

ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ МЕТОДОМ ЭКО И РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Г.Д. Алиева, Л.А. Рзаева, Н.З. Самедова

НИИ Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: гестационный возраст (ГВ), бронхолегочные заболевания (БЛЗ), легочная гипертензия (ЛГ)

Благодаря развитию перинатальных технологий, ежегодно в мире преждевременно рождается порядка 15 млн детей. В то же время, увеличивается выживаемость новорожденных. Причем, частота недоношенных, имеющих предельно малый гестационный возраст и низкую массу тела при рождении, увеличивается почти во всех странах мира [1,2]. В бывших странах СНГ за последние 20 лет доля недоношенных новорожденных среди живорожденных увеличилась на 21%.

С другой стороны, важной медико-социальной проблемой является бесплодие, распространенность которого увеличивается во всем мире [3]. В Азербайджане частота бесплодных браков, увеличивается, по сравнению с предыдущим веком. Вспомогательные репродуктивные технологии, в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), расценивается в качестве метода преодоления бесплодия. Беременность после ЭКО нередко является многоплодной, а многоплодие - значимый фактор риска преждевременного рождения [4,5]. При этом, недоношенность сопряжена с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью детей, родившихся преждевременно. В Азербайджане рождается больным или заболевает в неонатальном периоде каждый третий ребенок, рожденный с массой тела 1500-2500 гр. Для детей с массой тела при рождении менее 1000 г этот показатель приближается почти к 99%- 100% [2].

Работы последних лет по вопросам ЭКО носят крайне противоречивый характер. Одни авторы утверждают, что показатели здоровья рожденных после ЭКО не отличается от общепопуляционных [3]; по сообщениям других исследователей, их заболеваемость (в частности, по респираторной патологии новорожденных, РДС и асфиксии) значительно выше, чем у маловесных детей, рожденных после естественно наступившей беременности [6-9], даже многоплодной [10].

Авторами отмечается, что среднепопуляционная частота инфицированности, пневмоторакса и БЛЗ среди всех детей от многоплодной беременности в 8 раз выше, а их частота за период участвовавших ЭКО увеличилась в 5 раз, что существенно превышает средние для популяции показатели.

Основной причиной неблагоприятных прогнозов у детей, родившихся после беременности с использованием ЭКО, считается отягощение течения беременности такими факторами, как поздний репродуктивный возраст матери, изменения в хромосомах, массивное фармакологическое, гормональное воздействие в период внутриутробного развития, многоплодие. Большая частота преждевременного родов с рождением крайне маловесных детей - группы высокого риска по гипоксии плода, интранатальной асфиксии, РДС с дальнейшим формированием пневмоторакса и БЛЗ. Кроме того, при подсадке замороженных эмбрионов, используемой в некоторых протоколах ЭКО, статистически значимо выше частота аномалий развития (на 50-65%). [9, 10-14].

В то же время, по данным Г.М.Савельевой, М.А.Курцера [15], доля врожденной бронхолегочной патологии при ЭКО среди всех недоношенных детей составляет 5%. То есть, частота ЭКО среди детей с врожденной бронхолегочной патологией в 2 раза превышает среднепопуляционную среди всех родившихся преждевременно.

Многоплодие отягощает течение беременности и ухудшает жизнеспособность новорожденных [10]. При многоплодной беременности значительно чаще встречаются патологические изменения в плаценте, оболочках плода, пуповине, что вызывает нарушения фетального кровотока, создает неблагоприятные условия для внутриутробного развития легких плода [11]. Для многоплодной беременности характерна высокая частота кесарева сечения (до 98%) и преждевре-

менных родов [12]. При этом многие новорожденных с малым весом нуждаются в проведении интенсивной терапии, так как возникает необходимость в респираторной поддержке [13].

Недоношенные дети, рожденные при многоплодной беременности, находятся в группе высокого риска по развитию острой интранатальной гипоксии и дыхательной недостаточности. По данным С.А.Перепелицы и др., до 87% из таких детей нуждаются в ИВЛ, до 81% - в введении препаратов экзогенных сурфактантов. По данным авторов, у недоношенных детей, рожденных от многоплодных беременностей, чаще развивается РДС, чем у сопоставимых по массе тела младенцев от беременностей одним плодом [11].

