УДК: 618.177-085:616-053.2

ОСОБЛИВОСТІ ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЩО НАРОДИЛИСЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Т.М. Клименко, К.В. Покотило, К.О. Голюк

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків, Україна)

Ключові слова: *запліднення in vitro, стан здоров'я новонароджених*

Резюме. *Безпліддя являє собою важливу медико-соціальну проблему сучасного суспільства. Провідне місце у лікуванні більшості форм жіночого та чоловічого безпліддя займає екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). Вагітність та пологи, що відбулися внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій, мають високий ризик ускладнень, а клінічний стан новонароджених потребує підвищеної уваги та своєчасного надання допомоги.*

За останніми даними ВООЗ 5% популяції безплідні з анатомічних, генетичних, ендокринологічних та імунологічних причин. У світі близько 48,5 млн. безплідних пар, 19,2 млн. мають труднощі з народженням первенця [4, 35]. Згідно дослідженням МОЗ в Україні рівень безпліддя сягає від 10–12% до 18–20% [2,3]. Найбільше від цієї проблеми страждають країни Східної Азії, Африки та Східної Європи [35]. В Росії частка безплідних шлюбів становить від 8 до 17% [11]. Серед причин безпліддя в Україні жіночі чинники становлять 80,1%, а чоловічі, відповідно, 19,9% [1,3]. Враховуючи від'ємний природній приріст населення України, що становить мінус 3,5 (за даними 2013 р.), безпліддя являє собою важливу медико-соціальну проблему [4].

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) називають «методами відчаю», а вагітність, що наступила при їх використанні, відноситься до групи високого ризику [7,13]. Згідно Наказу МОЗ України від 09.09.2013 р. №787, ДРТ - це методики лікування безпліддя, за яких маніпуляції з репродуктивними клітинами, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних клітин, процеси запліднення і розвитку ембріонів до переносу їх у матку реципієнта здійснюються в умовах in vitro [9]. До методів ДРТ відноситься: запліднення in vitro, контрольована стимуляція яєчників, внутрішньоматкова інсемінація спермою чоловіка або донора, донорство сперми та донорство ооцитів, ін'єкція сперматозоїда в цитоплазму ооцита (ІКСІ, від міжнародної назви методу ICSI-Intacytoplasmic Sperm Injection), сурогатне материнство, кріоконсервація гамет та ембріонів, ембіотрансфер [9].

У наш час методи запліднення in vitro (ЗІВ) та переносу ембріона займають провідне місце у лікуванні більшості форм жіночого та чоловічого безпліддя. За їх допомогою було зачато більше 200 000 дітей. Першій дитині, що була зачата методом ЗІВ зараз 32 роки. Ефективність програми ЗІВ становить від 20 до 40% [4,7]. У розвинених країнах близько 1% всіх дітей народжується при застосуванні методів ЗІВ [3,35].

При дослідженні анамнезу жінок, що звертались до методів ДРТ, зокрема ЗІВ, встановлено, що більшість з них віком старше 30 років, у 72% випадків – первородящі, у 25% – перша вагітність завершилась перериванням [13,33]. Характерний обтяжений преморбідний фон: гормональне навантаження, гіпертонічна хвороба і захворювання ШКТ, ендометріоз і міома матки. У подальшому спостерігається високий ризик ускладненого протікання пологів - багатоплідна вагітність, синдром гіперстимуляції яєчників, позаматкова вагітність, прееклапсія і гестаційний діабет та високий відсоток оперативного родрозрішення [12,32,33].

Одним з основних недоліків методу ЗІВ є багатоплідна вагітність, яка складає 25%, порівняно із спонтанною вагітністю – 1%. За даними багатьох авторів, при використанні методів ДРТ 20,6% вагітностей завершуються народженням двієнь, 4,08% – трієнь та більше плодів [1,6,8]. При спонтанній вагітності двійні становлять близько 1%, трійні – 0,1% [8, 11].

Саме цей факт вважається провідною причиною високої частки недоношених новонароджених серед дітей, народжених із застосуванням ЗІВ – 22,6%, порівняно зі світовим показником 5–10% [5,6,11]. Крім того, на передчасні пологи впливає гіпофункція яєчників, що реєструється у більшості жінок з без-

пліддям [5]. Але порівняння багатоплідних та одноплідних вагітностей при використанні ДРТ вказують, що одноплідна вагітність також має високі показники перинатальних ускладнень, таких як передчасні пологи і перинатальна смертність, а також ускладнень з боку матері [20,32,33]. За результатами російських дослідників загроза переривання вагітності після ДРТ становить 62,5% при трубно-перитонеальному безплідді та 94,3% при ендокринному[12].

Щербакова Л.Н. (2009) та Назаренко Т.А. (2008) відмічають, що після ДРТ у 73,1% пацієнток мали місце строкові пологи, 33,6% становили передчасні пологи, у 21% спостерігалось переривання вагітності до 20 тижнів [10, 14].

