

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Лодырева М.С.<sup>1</sup>, Балыкова Л.А.<sup>1</sup>, Радынова С.Б.<sup>1</sup>, Ледяйкина Л.В.<sup>1</sup>, Назарова И.С.<sup>1</sup>, Кеняйкина А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: mashaodyreva@yandex.ru

В настоящее время бесплодие остается серьезной проблемой, актуальность которой с течением времени прогрессивно растет. В данной работе проведен анализ гинекологического анамнеза женщин антенатального периода и характеристики течения первого полугодия жизни детей, рожденных при помощи ВРТ. Критерии включения детей в группы обследуемых: рождение после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (основная группа) и после естественной беременности (группа сравнения). Было установлено, что средний возраст матерей основной группы составил  $33,6 \pm 0,64$  года, группы сравнения –  $26,2 \pm 0,35$  года. В основной группе средний срок родоразрешения составил  $37,7 \pm 0,24$  недели, что ниже, чем в группе контроля. Анализ особенностей течения родов показал, что в основной группе у 85,9% женщин способом родоразрешения было кесарево сечение. В исследуемой группе 22,8% женщин имели многоплодную беременность. Дети основной и контрольной групп родились недоношенными соответственно в 45% и 10,5% случаев. В группе ЭКО дети с низкой массой тела, не соответствующей сроку гестации, составляли 30,9%; с низкой массой тела, соответствующей сроку гестации, – 5,6%. Оценку по шкале Апгар на 1-й минуте 7–8 баллов имели все дети контрольной группы и 87,3% детей из основной группы. В возрасте шести месяцев в основной группе установлена II группа здоровья у 85,9% детей, III группа здоровья – у 14% малышей. У детей, рожденных после ЭКО, чаще регистрировалась патология центральной нервной системы. Выявленные особенности развития детей, рожденных с помощью ЭКО, на первом году жизни требуют постоянного и мультидисциплинарного подхода в наблюдении за ними.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, новорожденные, группы здоровья, катамнез.

## CHARACTERISTICS OF THE PERINATAL PERIOD IN CHILDREN BORN AS A RESULT OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Lodyreva M.S.<sup>1</sup>, Balykova L.A.<sup>1</sup>, Radynova S.B.<sup>1</sup>, Ledyaikina L.V.<sup>1</sup>, Nazarova I.S.<sup>1</sup>, Kenyaikina A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National research Mordovian state university of N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: mashaodyreva@yandex.ru

Currently, infertility remains a serious problem, the relevance of which is progressively growing over time. In this paper, the analysis of gynecological history of women, antenatal period and characteristics of the course of the first half of life of children born with the help of art. Criteria for inclusion of children in the study groups: birth after IVF (main group) and after natural pregnancy (comparison group). It was found that the average age of mothers of the main group was  $33.6 \pm 0.64$  years, the comparison group  $26.2 \pm 0.35$  years. In the main group, the average delivery time was  $37.7 \pm 0.24$  weeks, which is lower than in the control group. Analysis of the peculiarities of the course of labor showed that in the main group in 85.9% of women the method of delivery was cesarean section. In the study group, 22.8% of women had multiple pregnancies. Children of the main and control groups were born prematurely in 45% and 10.5% of cases, respectively. In the group of IVF children with low body weight, inappropriate gestational age was 30.9%; low body weight appropriate to gestational age is 5.6%. All children of the control group and 87.3% of children from the main group had a score of 7-8 on the Apgar scale at the 1st minute. At the age of six months in the main group, the II group of health was established in 85.9% of children, the III group of health-14%. In children born after IVF, pathology of the Central nervous system was more often registered. The identified features of the development of children born with IVF in the first year of life require a constant and multidisciplinary approach in monitoring them.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, newborns, health groups, catamnesis.

В настоящее время бесплодие остается серьезной проблемой, актуальность которой с течением времени прогрессивно растет. На данный момент принято считать, что нарушения

репродуктивной функции женщин являются причиной в 39% бесплодных браков, мужчин – в 20% случаев, обоюдные нарушения – у 26% семейных пар, и у 15% пар причину infertility выявить не удастся [1]. Используют следующие методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): искусственную инсеминацию (при данной процедуре используется сперма мужа или донора), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), проводимое в стандартном варианте и в сочетаниях с другими методиками (ЭКО и ИКСИ, ЭКО с ооцитами донора и др.) [2]. Наиболее распространенным и эффективным методом лечения бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение.