Отмечено, что дети с патологией при рождении составляют 75 % от всех детей, рожденных от ЭКО. Наиболее часто при полиэмбриональных подсадках встречаются врожденные аномалии нервной, мочеполовой, пищеварительной, сердечно-сосудистой и скелетно-мышечной систем, а также пороки развития глаз, уха, лицевой и шейной области.

Изучение влияния ЭКО и многоплодия на формирование и течение бронхолегочных заболеваний (БЛЗ) является весьма актуальной проблемой. Самым распространенным заболеванием у детей является БЛЗ, под которой понимают хроническое диффузное паренхиматозное (интерстициальное) заболевание легких, развивающееся у недоношенных новорожденных в результате респираторного дистресс-синдрома (РДС), и/или недоразвития легких, а также пневмоторакса.

Диагностируемое на основании кислородозависимости, оно опасно развитием осложнений (хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, легочная гипертензия, легочное сердце). Характеризуется регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка или персистенцией морфологических изменений легочной ткани [6].

Самостоятельным фактором риска респираторных расстройств и БЛЗ является рождение вторым ребенком из двойни. Предполагают, что преждевременное излитие околоплодных вод, происходящее, как правило, у первого плода и безводный промежуток при преждевременных родах способствуют отсроченному интранатальному созреванию сурфактантной системы легких.

При целом плодном пузыре у второго плода задерживается интранатальное созревание сурфактанта. Именно поэтому, у них наиболее часто развиваются дыхательные расстройства с исходом в БЛЗ [14].

В литературе имеются данные о более длительных сроках получения кислородотерапии у детей, рожденных от многоплодной беременности после ЭКО. Данный вопрос требует дальнейшего изучения по другим факторам риска, в том числе, не связанным с ЭКО [15-17].

Увеличение частоты рождения от многоплодной беременности детей с БЛЗ невозможно объяснить только распространением ЭКО, так как частота последнего среди исследуемой когорты оставалась неизменной из года в год [12,13]. Однако, существуют другие репродуктивные технологии, в частности, индукция овуляции, когда созревает сразу несколько яйцеклеток, а также так называемый «ребаунд-эффект» - созревание и самопроизвольная овуляция сразу нескольких яйцеклеток на фоне отмены оральных контрацептивов, нередко используемый при планировании беременности в наши дни. [18-20].

Многочисленные исследования, проведенные по всему миру, не выявили в дальнейшем, после 6 лет жизни, различий в физическом и психическом развитии детей, зачатых естественным путем и с помощью ЭКО. (Lancet, Human Reproduction Update, Fertility and Sterility).

Крупное шведское исследование (BMJ, 2019) с участием более 2.4 миллионов детей, рожденных в период с 1982 по 2015 год, показало, что дети, зачатые с помощью ЭКО, не имеют повышенного риска развития серьезных заболеваний, таких как рак, диабет или сердечно-сосудистые заболевания. Однако, частота эпигенетических онкологических заболеваний оказалась выше у родительских пар, применивших вспомогательные репродуктивные технологии, по сравнению с общей популяцией [21,22].

Все это и определило **цель исследования** - изучение влияния ЭКО и многоплодия на течение БЛЗ, формирование осложнений и сопутствующую патологию.

Материалы и методы: Амбиспективное исследование выполнено на когорте недоношенных 60 детей от многоплодной беременности двойней (35 мальчиков, 25 девочек). Проводился ретроспективный анализ и лабораторное обследование новорожденных. Минимальный

гестационный возраст (ГВ) при рождении составил 23 нед., максимальный - 30 нед. С очень низкой массой тела родились (ОНМТ, 1000-1499 г) - 30 детей, с низкой массой тела (НМТ, 1500-1900 г) – 30 детей.

Среди 60 новорожденных, включенных в исследование, 30 родились от двухплодной беременности после ЭКО и 30 новорожденных от двухплодной, естественно возникшей беременности. Все новорожденные извлечены с помощью операции кесарева сечения.

Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы: **основная группа**: рожденные после ЭКО, от двухплодной беременности (n=30) и **контрольная группа**, рожденные от двухплодной самопроизвольно наступившей беременности (n=30);

У всех пациентов с БЛЗ, диагностированным на основании кислородозависимости с первого дня рождения до 14-х суток жизни, находящихся в тяжелом состоянии после кесарева сечения, анализировались: акушерско-гинекологический анамнез матери, а также особенности данной беременности.

У новорожденных проводились антропометрические данные при рождении и в динамике; оценка по шкале Апгар на 1-ой, 5-ой и 15 минуте, характер и длительность респираторной поддержки; длительность проведения инфузионной терапии, антибиотикотерапии; осложнения и обострения БЛЗ; сопутствующие заболевания.

Всем новорожденным проводилось определение сатурации, полное общеклиническое, гематологическое, биохимическое обследование, а также исследование газов и электролитов крови.

Для оценки состояния центральной нервной системы новорожденных и выявления структурных изменений головного мозга всем детям проводилась нейросонография. С помощью эхокардиологического исследования проводилось выявление пороков сердца и коронарных сосудов. Специалист-офтальмолог исследовал глазное дно на выявление степени поражения сетчатки глаза. Рентгенографией и эхографическим методом проводилось определение патологии легких, внутренних органов, почек.

Результаты и обсуждение: Частота встречаемости заболеваний у недоношенных новорожденных от ЭКО (1 группа) показала: БЛЗ и инфицированность диагностирована в 50% случаев, пневмоторакс - в 12%, внутричерепное кровоизлияние в 80% случаев, некротизирующий энтероколит - в 2% случаев.

В то же время, частота встречаемости заболеваний у недоношенных новорожденных от естественно возникшей беременности (II группа): пневмония и инфицированность диагностирована в 80% случаев, пневмоторакс - в 6%, внутричерепное кровоизлияние в 80% случаев, некротизирующий энтероколит - в 2% случаев.

Среди других проблем часто отмечались такие осложнения, как гипогликемия при рождении (1 группа-30 детей, II группа-30 детей) и гипербилирубинемия при несовместимости крови мать - ребенок (1 группа-30%, II группа-16%).

Оценка состояния при рождении проводилась с использованием шкалы В.Апгар (1952г.) на 1-ой, 5-ой и 15-ой минутах (при необходимости) после рождения, путем суммирования оценок каждого признака (Таблица 1).

Таблица 1.
Оценка состояния при рождении проводилась с использованием шкалы В.Апгар (1952г.) на 1-ой и 5-ой минутах

ОЦЕНКА НЕДОНОШЕННЫХ I-й И II-й ГРУППЫ ПО ШКАЛЕ АПГАР НА 1-Й МИН (n=15)										
Баллы	2	3	4	5	6	7	8			Всего 60 новорожд.
группа 1	8	8	4	8	2					30 нов
группа 2	2	2	10	10	4	2				30 нов
ОЦЕНКА НЕДОНОШЕННЫХ ПО ШКАЛЕ АПГАР НА 5-Й МИН (n=50)										
группа 1	2	2	2	4	20					30 нов
группа 2	0	0	8	10	10	2				30 нов

Было проведено сравнение 1-ой и II-й групп на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных.

Согласно проведенному анализу, дети, рожденные от двухплодной беременности, наступившей после ЭКО (I группа), имевших маленький ГВ-23-30 нед. (1000-1499 гр.), чаще и дольше получали дополнительно кислород и антибиотикотерапию. Соответственно, у них, в первые дни чаще диагностировалась среднетяжелая/тяжелая форма БЛЗ, инфицированность и имела место легочная гипертензия. В I группе и во II –й группе они несколько раз получали Куросурф (сурфактант). В дальнейшем, общая частота БЛЗ у них не отличалась от контрольной группы в той же когорте.

В то же время, у новорожденных от естественно возникшей беременности имела значительную меньшую продолжительность кислородозависимости (соответственно, чаще диагностировалась легкая форма заболевания), они реже имели БЛЗ, пневмоторакс, и, при сопоставлении с основной группой по частоте осложнений, формировали более легкую степень ретинопатии недоношенных.

