

УДК 618.5+616-053.31]-02:618.177-089.888.11

Т.В. Стоева, В.В. Синенко, Е.А. Стречень

Врожденные пороки развития у детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Одесский национальный медицинский университет, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.8(80):45-48; doi 10.15574/SP.2016.80.45

Цель — определение частоты и структуры врожденных пороков развития у детей, рожденных в результате индуцированной беременности.

Пациенты и методы. Было обследовано 74 ребенка, рожденных с применением вспомогательной репродуктивной технологии (метод ИКСИ).

Результаты. Частота пороков развития у обследованных детей составила 24,3%. В структуре определены пороки сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной систем, а также опорно-двигательного аппарата и органов чувств. Удельный вес больших пороков составил 27,8%, малых аномалий развития — 72,2%. Анализ значимости анамнестических факторов продемонстрировал наличие ассоциативной связи возникновения пороков развития и соматического ($\chi^2=8,4$, $p=0,004$), репродуктивного ($\chi^2=14,45$, $p=0,0001$) здоровья матерей обследованных детей.

Выводы. Проведенный анализ показал высокую частоту врожденных пороков развития у детей, рожденных в результате индуцированной беременности. В структуре патологии зарегистрировано преобладание ($p<0,001$) малых аномалий, на возникновение которых существенное влияние оказывало состояние соматического и репродуктивного здоровья матерей.

Ключевые слова: дети, ВРТ (ИКСИ), врожденные пороки развития.

Введение

Сегодня вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) активно применяются для достижения беременности и включают методы индукции овуляции, искусственного оплодотворения — *in vitro fertilization* (IVF) и интрацитоплазматического введения клеток — *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI) [6,11]. Техника процедур IVF постоянно совершенствуется. Благодаря применению ВРТ удалось существенно повлиять на проблему бесплодия, результатом чего становится возможность вынашивания и рождения здорового ребенка.

В то же время течение беременности и развитие плода в таких ситуациях сопряжено с рядом факторов, связанных с причиной репродуктивной дисфункции [10], обуславливающих выбор способа оплодотворения, определяющих интенсивность медикаментозной поддержки беременности и возможности родоразрешения [7,10].

Очевидно, что в силу перечисленных причин беременность, наступившая в результате применения ВРТ, сопряжена с более высоким риском неблагоприятных исходов. Многие авторы демонстрируют наличие у детей, рожденных с применением ВРТ, отклонений в состоянии физического и психического развития, врожденных аномалий и пороков развития [1,4,6,7,9].

Выделить причину возникновения отклонений в состоянии здоровья таких детей достаточно сложно, вследствие ряда причин. Прежде всего, сама по себе попытка IVF свидетельствует о проблемах репродуктивного здоровья будущей матери (дисфункция фаллопиевых труб, эндометриоз и др.) и отца (нарушение свойств сперматозоидов, делеции Y-хромосомы и др.) ребенка [1]. Не менее важное влияние оказывают и технические особенности IVF, а именно повреждающее действие механических манипуляций с мембраной и цитоплазмой яйцеклетки, отсутствие естественной селекции мужских половых клеток, инвазивные манипуляции и эмбриотрансфер [5]. Кроме того, подготовка к процедуре IVF/ICSI сопряжена с необходимостью существенной медикамен-

тозной стимуляции, индукции овуляции. Дальнейшее развитие индуцированной беременности также требует лекарственной поддержки, что не может не отразиться на развитии ребенка.

Тем не менее, некоторые крупные исследования с четким дизайном демонстрируют лишь незначительное увеличение риска возникновения аномалий развития и метаболических расстройств у детей, рожденных с применением ВРТ [2,8]. Следует полагать, что в данном случае анализируются преимущественно так называемые «большие пороки» развития, наличие которых сопровождается существенной анатомо-физиологической дисфункцией и требует проведения хирургической коррекции [7,10].

Очевидно, разноречивые данные по частоте возникновения и особенностям пороков и аномалий развития у детей данной категории связаны с неодинаковыми методологическими подходами в дизайне, неоднозначной терминологией, анализом материала в небольших выборках. К сожалению, необходимых для окончательного видения ситуации данных по-прежнему мало. Так, всего 5% исследований обозначенного направления проводится в высокоразвитых странах [1,7,10].

