

Частота встречаемости врожденных пороков развития у детей, родившихся путем вспомогательных репродуктивных технологий в Азербайджане

Н.А.Садиева

Азербайджанский медицинский университет, кафедра детских болезней
Баку, Азербайджан

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида представляет собой особую форму экстракорпорального оплодотворения, применяющуюся при тяжелых формах мужского бесплодия. Однако сравнительные сведения о наличии или отсутствии частоты встречаемости врожденных пороков развития между детьми, родившимися путем естественного оплодотворения, и детьми, родившимися путем интрацитоплазматической инъекции цитоплазмы спермы (ИКСИ), весьма недостаточны. С этой целью, учитывая увеличение в Азербайджане числа детей, родившихся путем использования вспомогательных репродуктивных технологий, мы провели сравнительное изучение частоты встречаемости врожденных пороков развития между этими новорожденными и детьми, родившимися путем естественного оплодотворения. В исследование были включены 115 пациентов, родившихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (1 группа – 115 новорожденных, зачатых методом ИКСИ), 2 группа (20 человек) – методом внутриматочной инсеминации, а также 50 новорожденных, зачатых естественным путем. Проведенные исследования показали, что частота встречаемости врожденных пороков развития в 1 группе составила 9,5%, во 2 группе – 5,0%, в контрольной группе – 8,0%.

Ключевые слова: интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, врожденные пороки развития, вспомогательные репродуктивные технологии.

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) объединяет в себе методы, обеспечивающие оплодотворение яйцеклетки и сперматозоида в лабораторных условиях. К этим методам относятся экстракорпоральное оплодотворение, ИКСИ, эмбриокультура, предимплантационная диагностика, криоконсервация и перенос гамет, зигот и эмбрионов, а также донорство ооцитов, эмбрионов и суррогатное материнство. Прошло уже более 30 лет с тех пор, как в 1978 г. в Англии был рожден ребенок, зачатый путем использования методов ВРТ. Число детей, родившихся этим методом, во всем мире уже превышает 1 млн. На современном этапе развития медицины беременность путем искусственного оплодотворения составляет 1-4% [1, 2]. В последние годы наблюдается значительное совершенствование вспомогательных репродуктивных методов и технологии. Замораживание эмбрионов и являющиеся более инвазивным методом осуществления беременности, ИКСИ еще больше увеличили шансы наступления беременности у бесплодных пар. Являясь одним из методов ВРТ ИКСИ представляет собой искусственное микрохирургическое оплодотворение непосредственно в яйцеклетке путем инъекции сперматозоида. По этой причине возрос интерес к вопросу частоты встречаемости врожденных пороков развития (ВНР) у детей, возникающих при повреждении хромосом при использовании данного метода [3]. Несмотря на то, что подавляющее большинство детей, родившихся при помощи ВРТ, являются нормальными и здоровыми, на современном этапе состояние здоровья этих детей по сравнению с

состоянием здоровья детей, родившихся в результате естественного оплодотворения, подвергается большому риску, чему способствует множество причин. Так, в частности, при использовании ВРТ увеличиваются показатели перинатальной заболеваемости и смертности, обусловленные многоплодной беременностью, недоношенностью и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) [5]. С другой стороны, биологические и генетические особенности родителей с низкими репродуктивными способностями создают риск для новорожденных. Кроме того, лекарственные препараты и инвазивные методы, используемые в целях лечения бесплодия, могут быть причиной возникновения значительных проблем в состоянии здоровья плода и новорожденного [1, 6]. Литературные сведения говорят о том, что результаты исследований относительно частоты случаев ВПР между детьми, рожденными путем естественного оплодотворения, и детьми, рожденными методом ВРТ, совершенно разноречивы [4]. Эта разноречивость объясняется малым числом больных, включенных в исследование, отсутствием стандартных критериев, связанных с соответствующими методами при сравнении использованных сведений и явлений, определяющих развитие пороков. Необходимость данного эксперимента объяснялась тем, что процедура ИКСИ включает оплодотворение с помощью инъекции единичным сперматозоидом, имеющим сниженную подвижность и морфологию. Кроме того, технология как бы обходит процесс естественной селекции, повышая шанс оплодотворения аномальным сперматозоидом. Учитывая все перечисленное, впервые в Азербайджане нами была поставлена цель определить частоту встречаемости

ти врожденных пороков развития среди детей, рожденных методом ВРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