Выводы: По клинико-анамнестическим факторам: возраст матери и наличие в ее анамнезе абортов; а у новорожденных обеих групп: пол, характер респираторной поддержки, продолжительность ИВЛ/СРАР, частота бронхолегочных заболеваний, частота формирования осложнений, значимых различий в обеих группах не отмечалось. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что дети, рожденные от двухплодной бере-

менности после ЭКО, имели статистически значимо меньшую массу тела при рождении. Среди них наиболее часто встречались дети с ЭНМТ.

Заключение: По нашим результатам, в первые дни жизни, частота бронхолегочной патологии (пневмоторакс) в исследуемой популяции новорожденных от ЭКО отмечена в 12% случаев, а у новорожденных от естественной беременности - 6%, а именно - в 2 раза чаще пневмоторакс отмечен у новорожденных после ЭКО.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что частота БЛЗ и инфекций при ЭКО, превышает среднепопуляционную в 2 раза. Однако, ЭКО не является фактором, негативно влияющим на течение БЛЗ, на формирование ее осложнений и коморбидную патологию. Зафиксировано статистически значимо более легкое по всем параметрам течение БЛЗ и инфекций у детей от двухплодных беременностей после ЭКО. Зарегистрированные в нашей работе более длительные сроки получения кислородотерапии у детей, рожденных от двухплодной беременности после ЭКО, соответствуют среднетяжелой/тяжелой форме БЛЗ и инфекций. Данный вопрос требует дальнейшего изучения и стратификации по другим факторам риска.

Суммируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что рождение от двухплодной беременности и беременности, наступившей после ЭКО, в целом не являются факторами, негативно влияющими на течение БЛЗ и инфекций, на формирование ее осложнений и коморбидных заболеваний.

XÜLASƏ

İVF və reproduktiv texnologiyalar metodu ilə doğulan vaxtından əvvəl doğulmuş uşağların xüsusiyyətləri

G.C. Əliyeva, L.A. Rzayeva, N.Z. Səmədova
Elmi-tədqiqat Məmalıq və Ginekologiya İnstitutu,
Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: hamiləlik yaşı, bronxopulmonar
xəstəliklər, ağciyər hipertenziyası

Demək olar ki, bütün az çəkili və həddindən artıq aşağı çəki ilə doğulmuş yenidoğulmuş körpələr kritik vəziyyətdə idilər, bu da səthi aktiv maddələrin

SUMMARY

Characteristics of premature infants born through IVF and reproductive technologies

G.J. Aliyeva, L.A. Rzayeva, N.Z. Samedova
Scientific-Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Azerbaijan

Keywords: gestational age, bronchopulmonary
diseases, pulmonary hypertension

Almost all newborns with low and externally low birth weight were in serious condition, necessitating surfactant administration. It was found that the birth

(Surfaktant) tətbiqini tələb edirdi. Müəyyən edilmişdir ki, təbii əkiz hamiləliklərdən və EKM-dən sonrakı hamiləliklərdən vaxtından əvvəl doğulmuş körpələrin doğulması ümumiyyətlə infeksiyaların gedişatına mənfi təsir göstərən amillər deyil və onun ağırlaşmalarının və ya əlavə xəstəliklərin inkişafına təsir göstərmir.

of premature infants from natural twin pregnancies and pregnancies following IVF are generally not factors negatively affecting the course of LD and infections, and does not influence the development of its complications or comorbidities