Благодаря методам вспомогательных репродуктивных технологий во всем мире было рождено более 5 миллионов детей. В Российской Федерации ежегодно проводится более 50 000 циклов ВРТ, а эффективность ЭКО достигает 34,8% [3]. По республике Мордовия за 2018 г. эффективность процедуры экстракорпорального оплодотворения составила 36%, что превышает общероссийские показатели.

По данным отделения репродуктивной эндокринологии университета Пенсильвании существует взаимосвязь между процедурой ЭКО и низким весом при рождении, преждевременными родами, отслойкой плаценты, врожденными аномалиями развития, перинатальной смертностью [4].

Повышенный интерес к ВРТ объясняется следующими причинами: 1) генетические аномалии являются основным фактором пренатальной и детской смертности; 2) супружеские пары могут предотвратить рождение больного ребенка; 3) достижения генетики и молекулярной биологии, пренатальная и предимплантационная диагностика, а также методы ВРТ открывают новые перспективы для лиц из группы повышенного риска [5].

Цель исследования: изучить особенности течения беременности и родов у женщин после ЭКО и провести анализ структуры заболеваемости новорожденных, а также параметров их физического и нервно-психического развития.

#### **Материал и методы исследования**

На базе ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» проведен анализ 57 историй родов и 71 истории развития новорожденных, родившихся после реализации программы ЭКО (основная группа), и 57 историй родов и развития новорожденных от естественно наступившей беременности (группа сравнения). Проанализировано 128 амбулаторных карт детей, 71 из них рождены после ЭКО (основная группа) и 57 – после наступления физиологической беременности (группа сравнения).

Критерии включения детей в группы обследуемых: рождение после ЭКО (для основной группы) и после естественной беременности (для группы сравнения) на территории Республики Мордовия.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы «StatSoft Statistica 10.0». Статистическую значимость различий между значениями качественных показателей определяли по критерию  $\chi^2$  Пирсона, количественных – по критерию Стьюдента, а для малых выборок использовали двусторонний точный критерий Фишера.

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

При изучении клинико-анамнестических данных было установлено, что средний возраст матерей основной группы составил  $33,6 \pm 0,64$  года, контрольной группы –  $26,2 \pm 0,35$  года ( $p < 0,05$ ). Количество возрастных первородящих женщин в основной группе 47,3%, первобеременных женщин 42,1% в основной группе и 78,9% в группе сравнения, повторная беременность – у 57,9% и 21,1% респонденток соответственно ( $p < 0,05$ ).

Длительность бесплодия в основной группе варьировала от 2 до 24 лет и в среднем составила  $6,8 \pm 0,54$  года. У 61,4% респонденток беременность наступила после 1-й попытки ЭКО, у 33,3% – со 2–4-й попытки, в результате 5–6-й – у 5,2% женщин. Применение метода ЭКО было направлено на лечение первичного бесплодия у 42,1% женщин, вторичного – у 57,9%. Установлено, что женское бесплодие трубно-перитонеального генеза имели 54,7% женщин; женское бесплодие, обусловленное отсутствием овуляции, – 26,3%; женское бесплодие, связанное с мужскими факторами, – 5,2%; женское бесплодие неуточненного генеза – 8,7% женщин.

Все респондентки (100%) основной группы имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, в группе сравнения осложненный акушерско-гинекологический анамнез был у 12,2% женщин ( $p < 0,05$ ). Гинекологический анамнез респонденток основной группы характеризуется следующими особенностями: на долю воспалительных заболеваний внутренних половых органов (прежде всего хронический аднексит и эндометрит) приходится 52,6%; на инфекции, передающиеся половым путем, – 21%, эти заболевания являются основными причинами трубно-перитонеального бесплодия.

Бесплодие эндокринного генеза имели 26,3% респонденток, в большинстве случаев причиной являлся синдром поликистозных яичников – у 19,3% пациенток, число женщин с доброкачественными опухолями яичников составило 7%.

Течение беременности в результате применения метода экстракорпорального оплодотворения имело ряд осложнений. У 52,6% женщин основной группы отмечалась анемия беременных, что значительно превышает значение контрольной группы – 21% ( $p < 0,001$ ). Выявлены различия по частоте встречаемости токсикоза у женщин группы ЭКО – 64,9% и группы контроля – 26,3% ( $p < 0,001$ ). Истмико-цервикальная недостаточность

отмечалась у 43,8% беременных основной группы и превышала значение группы сравнения – 8,7% ( $p < 0,001$ ).