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения проблемы.

В связи с этим **целью** нашего исследования было определение частоты и структуры врожденных пороков развития у детей, рожденных в результате применения ВРТ (ИКСИ).

Материал и методы исследования

Для достижения цели исследования было обследовано 74 ребенка, рожденных в результате ВРТ методом ИКСИ в возрасте от 1 мес. до 7 лет. Наличие врожденных аномалий развития подтверждено данными лабораторно-инструментальных исследований. Наряду с клиническим обследованием ребенка проводили анализ течения антенатального и перинатального периода, особое внимание уделяли изучению особенностей преконцептуального этапа.

Полученные результаты обрабатывались с помощью параметрических и непараметрических методов с вычислением среднего арифметического значения, стандартного отклонения. Для сравнения двух средних величин использовали критерий Стьюдента (t), разницу сравниваемых параметров считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для изучения связи событий анализировали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом, критерий χ^2 . Статистическая обработка материалов проводилась с применением пакета программ EXCEL for Windows, STATISTICA 7.0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

С учетом дефиниции Всемирной организации здравоохранения («Врожденные пороки развития — это структурные или функциональные аномалии, в том числе метаболические нарушения, присутствующие с момента рождения», ВОЗ, Женева, 2009), врожденные пороки и аномалии развития были документированы у 18 из 74 обследованных детей (24,3±4,9)%. Более узкое рассмотрение выявленных отклонений позволило выделить группу детей с врожденными дефектами, требующими проведения хирургической коррекции — большие аномалии развития (БАР), 5 (6,7±2,9)%, и группу детей с аномалиями развития и дисплазиями, при которых анатомические изменения не приводили к существенному нарушению функций — малые аномалии развития (МАР), 13 (17,6±4,3)%.

Большие аномалии развития были представлены пороками сердечно-сосудистой (12,5±11,7)%, мочевыделительной (25,0±15,3)%, мочеполовой (25,0±15,3)%, нервной (пороки зрительного и слухового анализаторов) (37,5±17,1)%.

В группе обследованных детей малые аномалии встречались значительно чаще, чем большие пороки ($p < 0,05$). Следует отметить, что у (55,6±11,7)% детей отмечалось сочетание более двух врожденных аномалий развития. Высокий порог стигматизации (наличие одновременно более пяти малых аномалий, или стигм дисэмбриогенеза) был выявлен у (16,7±8,8)% обследованных детей с диагностированными пороками развития.

В структуре врожденных аномалий преобладали пороки сердечно-сосудистой системы, удельный вес которых составил (72,2±10,5)%. Дефект межжелудочковой перегородки был выявлен у троих обследованных детей, что составляет (4,1±2,3)% в группе обследованных детей и превышает общепопуляционные показатели. Ранее

выявление данного порока в периоде внутриутробного развития зарегистрировано у (66,6±27,1)% детей. Размеры выявленного дефекта составляли 1,1–2,5 мм. Врожденный порок сердца — дефект межпредсердной перегородки (размером более 2–3 мм) выявлен у 10 (13,5±3,9)% обследованных детей. Пренатальной регистрации порока не документировано в связи с тем, что овальное окно является физиологическим шунтом во внутриутробном периоде. Открытый аортальный проток (ОАП) диагностирован у 4 (5,4±2,6)% детей. У одного ребенка (девочки) была обнаружена изолированная аномалия — мембрана левого предсердия, разделяющая полость предсердия на верхнезаднюю и передненижнюю камеры. Анатомические отклонения в строении сердца, не вызывающие значительных клинических и гемодинамических нарушений, — малые аномалии развития сердца, в виде наличия дополнительных трабекул левого желудочка, пролапса клапанов были определены у 15 (20,3±4,6)% детей. Сочетание кардиальных пороков с другими аномалиями развития наблюдалось у (16,7±8,8)% детей. Наличие пороков сердечно-сосудистой системы чаще наблюдалось у девочек ($p > 0,05$).