ЛИТЕРАТУРА

1. Рожденные слишком рано: доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Всемирная организация здравоохранения, 2014. [Электронный ресурс] http://www.docviewer.yandex.ru/9789244503430_rus.pdf [Rozhdennye slishkom rano: doklad o global'nyh dejstviyah v otnoshenii prezhdevremennyh rodov. Vsemirnaya organizaciya zdavooohraneniya, 2014 [Elektronnyj resurs] http://www.docviewer.yandex.ru/9789244503430_rus.pdf. (in Russian)]
2. Здравоохранение в России 2019: Статистический сборник. М.: Росстат, 2019; 174. [Zdravooohranenie v Rossii 2019: Statisticheskij sbornik. Moscow: Rosstat, 2019; 174. (in Russian)]
3. Чен П.Т.К., Гоулдстейн М., Роузенвэкс З. Секреты репродуктивной медицины. Пер. с англ. под общ. ред. В.И.Кулакова. М.: МЕДпресс-информ, 2006; 269-352. [Chan P.T.K., Goldstein M., Rosenwaks Z. Reproductive medicine secrets. Moscow: MEDpress-inform. 2006; 269-352. (in Russian)]
4. Дружинина Н. А., Мерзлякова Д. Р., Ахметшин Р. З., Хафизова Н. Р., Ширяева Г. П. Особенности развития новорожденных детей, рожденных методом ЭКО. Журнал Акушерства и женских болезней. 2010; 32-27.
5. de Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S., et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. European IVF monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum Reprod. 2010; 25 (8): 1851-1862. doi: 10.1093/humrep/deq124.
6. Бронхолегочная дисплазия. Монография. Под редакцией Овсянникова Д.Ю., Геппе Н.А., Малахова А.Б., Дегтярева Д.Н. М.: 2020. [Bronholegochnaya displaziya. Monografiya. Ovsyannikova D.Yu., Geppe N.A., Mala-hova A.B., Degtyareva D.N. (eds.). M.: 2020. (in Russian)]
7. Атласов В.О., Долгов Г.В., Куликова Н.А. Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после ЭКО. Журнал Акушерства и женских болезней. 2004; 52: 37-41. [Atlasov V.O., Dolgov G.V., Kulikova N.A. Osobennosti rodorazresheniya i sostoyaniya novorozhdennyh u zhenshchin posle EKO. 2004; 52: 37-41 (in Russian)]
8. Сазонова А. Беременность и здоровье детей после ЭКО. Анализ исходов ЭКО по данным объединенного скандинавского регистра качества и безопасности ВРТ. Материалы XXVI Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека (7-10 сентября 2016, Москва). 183-184. [Sazonova A. Beremennost' i zdoroVe detej posle EKO. Analiz iskhodov EKO po dan-nym ob"edinennogo skandinavskogo registra kachestva i bezopasnosti VRT. Mate-rialy НКНVI Mezhdunarodnoj konferencii Rossijskoj Associacii Reprodukcii CHeloveka (7-10 sentyabrya 2016, Moscow). 183-184 (in Russian)]
9. Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Стасова Ю.В. Оценка показателей здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 4: 683-688. [Chernenkov YU. V., Nechaev V.N., Stasova YU.V. Ocenka pokazatelej zdorov'ya detej, rozhdennyh s pomoshch'yu primeneniya reproduktivnyh tekhnologij. Saratovskij Nauchno-Medicinskij Zhurnal. 2014; 4: 683-688. (in Russian)]
10. Стасова Ю. В., Терещенко В.А. Показатели здоровья недоношенных детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. БМИК. 2015; 5: 367-370. [Stasova YU.

- V., Tereshchenko V.A. Pokazateli zdorov'ya nedonoshennyh detej, rozh-dennyh s pomoshch'yu vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij. BМIK. 2015; 5: 367-370. (in Russian)]
11. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Дыхательная недостаточность у недоношенных детей, рожденных от многоплодной беременности. Общая реаниматология. 2010; VI (6): 18-24. doi: 10.15360/1813-9779-2010-6-18. [Perepelica S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Dyhatel'naya nedostatochnost' u ne-donoshennyh detej, rozhdennyh ot mnogoplodnoj beremennosti. Obshchaya reani-matologiya. 2010; VI (6): 18-24. doi: 10.15360/1813-9779-2010-6-18. (in Russian)]
 12. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Современные аспекты ведения многоплодной беременности. Вопросы гинекологии, акушерства, перинатологии. 2010; 9 (1): 71-76. [Sichinava L.G., Panina O.B. Sovremennye aspekty vedeniya mnogoplodnoj beremen-nosti. Voprosy Ginekologii, Akusherstva, Perinatologii. 2010; 9 (1): 71-76. (in Russian)]
 13. Калашников С.А., Сичинава Л.Г., Савинова А.А. Перинатальные исходы при моно-хориальной двойне. Вопросы гинекологии, акушерства, перинатологии. 2008; 7 (6): 41-45. [Kalashnikov S.A., Sichinava L.G., Savinova A.A. Perinatal'nye iskhody pri monohori-al'noj dvojne. Voprosy Ginekologii, Akusherstva, Perinatologii. 2008; 7 (6): 41-45. (in Russian)]
 14. Ю.В.В.Х. