

## Стан здоров'я дітей, народжених при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури)

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

**Резюме.** Україна належить до країн з несприятливою демографічною ситуацією. Серед багатьох факторів, що впливають на народжуваність, значну частину становлять безплідні шлюби. Провідне місце у лікуванні більшості форм безпліддя займають методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Вагітність та пологи, що відбулися внаслідок їх використання, мають високий ризик ускладнень, а клінічний стан дітей потребує підвищеної уваги та своєчасного надання допомоги.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, стан здоров'я дітей.

Україна належить до країн з несприятливою демографічною ситуацією. Про це свідчить стійкий від'ємний приріст населення останніми роками. Серед багатьох факторів, що впливають на народжуваність, значна частка припадає на безплідний шлюб [6]. За даними МОЗ України, рівень безпліддя у нашій країні сягає від 10–12% до 18–20%, причому жіночі чинники становлять 80,1%, а чоловічі, відповідно, — 19,9% [5].

Ефективним методом лікування безпліддя є допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). Сьогодні у світі завдяки ДРТ народилися близько 4 млн дітей. На території України успішно функціонують 34 клініки, у яких застосовують ДРТ. Ефективність лікування безпліддя у циклах ДРТ становить у середньому 30%, питома вага невдач ДРТ, тобто ненастання вагітності, — 70% [6,12].

До методів ДРТ належать: запліднення *in vitro*, контрольована стимуляція яєчників, донорство сперми та донорство ооцитів, ембіотрансфер, ін'єкція сперматозоїда у цитоплазму ооцита (ІКСІ, від міжнародної назви методу ICSI — Intracytoplasmic Sperm Injection), внутрішньоматкова інсими́нація спермою чоловіка або донора, сурогатне материнство, криоконсервація гамет, ембріонів та біологічного матеріалу [11].

Дослідження анамнезу жінок, що звертались до методів ДРТ, виявило, що більшість із них були у віці старше 30 років, 72% — першороділлі, у 25% перша вагітність завершилась перериванням [1,13,29]. Характерний обтяжений преморбідний фон: гормональне навантаження, гіпертонічна хвороба і захворювання ШКТ, ендометріоз і міома матки. У подальшому спостерігається високий ризик ускладненого перебігу пологів — багатоплідна вагітність, синдром гіперстимуляції яєчників, позаматкова вагітність, прееклампсія, гестаційний цукровий діабет та високий відсоток оперативного родорозршення [1,29,42].

Основними недоліками методу ДРТ є багатоплідна вагітність, яка становить 25%, порівняно зі спонтанною вагітністю — 1%. За даними багатьох авторів, при використанні методів ДРТ 20,6% вагітностей завершуються народженням двійнь, 4,08% — трійнь та більше плодів [1,7,9]. При спонтанній вагітності двійні становлять близько 1%, трійні — 0,1% [9,12]. Багатоплідна вагітність має високий ризик ускладнень, до яких належать передчасні пологи, плацентарна дисфункція, фето-фетальний анастомоз, дисоційований розвиток та гіпотрофія плодів,

затримка внутрішньоутробного розвитку, висока частота дистресу плода [13,45].

На думку дослідників, цей факт, у поєднанні з гіпофункцією яєчників, що реєструється у більшості жінок з безпліддям, належить до провідних причин високої частки недоношених новонароджених серед дітей, народжених у результаті ДРТ — 22,6% [4,7,12], порівняно зі світовим показником 5–10% [34]. Але порівняння багатоплідних та одноплідних вагітностей при використанні ДРТ показує, що одноплідна вагітність також має високі показники перинатальних ускладнень, таких як передчасні пологи і перинатальна смертність, та ускладнень з боку матері [29,40,42]. За результатами російських дослідників, загроза переривання вагітності після ДРТ становить 62,5% при трубно-перитоніальному безплідді та 94,3% при ендокринному [2].

Для зменшення ризику багатоплідної вагітності у Швеції з 2003 року почали проводити переніс одного, максимум двох ембріонів. Ситуація щодо здоров'я новонароджених значно покращилась, але подальші дослідження показали, що навіть новонароджені після одноплідних вагітностей мають більш низьку масу і більш високий ризик народитись передчасно порівняно із загальною популяцією [29,31,38]. Досі не знайдено достовірного пояснення цього феномену, але існують гіпотези впливу лабораторних факторів, підвищеного вмісту естрогенів у крові матері та ендометрії під час стимуляції [14,23].