Врожденные пороки органов пищеварения были преимущественно представлены малыми аномалиями развития. Выявленные у (13,5±3,9)% детей аномалии развития билиарного тракта не сопровождалась функциональными нарушениями или были компенсированными и диагностировались, как правило, в возрасте старше трех лет. Аномалии развития желчного пузыря чаще встречались у девочек ($p > 0,05$). Недостаточность кардии пищевода с недоразвитием нервно-мышечного аппарата нижнего пищеводного сфинктера зарегистрирована у одного ребенка в раннем неонатальном периоде.

Врожденные пороки органов мочевыделительной системы были выявлены у 4 (5,4±2,6)% обследованных детей. Согласно данным литературы, аномалии почек чаще встречаются у девочек, а пороки мочевыделительных структур — у мальчиков. Полученные результаты согласуются с приведенной закономерностью. Аномалии количества — удвоение почек — были диагностированы у двоих девочек, что составило (2,7±1,9)%. Следует отметить, что диагностика аномалий развития почек была проведена антенатально на основании данных УЗИ плода с полученной информацией об увеличении одной из почек и расширении чашечно-лоханочного комплекса. В большинстве случаев выявлялись указания на заболевания почек в семье. Сочетание пороков мочевой системы

Таблица

Особенности акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей обследованных детей

Исследуемый признак	Группы обследованных детей				p		
	ВРТ 1	ВРТ/БАР 2	ВРТ/МАР 3	ВРТ/ВПП 4	1–2	1–3	1–4
Возраст матери старше 35 лет	16,1±4,9	40,0±21,9	38,5±13,5	38,9±11,5	0,18	0,07	0,04
Экстрагенитальная патология	8,9±3,8	40,0±21,9	46,2±13,8	44,4±11,7	0,04	0,001	0,001
Анемия беременных	1,8±1,8	20,0±17,9	15,4±10,0	16,7±8,8	0,02	0,03	0,01
Хроническая патология МВС	–	20,0±17,9	7,7±7,4	11,1±7,4	0,001	0,04	0,01
Хроническая патология ЖКТ	5,4±3,0	–	7,7±7,4	5,6±5,4	0,59	0,75	0,97
Персистирующая вирусная инфекция	5,4±3,0	20,0±17,9	15,4±10,0	16,7±8,8	0,20	0,20	0,12
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	67,9±6,2	100,0	69,2±12,8	77,8±9,8	0,13	0,92	0,42
Воспалительные заболевания ОМТ	8,9±3,8	40,0±21,9	23,1±11,7	27,8±10,6	0,04	0,15	0,04
Выкидыши	17,9±5,1	40,0±21,9	30,8±12,8	33,3±11,1	0,23	0,29	0,165
Угроза прерывания беременности	28,6±6,0	80,0±17,9	46,2±13,8	55,6±11,7	0,018	0,22	0,03

Примечание: ВРТ — дети, рожденные с применением ВРТ, без выявленных пороков развития; ВРТ/МАР — дети, рожденные с применением ВРТ, с малыми аномалиями развития; ВРТ/БАР — дети, рожденные с применением ВРТ, с большими аномалиями развития; ВРТ/ВПП — дети, рожденные с применением ВРТ, с выявленными пороками и аномалиями развития.

с другими аномалиями развития определялось у одного ребенка. Крипторхизм был диагностирован у (2,7±1,9)% обследованных детей, при этом встречалась как брюшная, так и паховая формы аномалии.

В структуре врожденных дефектов опорно-двигательного аппарата, выявленных у (8,1±3,2)% детей, диагностированы хондродисплазия (2,7±1,9)% и дисплазия тазобедренных суставов (5,4±2,6)%.

Врожденные пороки анализаторов ЦНС выявлены у 3 (4,1±2,3)% детей. У одного ребенка диагностирована врожденная сосудистая аномалия сетчатки, по поводу чего была проведена лазерная коагуляция аваскулярных зон. Аномалия развития органа зрения в данном случае сочеталась с пороком сердца. У двоих обследованных детей выявлена врожденная патология кохлеарного аппарата.