Багатоплідна вагітність та передчасні пологи пов'язані з високим ризиком для новонароджених. Одним з ускладнень при багатоплідній вагітності є фето-фетальний анастомоз, що зустрічається у 12–20% випадків для двієнь, та у 40% – для трієнь [13]. Не зважаючи на досягнення сучасної перинатології та неонатології, цей феномен значно збільшує показники перинатальної смертності (39,6% для двієнь ті 79,3% для трієнь). Крім того, багатоплідна вагітність ускладнюється плацентарною дисфункцією, гіпотрофією плодів та високою частотою дистресу плода [6,13].

Дослідження американських вчених вказують, що після використання ДРТ 6% дітей народжуються з масою тіла менше 2500г і 6% з вагою менше 1500г, у порівнянні з 1% при спонтанній вагітності [38]. Аналогічні дані приводять дослідження, проведені у Франції та на Тайвані [39,41]. За даними Наукового центру здоров'я РАМН за період 2005–2006 рр. серед дітей, народжених після використання ЗІВ, 10,5% народилися з низькою та дуже низькою масою тіла [11]. Підвищений ризик гіпотрофії та передчасних пологів характерний як для багатоплідної, так і для одноплідної вагітності [18].

Існують дані про затримку внутрішньоутробного росту плода (ЗВУР) при використанні ЗІВ, але вони є протилежними і неточними. Так, за даними французьких авторів ЗВУР складає 14% для вагітностей одним плодом, 45% – для двійні, 70% – для трійні. При спонтанній вагітності – 3; 25 і 40% відповідно [43]. 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 кріоембріону [28, 39].

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 кожної пари при монохоріальному типі плацентації та у кожної третьої двійні при дихоріальному типі [11, 43].

Подальший аналіз стану здоров'я дітей також має суперечливі дані. Деякі дослідники вважають, що в цілому стан здоров'я дітей, народжених при використанні ЗІВ, задовільний [7, 23]. Але більшість даних свідчить про те, що ці діти частіше потребують реанімаційної допомоги та посиленого медичного нагляду [8, 11, 16, 17, 40].

Найпоширенішими проблемами, що зустрічаються у дітей після ЗІВ та інших методів ДРТ, є потреба у реанімаційних заходах та ШВЛ, важкі ураження центральної нервової системи, анемія, тривала гіпербілірубінемія та вроджені вади розвитку [8,13,24]. Враховуючи високу частоту ускладнень вагітності та передчасних пологів, діти після ЗІВ, частіше потребують реанімаційної допомоги та пролонговану ШВЛ [8]. Більше половини дітей, народжених після лікування безпліддя, мають патологічні прояви з боку центральної нервової системи (ЦНС), зокрема гіпоксичного генезу [23]. При цьому, у 56% вони мають транзиторний характер [36]. Дослідження дітей, народжених при використанні ДРТ у Фінляндії та Норвегії показали, що ці діти мають у 3 рази вищий ризик розвитку ДЦП [25,26,45]. Хоча останні дослідження, проведені Шведськими вченими, говорять про недостатню достовірність цих даних [30]. Значна кількість досліджень вказує на підвищений ризик вроджених вад розвитку [26, 37]. Дані мета-аналізу 46 досліджень оцінки частоти вроджених вад розвитку, при використанні ЗІВ та ІКСІ у порівнянні з природнім зачаттям, вказують на підвищений ризик розвитку вад серцево-судинної та сечостатевої систем [44].

Епідеміологічні дослідження австралійських вчених також виявили підвищений ризик вроджених вад розвитку, пов'язаний із ЗІВ, але дані виявилися не значимими після врахування даних батьківського анамнезу (вік та статус безпліддя) [22]. При вивченні зв'язку між вродженими вадами серця та використання методів ДРТ, було встановлено, що вади серця по типу Фалло зустрічаються у

6,6% дітей після ЗІВ, у порівнянні з 3,5% при спонтанних вагітностях. Але автори дослідження не змогли встановити, чи такий ефект зумовлений використанням допоміжних технологій, чи репродуктивними проблемами батьків [42]. Результатами вивчення здоров'я дітей, народжених після використання ДРТ у Франції за період 2003–2007 рр., встановлено, що 4,24% дітей мали вроджені вади розвитку. Найбільш розповсюдженні вади розвитку серцево-судинної і сечостатевої систем, причому ці вади частіше зустрічалися у хлопчиків [17, 21].