У 29,8% матерей основной группы и 8,7% в группе контроля беременность протекала на фоне ожирения ( $p=0,010$ ). Статистически значимые различия с преобладанием у беременных основной группы обнаружены по следующим заболеваниям: артериальной гипертензии – у 12,2% женщин против 3,5% в группе контроля ( $p > 0,05$ ); гестационному сахарному диабету – у 26,3% и 3,5% соответственно ( $p < 0,05$ ); отекам беременной – 40,3% и 10,5% соответственно ( $p < 0,001$ ). Хронический пиелонефрит был выявлен у 22,8% респонденток основной группы и у 5,2% в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Состояние субклинического гипотиреоза отмечалось у 14% женщин основной группы, в группе сравнения случаи не зарегистрированы. В течение беременности острые заболевания и обострения хронических заболеваний отмечены у 64,9% респонденток основной группы и у 38,6% женщин группы сравнения ( $p = 0,005$ ).

Следует отметить, что в основной группе чаще встречалась угроза прерывания беременности – у 63,1% женщин, в группе сравнения – у 29,8% ( $p < 0,001$ ), что обусловлено более отягощенным гинекологическим анамнезом. Угроза преждевременных родов составила 26,3% в группе ЭКО и 10,5% в группе сравнения ( $p = 0,054$ ). Также для основной группы чаще были характерны фетоплацентарная недостаточность – 50,8%, в группе сравнения – 12,2% ( $p < 0,001$ ) и патологические изменения объема околоплодных вод в виде многоводия – 8,7% и 5,2% ( $p > 0,05$ ) соответственно. Такую патологию, как истинный узел пуповины, наблюдали единственный раз в случае наступления беременности после ЭКО, что было связано не только с повышенной двигательной активностью плода, но и с чрезмерно длинной пуповиной (70 см). Преждевременный разрыв околоплодных оболочек наблюдался в основной группе у 14% беременных и у 8,7% в группе контроля ( $p = 0,556$ ); длительный безводный период отмечался у 7% женщин основной группы, что может приводить к таким осложнениям со стороны новорожденного, как: гипоксия плода, перинатальное поражение ЦНС, внутриутробное инфицирование. В группе ЭКО были зарегистрированы единичные случаи патологии плаценты, а также тугое двукратное обвитие пуповины вокруг шеи у 4,2% детей, тугое однократное обвитие пуповины вокруг шеи у 8,4% новорожденных; данные патологические состояния также оказывали негативное влияние на состояние плода, вызывая гипоксию и асфиксию; в группе сравнения тугое однократное обвитие пуповины вокруг шеи имели 5,2% детей ( $p > 0,05$ ).

В исследуемой группе 22,8% женщин имели многоплодную беременность, одноплодную – 77,2%. В группе сравнения у всех респонденток наблюдалась одноплодная беременность ( $p < 0,001$ ). В процессе анализа распределения новорожденных по половой

принадлежности нами было выявлено: в группе ЭКО доля лиц женского пола составила 60,5% от общего числа детей, мужского – 39,4%, в группе сравнения – 56,1% и 43,8% соответственно ( $p > 0,05$ ).

В основной группе средний срок родоразрешения составил  $37,2 \pm 0,23$  недели, что ниже, чем в группе контроля:  $38,7 \pm 0,16$  недели ( $p = 0,000399$ ). В основной группе у 1,7% женщин произошли преждевременные роды при сроке беременности 31–33 недели, поздние преждевременные роды на сроке 34–37 недель беременности – у 31,5% женщин. В группе сравнения 10,5% женщин родоразрешены при сроке беременности 36–37 недель.

Родились в срок 38–41 неделя беременности 54,9% детей основной группы и 87,7% детей группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Дети группы ЭКО и группы сравнения родились недоношенными соответственно в 45% и 10,5% случаев ( $p < 0,001$ ).

Анализ течения родов показал, что в основной группе у 85,9% женщин способом родоразрешения было кесарево сечение, из которых: 73,6% проводились в плановом порядке, 12,2% операций – в экстренном. В группе сравнения кесаревым сечением закончились 10,5% беременностей ( $p < 0,001$ ).

