

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  $\chi^2$ . 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. Раннее

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 переднижнюю камеры. Анатомические отклонения в строении сердца, не вызывающие значительных клинических и гемодинамических нарушений, — малые аномалии развития сердца, в виде наличия дополнительных трабекул левого желудочка, проlapsа 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. Ophthal. — 2001. — № 119 (10). — P. 1525–1529.
9. Parental infertility and cerebralpalsy in children / J. Zhu, D. Hvidtjurn, 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. Stoeva, 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.