Таким чином, важливими та маловивченими в області репродуктивних технологій є питання генетики та епігенетики. Оскільки, як було наведено вище, до методів ДРТ частіше звертаються жінки у віці після 30 років, збільшується вірогідність отримати анормальні гамети. Дослідження вказують на зв'язок між ЗІВ та наявністю епігенетичних модифікацій, фенотипічні або пов'язані із зміною експресії генів [26,29]. До епігенетичних змін відносяться метилування ДНК, модифікація гістонів та інші біохімічні зміни, що впливають на структуру хромосоми. Геномним імпринтом називають наслідування епігенетичного механізму метилування ДНК [15]. Існує теорія, що ЗІВ може впливати на нормальну динаміку процесу імпринтингу та викликати епігенетичні зміни. In vitro, до імплантації в матку, на культури клітин та ембріони впливають світло, висока концентрація кисню та інші пошкоджуючи фактори штучного середовища [30,34]. Для передбачення та запобігання медичного ризику генетичних захворювань рекомендовано проведення передімплантаційної генетичної діагностики [29,34,43].

Висновки

Аналіз літератури по дослідженню особливостей стану здоров'я дітей, що народились при заплідненні in vitro доводить, що залишається не вирішеним питання, у чому саме більший ризик для здоров'я новонароджених - причинах, які призвели до безпліддя чи суто використання допоміжних репродуктивних технологій.

Даних про здоров'я дітей, народжених після використання запліднення in vitro, недостатньо і потребує подальшого дослідження. Але, існуючі результати досліджень стану здоров'я дітей, народжених після застосування допоміжних репродуктивних методів, вказують на необхідність удосконалення комплексу заходів, спрямованих на ведення вагітності, пологів та подальшого медико-соціального супроводу новонароджених. Важливим є не тільки покращення демографічної ситуації в країні, але й 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 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т4. – С. 73–75.

2. Дахно Ф. В. Безпліддя в Україні: аналіз ситуації / Ф. В. Дахно // Здоров'я України – 2011. – № 4. – С. 10.

3. Дахно Ф. В. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя / Ф.В. Дахно, В.В. Камінського, О.М. Юзько, В.Д. Зукіна // Наука та інновації – 20011. – Т.7, №4 – С. 102–103.

4. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навчальний посібник / за загальною ред. проф. Ф.В. Дахна, чл.кор. НАМН України проф. В.В. Камінського, проф. О.М. Юзька. – К., 2011. – 338 с.

5. Джанджгава Ж.Г. Неудачи ЭКО и материнская тромбофилия / Ж.Г. Джанджгава, В.О. Бицадзе // Пробл. репродукции. – 2005. – №5. – С. 41–43.

6. Евсюкова, И.И. Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / И.И. Евсюкова, Н.А. Маслянюк // Пробл. репродукции. – 2005. – № 2. – С. 49–52.

7. Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, Л.Н. Кузьмичёв // М.МИА. – 2008. – С. 592.

8. Локшин, В.Н. Клинико-статистическая характеристика здоровья детей, зачатых в результате экстракорпорального оплодотворения / В.Н. Локшин // Пробл. репродукции. – 2005. – № 2. – С.54–55.

9. Наказ МОЗ України № 787 від 09.09.2013 року «Затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій».

10. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко // М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

11. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов / под ред. В.С. Корсака. – М.: ООО «Издательский дом «СвитчайлдМедиа», 2008. – 280 с.

12. Рудакова, Е.Б. Влияние патологии эндометрия и нарушений в системе гемостаза на исходы вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Б.Рудакова, М.А. Пилипенко, Е.В. Полторак и др. // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. 2009. – № 7. – С. 101–106.

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 Л. Н. Репродуктивные потери в ранние сроки беременности у пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников в цикле ЭКО / Л.Н. Щербакова, О.Б. Панина // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. 2009. – № 7. – С. 131-136.

15. 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.

16. Ceelen M. Growth and development of children born after in-vitro fertilization / M. Ceelen, M.M. van Weissenbruch, J.P. Vermeiden, F.E. van Leeuwen, H.A. Delemarre-van de Waal // Fertil. Steril. – 2008. – Vol.90 – P. 1662–1673.

17. Ceelen M. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception / M. Ceelen, M.M. van Weissenbruch, J.P. Vermeiden, F.E. van Leeuwen, H.A. Delemarre-van de Waal // Hum. Reprod – 2008. – Vol.23 – P. 2791–2798.

18. Ceelen M. 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, J.J. Smit, J.P. Vermeiden, M. Spreeuwenberg et al. // Hum. Reprod. – 2009. – Vol.24 – P. 2788–2795.

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. Cooper A. R. 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, E. S. Jungheim et al. // Fertil. Steril. – 2011. – Vol.96. – P. 1100–1116.

21. Children born after assisted reproduction at greater risk of congenital malformation – Geraldine Viot, Maternite – 2010.

22. Davies M. J. Reproductive technologies and the risk of birth defects / M.J. Davies, V.M. Moore, K.J. Wilson, P. Van Essen, K. Priest, H. Scott et al. // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol.366 – P. 1803–1813.

