляют показатели стигматизации, рассматриваемые в группах детей, рожденных посредством метода экстракорпорального оплодотворения и комбинации его с ИКСИ. Число случаев стигматизации на 100 обследованных в первой обозначенной группе приближалось к 50,8, в то время как среди детей, рожденных посредством ИКСИ и ЭКО, данный показатель составил 35,9 ( $p = 0,0676$ ). Выражены различия в количественных характеристиках изучаемого параметра. Так, средние значения количества стигм на одного обследуемого из группы ЭКО составили 1,4, ЭКО+ИКСИ – 0,7 ( $p = 0,0806$ ).

Распространенность дисгенезий значительно различалась среди обследуемых, рожденных в срок 38–40 недель гестации (29,9 %) и недоношенных детей (40,5 %,  $p = 0,0524$ ). При этом в средних значениях стигматизации выраженных отличий не обнаружено (0,7 и 0,9,  $p = 0,0975$ ).

Определенные закономерности по изучаемому признаку выявлены среди близнецов. В группе детей, рожденных от многоплодной беременности со сравнительно большей массой тела, распространенность стигм дизэмбриогенеза составила 31,8 %, с меньшей массой тела – 48,9 % ( $p = 0,0520$ ); аналогичные различия обнаружены при сравнении средних величин (0,6 и 1,1). В близнецовых парах с выраженным дискордантным внутриутробным развитием в анамнезе, эта тенденция проявляется ещё более отчетливо – значения распространенности стигм между близнецами из таких пар отличаются в 2 раза (28,6 % и 55,6 %), а средние величины – в 4 раза (0,3 и 1,2). Стоит отметить, что анализируемые показатели, полученные среди близнецов со сравнительно большей массой тела при рождении, приближены к таковым у детей от одноплодной беременности (распространенность стигматизации у последних 29,3 %).

В ходе проведенного нами исследования не выявлено специфических дисгенезий или строго определенных их локализаций для детей основной и контрольной групп, а в близнецовых парах и тройнях выявляемые стигмы носили инкордантный характер.

При осмотре туловища были зарегистрированы деформации грудной клетки, дополнительные ребра и грыжи; со стороны конечностей – кожные синдактилии, сандалевидная щель, полидактилия, клино- и камптодактилии. Чаще других наблюдали дисгенезии кожи, такие как витилиго, пигментные пятна, гемангиомы, телеангиоэктазии, большие невусы и фистулы. При проведении обследования в строении ушных раковин отмечены деформации, аномалии завитка и противозавитка, и приращение мочки. Кроме того, – разновеликие, асимметричные и аномально расположенные уши.

В челюстно-лицевой области выявлены следующие стигмы дизэмбриогенеза – широкая переносица, аномалии подбородка, гипо- и гипертелоризм глаз, асимметрия глазных щелей, эпикант, гетерохромия радужки и микрофтальмия. В полости рта – готическое небо, раздвоение язычка, складчатый язык, короткая уздечка верхней и нижней губ, языка и диастема.

### **Заключение**

В результате изучения малых аномалий в группе детей, рожденных после реализации программы экстракорпорального оплодотворения, обнаружен высокий процент распространенности дисгенезий у данного контингента обследуемых, однако пороговый уровень стигматизации был превышен в единичных случаях. В рамках данного исследования не выявлено сочетания высокой степени стигматизации и выраженных пороков развития. А в группе детей, рожденных посредством комбинации ИКСИ и ЭКО, обнаружен сравнительно меньший уровень стигматизации. По итогам анализа дисгенезий в отдельных группах детей можно предположить, что высокий процент стигматизации в основной группе, вероятно, обусловлен большим числом в ее составе недоношенных и детей, рожденных в результате многоплодной беременности.

### **Список литературы**

1. Алексеева С.Н. Влияние курения беременных на антропометрические показатели новорожденных / С.Н. Алексеева, О.Н. Иванова // Сиб. мед. журн. (г. Иркутск). – 2013. – Т. 117, № 2. – С. 81–84.
2. Виноградова Т.Ф. Стоматология детского возраста / Т.Ф. Виноградов. – М.: Медицина, 1987. – 526 с.
3. Гнусаев С.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С.Ф. Гнусаев,

Ю.М. Белозеров, А.Ф. Виноградов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 39–43.

4. Исупова О. Г. Бесплодие и репродуктивные технологии в России: особенности развития и потенциальные возможности влияния на население // Рождаемость и планирование семьи в России: История и перспективы. сб. статей / под ред. И.А. Троицкой, А.А. Авдеева. – М., 2011. – Демографические исследования, вып. 18. – С. 152–173.

5. Справочник по акушерству и гинекологии / сост. Л.С. Персианинов, В.И. Бодяжина, Б.Л. Гуртовой [и др.]; под ред. Л.С. Персианинова, И.В. Ильина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Медицина, 1978. – 384 с.

6. Сторожаков Г.И. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Малышева // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 1, № 6. – С. 287–290.

7. Ходос Х.Г. Малые аномалии развития и их клиническое значение / Х. Г. Ходос. – Иркутск: Восточно-Сибирское книжное изд-во, 1984. – 85 с.

8. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis / J. Wen, J. Jiang, C. Ding [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. 1331–1337.

9. Genetic approach to common congenital anomalies in pediatric surgery / A. Durmaz, B. Durmaz, E. Karaca [et al.] // Bakirköy Tıp Dergisi. – 2013. – Vol. 9, Iss. 3. – P. 91–104.

10. Minor anomalies in children with hematological malignancies / F.E. Citak, E.C. Citak, E. Akkaya [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 258–261.

11. Minor anomalies: can they predict specific major defects? A study based on 23 major and 14 minor anomalies in over 25,000 newborns with birth defects / H. Campana, M. Rittler, F.A. Poletta [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2013. – Vol. 30, № 6. – P. 200–205.

12. Minor congenital anomalies, major congenital malformations and development in children conceived from cryopreserved embryos / A.G. Sutcliffe, S.W. D'Souza, J. Cadman [et al.] // Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10, Iss. 12. – P. 3332–3337.

13. Minor malformations: neonatal or anthropological story? / D. Sumanovic-Glamuzina, T. Bozic, V. Brkic [et al.] // Coll. Antropol. – 2009. – Vol. 33, Suppl. 2. – P. 31–35.

14. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study / H.S. Feldman, K.L. Jones, S. Lindsay [et al.] // Alcoholism: clinical and experimental research. – 2012. – Vol. 36, Iss. 4. – P. 670–676.

15. The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes: the Birth To Ten Study / K. Steyn, T. de Wet, Y. Saloojee [et al.] // Paediat. Perinat. Epidemiol. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 90–99.