Існують дані про затримку внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) при використанні ДРТ, але вони протилежні і неточні. Так, за даними французьких авторів, ЗВУР становить 14% для вагітностей одним плодом, 45% — для двійні, 70% — для трійні. При спонтанній вагітності — 3%, 25% і 40% відповідно [45]. Англійські дослідники відмічають, що вірогідність ЗВУР залежить від методу ДРТ і зустрічається у 3,6% випадків після ЗІВ, у 1,4–7,4% випадків після ЗІВ у поєднанні з ІКСІ, у 10,3% випадків після переносу криоембріону [1,24,41].

За даними російських дослідників, кожна третя доношена та кожна друга недоношена дитина від багатоплідної вагітності при ЗІВ мали ЗВУР, причому у 60% випадків відмічалась важка симетрична форма. Дисоційований розвиток близнюків спостерігався у кожній парі при монохоріальному типі плацентажі та у кожній третій двійні при дихоріальному типі [7,26].

Подальший аналіз стану здоров'я дітей також має суперечливі дані. Деякі дослідники вважають, що загальним станом здоров'я дітей, народжених при використанні ЗІВ, задовільний [8,22]. Але більшість даних свідчить про те, що ці діти частіше потребують реанімаційної допомоги та посиленого медичного нагляду [9,20,26,27,35].

При використанні ДРТ для лікування безпліддя реєструються високі показники перинатальної (197%) та ранньої неонатальної (153%) смертності, досить часті випадки мертвородження (51%) [13]. Дослідження подальшого розвитку дітей вказують, що коефіцієнт смертності у віці до двох років удвічі вищий для дітей, зачатих при використанні ДРТ. Основними причинами смерті є вади розвитку та перинатальні ускладнення [29,42].

Найпоширенішими проблемами, що зустрічаються у дітей після ЗІВ та інших методів ДРТ, є потреба у реанімаційних заходах та ШВЛ, важкі ураження центральної нервової системи (ЦНС), анемія, тривала гіпербілірубінемія та вроджені вади розвитку [8,16,28].

Враховуючи високу частоту ускладнень вагітності та передчасних пологів, діти після застосування ДРТ частіше потребують реанімаційної допомоги та пролонгованої ШВЛ [9].

Велика частка дітей, народжених після лікування безпліддя, мають патологічні прояви з боку ЦНС, зокрема гіпоксичного генезу [22]. За деякими даними, у 56% порушення мають транзиторний характер [36]. Дослідження, проведені у Фінляндії та Норвегії показали, що діти, народжені з використанням ДРТ, мають утричі вищий ризик розвитку ДЦП [17,25]. Хоча останні дослідження, проведені шведськими вченими, говорять про недостатню достовірність цих даних [30]. Немає достовірних доказів підвищеної вірогідності розвитку аутизму у цих дітей [30]. Але, без сумніву, ураження ЦНС призводить до певних проблем з подальшою адаптацією та розвитком у народжених з використанням ДРТ.

Значна кількість досліджень вказує на підвищений ризик вроджених вад розвитку [28,38,43]. Мета аналіз 46 досліджень оцінки частоти вроджених вад розвитку при використанні ЗІВ та ІКСІ порівняно з природним зачаттям вказує на підвищений ризик розвитку вад серцево-судинної та сечостатевої систем [43,46].

Епідеміологічні дослідження австралійських вчених також виявили підвищений ризик розвитку вроджених

вад розвитку, пов'язаний з ЗІВ, але дані виявилися не значущими після врахування даних батьківського анамнезу (вік та статус безпліддя) [4]. При вивченні зв'язку між вродженими вадами серця та використанням методів ДРТ було встановлено, що вади серця по типу Фалло зустрічаються у 6,6% дітей після ЗІВ та 10,5% після ІКСІ порівняно з 3,5% спонтанних вагітностей. Але автори дослідження не змогли встановити, чи такий ефект зумовлений використанням допоміжних технологій, чи репродуктивними проблемами батьків [17,43].

При порівнянні ризику вроджених вад розвитку для різних репродуктивних методик було встановлено, що загальний ризик вроджених дефектів при використанні ДРТ становить 8,3%. При використанні ЗІВ він становить 7,2%, а при ІКСІ — на 9,9% вищий. Кріоконсервація ембріонів знижує ризик вроджених дефектів, особливо для ІКСІ, тому що не кожний ембріон переносить процес заморожування і розморожування [16,28,35,37].