При анализе состояния новорожденных учитывались масса, рост, окружность головы и груди детей и оценка по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения. Оценку по шкале Апгар на 1-й минуте не ниже 7–8 баллов имели все новорожденные группы сравнения и 71,8% детей основной группы ( $p > 0,05$ ). Из основной группы 28,1% детей сроком гестации 28–36 недель родились с оценкой по шкале Апгар от 4 до 6 баллов. Антропометрические показатели новорожденных достоверно ниже в группе женщин после ЭКО ( $p < 0,05$ ). Масса тела детей основной группы варьировала от 1400 до 4170 г, длина тела – от 41 до 56 см. Были получены следующие результаты: в основной группе новорожденных с большой массой тела (более 4000 г) 2,8%, с низкой массой тела (менее 2500 г) 36,6% детей, дети с низкой массой тела при рождении (1500–2500 г) 35,2% и с очень низкой массой тела (1000–1500 г) 1,4%. В группе ЭКО дети с низкой массой тела, не соответствующей сроку гестации, составили 30,9%; с низкой массой тела, соответствующей сроку гестации, – 5,6%. В основной группе у 16,9% новорожденных длина тела составляла 45 см и меньше; у 83% – от 46 до 56 см. Окружность головы детей основной группы находилась в диапазоне от 29 до 37 см, окружность груди – от 26 до 36 см. У 45,0% детей основной группы окружность головы составила менее 33 см, у 54,9% – от 33 до 37 см; окружность груди менее 32 см имели 52,1% младенцев, от 32 до 36 см – 47,8% (табл.).

### Параметры физического развития новорожденных

Характеристика новорожденных	Новорожденные после ЭКО (%)	Новорожденные, зачатые в естественном цикле (%)
Дети с низкой массой тела при рождении (1500–2500 г)	35,2%	1,7%
Дети с очень низкой массой тела (1000–1500 г)	1,4%	–
Дети с массой более 4000,0 г	2,8%	3,5%
Длина тела 45 см и менее	16,9%	–
От 46 до 56 см	83%	100%
Окружность головы менее 33 см	45,0%	1,7%
Окружность головы от 33 до 37 см	54,9%	98,2%
Окружность груди менее 32 см	52,1%	3,5%
Окружность груди от 32 до 36 см	47,8%	96,4%

Примечание.  $P < 0,001$  статистически значимые различия между обследуемыми группами

У 12,6% новорожденных основной группы были обнаружены признаки асфиксии, 22,5% малышей перенесли хроническую гипоксию, а в группе сравнения 8,7% младенцев. Таким образом, были обнаружены статистически значимые различия между группами обследуемых детей ( $p < 0,001$ ).

Один новорожденный из основной группы перенес оперативное лечение по поводу непроходимости кишечника. В возрасте шести месяцев у 85,9% детей, рожденных с помощью ЭКО, установлена II группа здоровья; у 14% детей – III группа здоровья. У всех детей контрольной группы была констатирована II группа здоровья.

В раннем неонатальном периоде у детей, рожденных с помощью ЭКО, диагностирован респираторный дистресс-синдром в 5,6% случаев; патологическая неонатальная желтуха с гипербилирубинемией – у 14% младенцев, в группе сравнения – у 8,7%, достоверно значимых различий по этим признакам не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Постгипоксические поражения были выявлены у 35,2% новорожденных основной группы.

При оценке характера питания в основной группе обследованных детей было отмечено, что на естественном вскармливании находились 28,1% новорожденных, что связано с несовершенством сосательного рефлекса у 57,7% детей, а также с дефицитом грудного молока у матери в 14% случаев; на смешанном вскармливании находились 14% детей, на искусственном – 57,7%. В группе сравнения на естественном вскармливании находились 78,9% детей ( $p < 0,001$ ).

Перинатальные поражения центральной нервной системы диагностированы у 32,4% детей основной группы, что значимо чаще, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Ангиопатия

сетчатки была диагностирована у 29,5% детей основной группы (из них 11,2% являлись недоношенными), что чаще всего было обусловлено внутречерепной гипертензией.

При анализе динамики физического развития детей основной и контрольной групп было установлено, что в первые 3 месяца жизни дети основной группы достоверно отставали в весе от детей контрольной группы. В дальнейшем показатели динамики массы тела у детей обеих групп существенно не отличались. В первые полгода жизни мезосоматическое физическое развитие имели 63,3% детей основной группы и 80,7% контрольной группы. При дисгармоническом физическом развитии у детей, рожденных после ЭКО, дефицит массы тела в первом полугодии жизни имели 28,1% детей, у 8,4% наблюдалась избыточная масса тела, тогда как в группе контроля у 3,5% детей отмечался недостаток массы тела, а у 15,7% – избыток.

Психомоторное развитие соответствовало паспортному возрасту в основной группе детей в 67,6% случаев, к скорригированному возрасту значение этого показателя приблизилось к 91,5%. А в группе сравнения психомоторное развитие всех детей соответствовало возрастной норме. Выявлено, что к возрасту 3–4 месяцев хорошо держать голову могли 64,7% детей основной группы, в то время как все дети группы сравнения – в возрасте 1,5–2 месяцев.