Представленная структура и частота врожденных аномалий развития у детей, рожденных с применением ВРТ, обуславливают необходимость поиска вероятных причин их возникновения. Согласно существующим представлениям, в 1/4 случаев пороки развития обусловлены многофакторными причинами, отражающими комплексное взаимодействие различных генетических дефектов и неблагоприятных факторов окружающей среды.

В ходе работы был проведен анализ анамнестических данных для изучения влияния различных факторов в возникновении пороков и аномалий развития. Полученные в ходе анализа результаты позволили определить значимость некоторых анамнестических факторов (с учетом соматического и репродуктивного здоровья матерей) в развитии врожденных пороков у детей, рожденных в результате индуцированной беременности. Как видно из таблицы, на возникновение пороков развития существенное влияние оказывал возраст матери ($\chi^2=4,18$, $p=0,04$), что согласуется с имеющимися исследованиями, указывающими на снижение фертильности у женщин старше 30 лет, а также регрессию овариального резерва с нарушением морфологических, генетических и биофизических свойств гамет. Наличие экстрагенитальной патологии существенно влияло на развитие как малых, так и больших пороков развития у детей. При этом выявлена

ассоциация с анемией во время беременности ($\chi^2=5,89$, $p=0,01$), наличием патологии мочевыделительной системы ($\chi^2=8,4$, $p=0,004$).

Доказано значимое влияние на возникновение пороков развития персистирующей вирусной инфекции. Несмотря на отсутствие достоверных отличий в группах сравнения по данному показателю, его влияние на возникновение пороков развития является значимым — ОШ 4,42 (ДИ 95% 1,64–13,25). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матерей чаще наблюдался в группе детей с БАР, при этом ассоциация с наличием пороков была значимой ($\chi^2=14,45$, $p=0,0001$). Также высокий уровень ассоциации с пороками развития продемонстрировали воспалительные заболевания органов малого таза (ОМТ; $\chi^2=4,14$, $p=0,04$) и угроза прерывания беременности ($\chi^2=4,35$, $p=0,03$) в анамнезе у матерей обследованных детей.

Таким образом, у детей, рожденных в результате индуцированной беременности, высокая частота аномалий развития свидетельствует о необходимости ранней диагностики и дальнейшего динамического наблюдения педиатром. Оптимизация ведения таких детей предполагает проведение антенатальной и своевременной постнатальной диагностики врожденных аномалий развития, а также изучение состояния здоровья матерей с получением детальной информации в отношении их соматического и репродуктивного анамнеза, особенностей течения беременности.

Выводы

У детей, рожденных с применением ВРТ, врожденные пороки и аномалии развития определяются в 24,3% случаев и касаются сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной систем, а также опорно-двигательного аппарата и органов чувств. Частота возникновения малых аномалий (17,6%) и больших пороков развития (6,7%) ассоциируется с состоянием соматического и репродуктивного здоровья матери, где анамнестически наиболее значимыми факторам являются патология мочевыделительной системы ($p=0,004$) и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез ($p=0,0001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекологический анамнез женщин, поступивших для лечения в программы вспомогательных репродуктивных технологий / З. З. Токова, И. Е. Корнеева, Е. Н. Медведева [и др.] // Гинекология. — 2013. — № 15 (5). — С. 56–58.
2. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children / A. Rimm, A. Katayama, M. Diaz, K. Katayama // J. Assist. Reprod. Genet. — 2004. — № 21. — P. 437–439.
3. Assisted reproductive techniques and the risk of anorectal malformations: a German casecontrol study / N. Zwick, E. Jenetzky, E. Schmiedeke [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. — 2012. — № 7. — P. 65.
4. Davies M. J. Reproductive technologies and the risk of birth defects / M. J. Davies, V. M. Moore, K. J. Willson // N. Engl. J. Med. — 2012. — № 19. — P. 1803–1813.
5. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients / Q. F. Cai // Hum. Reprod. — 2011. — Vol. 26. — № 9. — P. 2352–2540.
6. Maternal and child outcome after in vitro fertilization — a review of 25 years population based data from Sweden / O. Finnstrom, B. Kallen, A. Lindam [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2011. — № 90 (5). — P. 494–500.
7. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ ICSI: a systematic review and metaanalysis / S. Pandey, A. Shetty, M. Hamilton [et al.] // Hum Reprod Update. — 2012. — № 18 (5). — P. 485–503.
8. Ocular manifestations in children born after in vitro fertilization / Anteby I., Cohen E., Anteby E., BenEzra D. // Arch. Ophthalmol. — 2001. — № 119 (10). — P. 1525–1529.
9. Parental infertility and cerebralpalsy in children / J. Zhu, D. Hvidtjern, O. Basso [et al.] // Human Reproduction. — 2010. — Vol. 25. — № 12. — P. 3142–3145.
10. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation / K. Tararbit, N. Lelong, A. Thieulin [et al.] // Human Reproduction. — 2013. — Vol. 28. — P. 367–374.
11. Wen J. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and in tracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis / J. Wen, J. Jiang, C. Ding // Fertil. Steril. — 2012. — № 97 (6). — P. 1331–1337.