Дослідження, проведені у Франції за період 2003–2007 рр., встановили, що 4,24% дітей, зачатих за допомогою ДРТ, мали вроджені вади розвитку. Найбільш розповсюджені вади розвитку серцево-судинної і сечостатевої систем. Причому ці вади частіше зустрічалися у хлопчиків [21,37].

Ряд досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку онкологічних захворювань у дітей, народжених після ДРТ. Але ці дані суперечливі та потребують подальшого вивчення [31,33].

Дослідження вчених вказують на високу частку офтальмологічних проблем у дітей з групи ЗІВ — 36,4%. Серед них половина була пов'язана з недорозвиненими оболонками ока, а інша — гіпоксичним ураженням ЦНС та дисплазією головного мозку в проекції провідних шляхів зорового аналізатора [15].

### Висновки

Проблема безпліддя та проблеми дітей, народжених після його лікування, однаково актуальні. Даних про здоров'я дітей, народжених з використанням ДРТ, недостатньо. Але існуючі результати досліджень вказують на необхідність удосконалення комплексу заходів, спрямованих на ведення вагітності, пологів та подальшого догляду за новонародженими. Важливим є не тільки покращення демографічної ситуації в країні, але і забезпечення здоров'я майбутніх поколінь.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Боярский К. Ю. Причины прерывания беременности после ЭКО и ИКСИ в первом триместре — анализ клинически и цитогенетических данных / К. Ю. Боярский, С. Н. Гандуков, В. В. Леонченко // Журн. акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. 4. — С. 73–75.
2. Влияние патологии эндометрия и нарушений в системе гемостаза на исходы вспомогательных репродуктивных технологий / Е. Б. Рудакова, М. А. Пилипенко, Е. В. Полтораки [и др.] // Вестн. РУДН. — 2009. — № 7. — С. 101–106.
3. Дахно Ф. В. Безпліддя в Україні: аналіз ситуації / Ф. В. Дахно // Здоров'я України. — 2011. — № 4. — С. 10.
4. Джанджгава Ж. Г. Неудачи ЭКО и материнская тромбофилия / Ж. Г. Джанджгава, В. О. Бицадзе // Пробл. репродукции. — 2005. — № 5. — С. 41–43.
5. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя / Ф. В. Дахно, В. В. Камінського, О. М. Юзько, В. Д. Зукіна // Наука та інновації. — 2011. — Т. 7, № 4. — С. 102–103.
6. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя : навч. посібн. / за заг. ред. проф. Ф. В. Дахна, чл.-кор. НАМН України проф. В. В. Камінського, проф. О. М. Юзька. — К., 2011. — 338 с.
7. Евсюкова И. И. Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / И. И. Евсюкова, Н. А. Маслянок // Пробл. репродукции. — 2005. — № 2. — С. 49–52.
8. Кулаков В. И. Лечение женского и мужского бесплодия / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов, Л. Н. Кузьмичев. — М. : МИА, 2008. — С. 592.