Анализируя показатели заболеваемости, можно заключить, что первое ранговое место в структуре занимает железодефицитная анемия – отмечалась у 85,9% детей, рожденных с помощью ЭКО, причем у 77,4% детей – легкой степени, у 8,4% – средней степени тяжести; в группе сравнения анемия зарегистрирована у 17,5% новорожденных ( $p < 0,001$ ).

При анализе ЭКГ синдром укороченного PQ был отмечен у 7% детей, синдром WPW – у 2,8% младенцев основной группы. В группе сравнения эти ЭКГ-феномены не определялись.

У 69% новорожденных основной группы выявлены различные малые аномалии развития и персистирующие фетальные коммуникации на ЭХО-КГ, из которых: сочетание открытого овального окна (ООО) и дополнительной трабекулы левого желудочка отмечалось у 49,3% детей; ООО и дефекта межжелудочковой перегородки – у 2,8%; ООО и дополнительной хорды левого желудочка – у 7%; аневризмы межпредсердной перегородки – у 2,8%; открытый артериальный проток был диагностирован у 7% детей. В группе сравнения малые аномалии развития сердца были обнаружены у 3,5% детей ( $p < 0,05$ ).

Пупочная грыжа констатирована у 43,6% детей основной группы и у 3,5% новорожденных в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

У 12,6% новорожденных основной группы была выявлена пиелозктазия (как односторонняя, так и двухсторонняя), причем у матерей этих детей в анамнезе имелся хронический пиелонефрит.

У 8,4% новорожденных детей, рожденных с помощью ЭКО, были обнаружены гемангиомы различной локализации. У 2,8% детей были выявлены гемангиомы кожи передней поверхности живота, у 1,4% новорожденных – гемангиома кожи надключичной области, у 1,4% – гемангиома левой голени и у 1,4% – гемангиома волосистой части головы, гемангиома кожи лица больших размеров у 1 новорожденного. В группе сравнения данное врожденное новообразование выявлено не было.

Атопический дерматит был выявлен при осмотре у 11,2% детей основной группы и у 5,2% в группе контроля ( $p > 0,05$ ), что может быть обусловлено не только генетической предрасположенностью, но и преимущественно искусственным вскармливанием.

Незрелость тазобедренного сустава наблюдалась у 9,8% новорожденных в основной группе, в группе сравнения данное патологическое состояние не выявлено.

Первое полугодие жизни у детей после ЭКО сопровождалось течением различных внутриутробных инфекций: врожденный везикулопустулез наблюдался у 1 ребенка; врожденная пневмония была констатирована у 4,2% новорожденных; врожденный дакриоцистит был выявлен у 5,6% детей; отит был обнаружен у 1 ребенка. В группе сравнения данные патологические состояния не были диагностированы.

### **Заключение**

Таким образом, полученные результаты показали, что 45% детей, зачатых посредством процедуры ЭКО, родились недоношенными и 22,8% – от многоплодной беременности.

Было установлено, что в первые 3 месяца жизни дети основной группы достоверно отставали в весе по сравнению с детьми контрольной группы. В основной группе выявлялись трудности грудного вскармливания, на естественном вскармливании находилось лишь 28,1% детей. Психомоторное развитие соответствовало паспортному возрасту в основной группе детей в 67,6% случаев, к скорригированному возрасту значение этого показателя приблизилось к 91,5%. Анализируя показатели заболеваемости, можно сделать вывод, что лидирует железодефицитная анемия – у 85,9% детей, в группе сравнения анемия зарегистрирована лишь у 17,5% новорожденных. У 69% новорожденных основной группы выявлены различные малые аномалии развития и персистирующие фетальные коммуникации, что значительно превышает данные группы сравнения.

Выявленные особенности развития детей, рожденных с помощью ЭКО, на первом году жизни требуют постоянного и мультидисциплинарного подхода в наблюдении за ними.

## Список литературы

1. Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М. Репродуктивное здоровье населения России // Молодой ученый. 2017. №14.2. С. 10-13.
2. Национальное руководство. Гинекология / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР– Медиа, 2017. С. 847-881.
3. Регистр Российской ассоциации репродукции человека. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: Отчет за 2016 г. // Российская ассоциация репродукции человека. СПб., 2018. 71 с.
4. Kalra S.K., Molinaro T.A. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. Semin. Reprod. Med. 2008. V. 26. № 5. P. 423-435.
5. Лысенко А.В., Маркелова М.И., Судакова Н.М. Анализ факторов риска беременности и раннего неонатального периода новорожденных после вспомогательных репродуктивных технологий // Современные научные исследования и инновации. 2013. №1. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2013/01/19773> (дата обращения: 25.10.2019).