185 детей, привлеченных нами в исследование, были разделены на три группы: 1 группа – 115 детей, родившихся методом ИКСИ; 2 группа – 20 детей, родившихся методом ВИ; 3 группа – контрольная из 50 человек, родившихся путем естественного оплодотворения. Из 185 детей, включенных в исследование, 80 (43,2%) детей от одноплодной беременности и 105 (56,8%) детей от многоплодной беременности: в 1 группе 34 (29,6%) – от одноплодной и 81 (70,4%) – от многоплодной; во 2 группе 10 (50%) – от одноплодной и 10 (50%) – от многоплодной; в 3 группе 35 (70%) – от одноплодной и 15 (30%) – от многоплодной беременности. У всех детей были проанализированы пути родоразрешения, гестационный возраст, пол, масса при рождении, рост, ВПР и соответствующие им обследования, другие клинические диагнозы. Вместе с тем были исследованы данные относительно возраста матери, отягощенный гинекологический и акушерский анамнез, соматические патологии, гестозы, внутриутробная инфекция, гипертензия во время беременности, анемия, наличие или отсутствие гестационного диабета. В исследование не были включены дети, родившиеся от матерей с генетическими заболеваниями, фенилкетонурией, эпилепсией, больных диабетом, с вредными привычками, а также в результате родственных браков. Статистическая обработка проводилась при помощи U-критерия Уилкоксона, качественный анализ – при помощи χ^2 критерия Пирсона.

ТАБЛИЦА 1

Клинические особенности ВПР детей, родившихся методом ВРТ и естественным оплодотворением

	Новорожденные с ВПР, родившиеся при естественном оплодотворении		Новорожденные с ВПР, родившиеся при ВРТ	
	одноплодный (n=35)	многоплодный (n=15)	одноплодный (n=34)	многоплодный (n=80)
Возраст гестации	3 (8,5%)	1 (6,6%)	5 (14,2%)	6 (7,5%)
>37	2 (5,7%)	1 (6,6%)	5 (14,2%)	2 (2,5%)
<37	1 (2,8%)		4 (5%)	
Масса тела:				
<1500	1 (2,8%)		2 (2,5%)	
1500-2500				
>2500	2 (5,7%)	1 (6,6%)	5 (14,2%)	
Возраст матери	25,1±0,7	27,6±1,9	32,5±1,1	29,8±0,6
Пол (м/д)	1/2	-/2	3/2	3/3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости ВПР у всех детей составляет 8,6% (16 человек). У 25% (4 детей) была обнаружена как минимум одна тяжелая аномалия, у 31,2% (5 детей) — одна умеренно тяжелая аномалия (табл. 1).

Частота встречаемости врожденных пороков развития у детей, родившихся естественным оплодотворением, составила 8,0% (4 детей), а у детей, родившихся методом ИКСИ, — 9,5% (11 детей), и эта разница незначительна (табл. 2).

Развитие врожденных пороков среди детей, родившихся путем естественного оплодотворения, составляло 8,0%, у детей, родившихся методом ИКСИ — 9,5%, а среди обследованных детей, родившихся ВИ, — 5%.

Сравнительный анализ, проведенный в группах в зависимости от одноплодности и многоплодности, показал, что у детей, родившихся методом ИКСИ, ВПР составили от одноплодной беременности — 4,3% (5 детей), от многоплодной — 5,2% (6 детей); среди детей, родившихся путем естественного оплодотворения, от одноплодной беременности — 6% (3 детей), от многоплодной — 2% (1 ребенок). Среди ВПР были обнаружены синдром Денди-Уокера, агенезия мозолистого тела, дефект межжелудочковой и предсердной перегородки, врожденный гидроцефроз, крипторхизм, гидроцефалия, аноректальная атрезия, врожденная ректовагинальная фистула, гипоспадия и т.д. В основной группе у двух новорожденных была обнаружена атрезия ануса, в контрольной группе у одного пациента аноректальная атрезия и ректовестибулярная фистула.

Обращает на себя внимание тот факт, что у детей, родившихся методом ИКСИ, включенных нами в основную группу, были обнаружены такие пороки развития, как крипторхизм и гипоспадия. Причем причиной бесплодия у данных пар было мужское бесплодие. Мы связываем этот показатель не с техникой метода ИКСИ, а предполагаемой связью с генетическим фоном отцов, страдающих олигоспермией.

С самого начала введения ИКСИ в практику ВРТ стоял вопрос о его возможном негативном влиянии на потомство вследствие более инвазивной природы данного метода и необходимости использовать сперматозоиды более низкого качества. Считалось, что частота пороков при ИКСИ не отличалась от естественной популяции. При проведении масштабных исследований, касающихся развития детей после применения ИКСИ, выявлены противоречащие друг другу факты [4]. В литературе привлекает внимание тот факт, что исследования, проведенные на основе сравнения частоты встречаемости ВПР среди детей, родившихся методом ИКСИ и естественным оплодотворением, ВПР чаще встречаются у детей, родившихся методом ИКСИ, и, более того, обращают внимание частые случаи хромосомного аноплоида [4]. В проведенном Кохом с соавторами исследовании двух больных с синдромом Ангельмана, родившихся методом ИКСИ, была выдвинута мысль о том, что на ооцитном и преембриональном этапе этот метод может быть причиной материнского импринтинга [7].