9. Локшин В. Н. Клинико-статистическая характеристика здоровья детей, зачатых в результате экстракорпорального оплодотворения / В. Н. Локшин // Пробл. репродукции. — 2005. — № 2. — С. 54—55.
10. Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников / Т. А. Назаренко. — М. : МЕДпресс—информ, 2008. — 272 с.
11. Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій : наказ МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р. [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
12. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов / под ред. В. С. Корсака. — М. : ООО «Издательский дом «Свитчайлд Медиа», 2008. — 280 с.
13. Чайка В. К. Состояние здоровья детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий / В. К. Чайка, Ю. Ф. Батман, И. Т. Говоруха // Здоровье ребенка. — 2011. — № 1 (28). — С. 108—114.
14. Щербакова JI. H. Репродуктивные потери в ранние сроки беременности у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников в цикле ЭКО / Л. Н. Щербакова, О.Б. Панина // Вестн. РУДН. — 2009. — № 7. — С. 131—136.
15. Are screening examinations necessary in ruling out ocular malformations after reproduction treatment? / P. Riebeling [et al.] // *Klin. Monats Augenheilkd.* — 2007. — Vol. 224, № 5. — P. 417—421.
16. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia / M. Hansen, J. J. Kurinczuk, N. de Klerk [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 120. — P. 852—863.
17. 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. — P. 1331—1337.
18. Bowdin S. A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders / S. Bowdin [et al.] // *Hum Reprod.* — 2007. — Vol. 22, № 12. — P. 3237—3240.
19. Celermajer D. S. Manipulating nature: might there be a cardiovascular price to pay for the miracle of assisted conception? / D. S. Celermajer // *Circulation.* — 2012. — Vol. 125. — P. 1832—1834.
20. Childhood outcomes of assisted reproductive technology / T. Savage, J. Peek, P. L. Hofman, W. S. Cutfield // *Hum. Reprod.* — 2011. — Vol. 26 — P. 2392—2400.
21. Children born after assisted reproduction at greater risk of congenital malformation. — Geraldine Viot, *Maternite*, 2010.
22. Eisenberg E. Long-term outcomes in children born after assisted conception / E. Eisenberg // *Semin Reprod Med.* — 2012. — Vol. 30, № 2. — P. 123—130.
23. Estimation of the contribution of non-assisted reproductive technology ovulation stimulation fertility treatments to US singleton and multiple births / L. A. Schieve, O. Devine, C. A. Boyle [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 170, № 11. — P. 1396—1407.
24. Fauser B. C. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature / B. C. Fauser, P. Devoyer, K. Diedrich, Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group : *Reprod Biomed Online*, 2013.
25. Finnstrøm O. Cerebral Palsy Among Children Born After in Vitro Fertilization: The Role of Preterm Delivery-A Population-Based, Cohort Study / O. Finnstrøm // *PEDIATRICS* — 2006. — Vol. 118, № 2. — P. 475—482.
26. Growth and development of children born after in-vitro fertilization / M. Ceelen, M. M. van Weissenbruch, J. P. Vermeiden [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90 — P. 1662—1673.
27. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8—18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents / M. Ceelen, M. M. van Weissenbruch, J. Prein [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24. — P. 2788—2795.
28. Hansen M. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects — a systematic review / M. Hansen, C. Bower, E. Milne [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20. — P. 328—338.
29. Health of children born as a result of in vitro fertilization / R. Klemetti [et al.] // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118, № 5. — P. 1819—1827.
30. Hvidtj?rn D. Health of Children Born as a Result of In Vitro Fertilization / D. Hvidtj?rn, J. Grove // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118, № 5. — P. 1819—1827.
31. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk / B. Kallen [et al.] // *Fertil Steril.* — 2005. — Vol. 84, № 3. — P. 605—610.
32. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples / M. Ludwig, A. Katalinic, S. Gross [et al.] // *J. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 42. — P. 289—291.
33. K?llen B. Cancer Risk in Children and Young Adults Conceived by In Vitro Fertilization / B. K?llen // *Pediatrics.* — 2010. — Vol. 126, № 2. — P. 270—276.
34. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990. A Systematic Analysis of 277 Health Surveys / M. Mascarenhas, S. Flaxman, T. Boerma [et al.] // *PLoS Med.* — 2012. — Vol. 9, № 12.
35. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception / M. Ceelen, M. M. van Weissenbruch, J. P. Vermeiden [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2008. — Vol. 23. — P. 2791—2798.
36. Rennie J. M. Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Semin Fetal J. M. Rennie, C. F. Hagmann, N. J. Robertson* // *Neonatal Med.* — 2007. — Vol. 12, № 5. — P. 398—407.
37. Reproductive technologies and the risk of birth defects / M. J. Davies, V. M. Moore, K. J. Wilson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1803—1813.
38. Rimm A. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility / A. A. Rimm, A. C. Katayama, K. P. Katayama // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2011. — Vol. 28. — P. 699—705.
39. Shetal I. Shah, S. Van McCrary // *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine — IOS Press.* — 2010. — Vol. 3, № 2. — P. 77—84.
40. Smaller fetal size in singletons after infertility therapies: the influence of technology and the underlying infertility / A. R. Cooper, K. E. O'Neill, J. E. Allsworth [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96. — P. 1100—1116.
41. The implantation sites of early gestational sacs after embryo transfers and natural conception / H. H. Seak, J. H. Cho, A. Kim [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2008. — Vol. 90. — P. 1020—1021.
42. The Influence of Family Characteristics on Perinatal Decision Making / R. Klemetti, T. Sevon, K. R. Marcello, J. L. Stefano // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 127, № 4. — P. 934—939.
43. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation / K. Tararbit, N. Lelong, A. C. Thieulin [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2013. — Vol. 28. — P. 367—374.
44. Uterine luminal epithelium-specific proline-rich acidic protein 1 (PRAP1) as a marker for successful embryo implantation / D. P. Honglu, M. S. Shuo Xiao, B. S. Fei Zhao [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 94. — P. 2808—2811.
45. Vibhuti S. Neonatal outcomes among multiple births  $\leq 32$  weeks gestational age: Does mode of conception have an impact? A Cohort Study / S. Vibhuti, Haydi, S. Karan, Y. Woojin, S. Prakeshkumar // *BMC Pediatrics* — 2010. — Vol. 10. — P. 75.
46. Zhu J. L. Parental infertility and cerebral palsy in children / J. L. Zhu, D. Hvidtj?rn, O. Basso, C. Obel [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 25. — P. 3142—3145.