23. Eisenberg E. Long-term outcomes in children born after assisted conception / E. Eisenberg // Semin Reprod Med. – 2012. – Vol. 30, №2. – P. 123–130.

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. Finnström O. Cerebral Palsy Among Children Born After in Vitro Fertilization: The Role of Preterm Delivery—A Population-Based, Cohort Study / O. Finnström // PEDIATRICS – 2006. – Vol. 118, №2 – P. 475–482.

26. Hansen M. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review / M. Hansen, C. Bower, E. Milne, N. de Klerk, J.J. Kurinczuk // Hum. Reprod. – 2005. – Vol.20. – P. 328–338.

27. Hansen M. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia / M. Hansen, J.J. Kurinczuk, N. de Klerk, P. Burton, C. Bower // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol.120 – P. 852–863.

28. Honglu, D.P. 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.

29. Hvidtjørn D. Health of Children Born as a Result of In Vitro Fertilization / D. Hvidtjørn, J. Grove // PEDIATRICS – 2006. – Vol. 118, № 5 – P. 1819–1827.

30. Kallen B. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk / B. Kallen et al // Fertil Steril. – 2005. – Vol.84, № 3 – P. 605–610.

31. Källen B. Cancer Risk in Children and Young Adults Conceived by In Vitro Fertilization / B. Källén// PEDIATRICS – 2010. – Vol. 126, № 2. – P. 270–276.

32. Klemetti R. The Influence of Family Characteristics on Perinatal Decision Making / R. Klemetti, T. Sevón, K.R. Marcello, J.L. Stefano // PEDIATRICS – 2011. – Vol. 127, № 4 – P. e934 -e939.

33. Klemetti R. Health of children born as a result of in vitro fertilization / R. Klemetti et al. // Pediatrics – 2006. – Vol.118, №5 – P. 1819–1827.

34. Ludwig M. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples / M. Ludwig, A. Katalinic, S. Gross, A. Sutcliffe, R. Varon, B. Horsthemke // J. Med. Genet. – 2005. – Vol.42. – P. 289–291.

35. Mascarenhas M. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990. A Systematic Analysis of 277 Health Surveys /. M. Mascarenhas, S. Flaxman, T. Boerma, S. Vanderpoel, G. Stevens // PloS Med. – 2012. – Vol.9 №12

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. Rimm A.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.

38. Savage T. Childhood outcomes of assisted reproductive technology / T. Savage, J. Peek, P. L. Hofman, W. S. Cutfield // Hum. Reprod. – 2011. – Vol.26 – P. 2392–2400.

39. Seak, H.H. 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.

40. Schieve L.A. 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, №11ю – P. 1396–1407.

41. Shetal I. Shah Assisted reproductive technologies: Impact on neonatology and a call for reform / Shetal I. Shah, S. Van McCrary // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine – IOS Press. – 2010. – Vol.3, № 2. – P. 77–84.

42. Tararbit K. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation / K. Tararbit, N. Lelong, A. C. Thieulin, L. Houyel, D. Bonnet et al. // Hum. Reprod. – 2013. – Vol.28 – P. 367–374.

43. Vibhuti S. Neonatal outcomes among multiple births ≤ 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.

44. Wen J. Birth defects in children conceived by in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis / J. Wen, J. Jiang, C. Ding, J. Dai, Y. Liu, Y. Xia et al. // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97. – P. 1331–1337.

45. Zhu J. L. Parental infertility and cerebral palsy in children / J. L. Zhu, D. Hvidtjørn, O. Basso, C. Obel et al. // Hum. Reprod. – 2010. – Vol.25 – P. 3142–3145.

ОСОБЕННОСТИ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, КОТОРЫЕ РОДИЛИСЬ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.М. Клименко, К.В. Покотило, К.О. Голюк

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков, Украина)

Резюме. Бесплодие представляет важную медико-социальную проблему современного общества. Передовым методом лечения большинства форм женского и мужского бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Беременность и роды, наступившие в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, имеют высокий риск осложнений, а клиническое состояние новорожденных требует повышенного внимания и оказания своевременной помощи.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, состояние здоровья новорожденных.

PECULIARITIES OF HEALTH OF INFANTS BORN AFTER IN VITRO FERTILIZATION (REVIEW)

T. M. Klimenko, K.V. Pokotylo, K. O. Goliuk

Kharkiv medical academy of postgraduate education (Kharkiv, Ukraine)

Summary. Infertility is a major health and social problem of modern society. In vitro fertilization (IVF) is the advanced treatment for most forms of female and male infertility. Pregnancy and childbirth, occurred as a result of the use of assisted reproductive technologies, have a high risk of complications, and the clinical state of the newborns requires increased attention and timely assistance.

Keywords: in vitro fertilization, state of newborn's health