Как и во всех других исследованиях, в нашем исследовании имеются некоторые методологические проблемы. Так, следует отметить, что внимательное отслеживание беременности, наступившей при использовании методов ВРТ, использование правильных методов профилактики, при необходимости проведение преедиплатанционной генетической диагностики, амниоцентеза, решение о прекращении беременности при предварительном обнаружении ВПР могут оказать влияние на частоту встречаемости случаев ВПР у данной группы детей.

ВЫВОДЫ

Как результат исследования хотим подчеркнуть тот факт, что при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий следует учесть биологические и генетические особенности родителей с низкими репродуктивными способностями, которые могут быть фактором риска для новорожденных. С другой

ТАБЛИЦА 2

Частота встречаемости тяжелых ВПР у детей, родившихся методом ИКСИ и естественным оплодотворением

Число детей с ВПР	Родившихся естественным оплодотворением	Родившихся ИКСИ	Родившихся ВИ
Одноплодный	1	1	-
Многоплодный	1	3	1
Всего	2(4,0%)	4(3,4%)	1(5,0)

сторони, діти у пар, страдаючих бесплодієм, родившиєся естественним оплодотворенієм или методом допомогательних репродуктивних технологій, крімє врожденних пороков розвитку, могут бєть подверженє другим генетическим расстройством. Несмотря на то, что имеютєя исследования, подтверждающие увеличение в результате допомогательных репродуктивних технологій риска таких редко встречающихся «импринтинговых» расстройств, как синдром Беквита-Видемана, синдром Ангельмана и Рас-села-Сильвера, их результаты являются спорными. По этой причине среди детей, родившихся с использованием методов допомогательных репродуктивних технологій, имеетєя необходимость исследования врожденних пороков развития и генетической патологии с привлечением большего числа детей данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basatemur E., Sutcliffe A. Follow-up of children born after ART // Placenta. — 2008. — Vol. 29. — P. 135-140.
2. Reddy U.M., Wapner R.J., Rebar R.W., Tasca R.J. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development Workshop // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 109. — P. 967-977.
3. Borge Q.J., Ronum T.O. Intracytoplasmic sperm injection risk of abnormalities // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2001. — Vol. 121. — P. 69-72.
4. Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C., Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 725-730.
5. Adamson D., Baker V. Multiple births from assisted reproductive technologies. A challenge that must be met // Fertil Steril. — 2004. — Vol. 81. — P. 517-522.
6. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? // Best Prac. Res. Clin. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 21. — P. 67-81.
7. Cox G.F., Burger J., Lip V. et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects // Am. J. Hum. Genet. — 2002. — Vol. 71. — P. 162-164.

Н.А.Садієва. Частота виникнення вроджених вад розвитку у дітей, що народилися шляхом допоміжних репродуктивних технологій в Азербайджані. Баку, Азербайджан.

Ключові слова: інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда, вроджені вади розвитку, допоміжні репродуктивні технології.

Інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда являє собою особливу форму екстракорпорального запліднення, яка застосовується при тяжких формах чоловічого безпліддя. Однак порівняльні дані про наявність чи відсутність частоти виникнення вроджених вад розвитку між дітьми, які народилися шляхом природного запліднення, та дітьми, які народилися шляхом інтрацитоплазматичної ін'єкції цитоплазми сперми (ІКСІ), є вельми недостатніми. Із цією метою, враховуючи збільшення в Азербайджані числа дітей, які народилися шляхом застосування допоміжних репродуктивних технологій, ми провели порівняльне вивчення частоти реєстрації вроджених вад розвитку між цими новонародженими та дітьми, які народилися шляхом природного запліднення. Дослідження проведене у 115 пацієнтів, які народилися в результаті допоміжних репродуктивних технологій (І група — 115 дітей, запліднених шляхом ІКСІ), 2 група (20 осіб) — шляхом внутрішньоматкової інсеминації, а також 50 новонароджених, запліднених природним шляхом. Показано, що частота вроджених вад розвитку в 1 групі складає 9,5%, у 2 групі — 5,0%, у контрольній групі — 8,0%.

N.A.Sadiyeva. Incidence of congenital malformations in children born ART in Azerbaijan. Baku, Azerbaijan.

Key words: intracytoplasmic sperm injection, congenital malformations, assisted reproductive technology.

Intracytoplasmic sperm injection has been introduced as a solution for male infertility. However, it is not exactly known whether the infants conceived with use of intracytoplasmic sperm injection have a higher risk of birth defects than infants conceived naturally. The aim of this study was to determine the incidence of congenital malformations in infants conceived with use of intracytoplasmic sperm injection versus by and natural conception. We assessed the incidence of birth defects in infants with ART than infants conceived naturally in Azerbaijan. 11 of 115 infants conceived with intracytoplasmic sperm injection (9,5%) had a birth defect, 1 of 20 infants conceived IUI (5%), as compared to 4 of 50 naturally conceived infants (8,0%).

Надійшла до редакції 06.05.2012 р.