## Состояние здоровья детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы)

Ю.В. Сороколат

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

**Резюме.** Украина относится к странам с неблагоприятной демографической ситуацией. Среди многих факторов, которые влияют на рождаемость, значительную часть составляют бесплодные браки. Ведущее место в лечении большинства форм бесплодия принадлежит методам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Беременность и роды, наступившие в результате их использования, имеют высокий риск осложнений, а клиническое состояние детей требует повышенного внимания и оказания своевременной помощи.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, состояние здоровья детей.

## Health of children born as a result of assisted reproductive technologies (Review)

Y.V. Sorokolat

Kharkov National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

**Summary.** We live in a country with not prosperous demographically. Among the many factors that affect fertility, the major portion of infertile marriages. Assisted reproductive technology is the best treatment for most forms of infertility. Pregnancy and childbirth, occurred as a result of their use, are at high risk of complications, and the clinical condition of the child requires special attention and assistance.

**Key words:** assisted reproductive technologies, status of children health

### Сведения об авторах:

**Сороколат Юрий Владимирович** — Директор Департамента охраны здоровья и социальных вопросов Харьковского городского совета, Харьковская медицинская академия последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Сумская, 64; тел. (057) 700-37-16.

Статья поступила в редакцию 21.01.2014 г.

### НОВОСТИ

#### Фахівці МОЗ України провели навчальний семінар для херсонських лікарів

У Херсоні в рамках проведення європейського тижня імунізації 28 лютого 2014 року відбувся навчальний семінар «Проблемні питання профілактики та лікування інфекційних і соматичних захворювань у дітей» з метою удосконалення організаційної роботи з питань імунопрофілактики та інфекційних хвороб за участю провідних фахівців Міністерства охорони здоров'я України.

Начальник відділу лікувально-профілактичної допомоги дітям і матерям департаменту охорони здоров'я Херсонської облдержадміністрації Наталя Марченко привітала учасників конференції та нагородила кращих спеціалістів області грамотами.

«Захід спрямований на те, щоб лікарі без відриву від свого робочого місця мали змогу отримувати найсучасніші відомості про методику, діагностику лікування захворювань від провідних фахівців МОЗ і Національної академії медичних наук України, — зазначила Наталя Марченко. — Адже основною метою семінару було підвищення рівня лікарів-педіатрів, сімейних лікарів, інфекціоністів щодо планової профілактики та лікування поширених соматичних захворювань».

У семінарі взяли участь завідувач кафедру педіатрії №2 НМАПО ім. П.Л. Шупика Вячеслав Бережний, завідувач кафедру дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, головний позаштатний дитячий інфекціоніст МОЗ України Сергій Крамарьов і головні дитячі спеціалісти МОЗ України.

Під час семінару фахівці МОЗ України зосередили увагу учасників на питаннях удосконалення організаційної роботи з питань імунопрофілактики та профілактики інфекційних хвороб у дітей. Зокрема, Вячеслав Бережний у своєму виступі «Про світові стандарти вакцинопрофілактики у дітей» зазначив, що близько чверті смертей дітей віком до п'яти років можна попередити шляхом вакцинації.

Сергій Крамарьов висвітлив етико-правові аспекти імунопрофілактики, лікування ГРІ у дітей і сучасні підходи до лікування гострих кишкових інфекцій у дітей.

Наприкінці семінару всі зареєстровані учасники отримали сертифікати, відзначивши, що така форма підвищення кваліфікації високо оцінюється практикуючими лікарями, адже навчальні семінари дають змогу отримати необхідні практичні знання та покращити якість надання медичної допомоги.

*Прес-служба МОЗ України*