Природжені вади розвитку у дітей, народжених із використанням допоміжних репродуктивних технологій

Т.В. Стоєва, В.В. Синенко, О.О. Стречень

Одеський національний медичний університет, Україна

Мета — визначення частоти і структури природжених вад розвитку у дітей, народжених у результаті індукованої вагітності.

Пацієнти і методи. Було обстежено 74 дитини, народжені із застосуванням допоміжної репродуктивної технології (метод ІКСІ).

Результати. Частота вад розвитку у обстежених дітей становила 24,3%. У структурі визначені вади серцево-судинної, сечовидільної, травної систем, а також опорно-рухового апарату та органів чуття. Питома вага великих вад склала 27,8%, малих аномалій розвитку — 72,2%. Аналіз значущості анамнестичних факторів продемонстрував наявність асоціативного зв'язку виникнення вад розвитку із соматичним ($\chi^2=8,4$, $p=0,004$) та репродуктивним ($\chi^2=14,45$, $p=0,0001$) здоров'ям матерів обстежених дітей.

Висновки. Проведений аналіз показав значну частоту природжених вад розвитку у дітей, народжених у результаті індукованої вагітності. У структурі патології зареєстровано переважання ($p<0,001$) малих аномалій, на виникнення яких істотний вплив мав стан соматичного і репродуктивного здоров'я матерів.

Ключові слова: діти, ДРТ (ІКСІ), природжені вади розвитку.

Congenital malformations in children born using assisted reproductive technologies

T.V. Stoieva, V.V. Synenko, E.A. Strechen

Odessa National Medical University, Ukraine

Objective — to determine the frequency and structure of congenital malformations in children born as a result of induced pregnancy.

Patients and methods. To achieve the goal were examined 74 children who was born with the help of reproductive technology (ICSI technique).

Results. The frequency of malformations in examined children was 24.3%. The cardiovascular malformations, urinary and digestive systems, as well as the abnormal of musculoskeletal system and sensory organs are defined in this structure. The proportion of big defects was 27.8%, small anomalies of development — 72.2%. Analysis of the anamnestic factors importance of demonstrated the presence of association of malformations occurrence and somatic ($\chi^2=8,4$, $p=0.004$) and reproductive ($\chi^2=14,45$, $p=0.0001$), health mothers of children examined.

Conclusions. The analysis showed a high incidence of congenital malformations in children born as a result of induced pregnancy. In the structure of registered prevalence of small anomalies ($p<0,001$) on the appearance of which is significantly affected by health of mothers.

Key words: children, ART (ICSI), congenital malformations.

Сведения об авторах:

Стоєва Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 2 Одесского национального медицинского университета.

Адрес: г. Одесса, ул. Люстдорфская дор, 1.

Синенко Виталий Владимирович — аспирант каф. педиатрии № 2 Одесского национального медицинского университета.

Адрес: г. Одесса, ул. Люстдорфская дор, 1.

Стречень Е.А. — каф. педиатрии № 2 Одесского национального медицинского университета.

Адрес: г. Одесса, ул. Люстдорфская дор, 1.

Статья поступила в редакцию 21.11.2016 г.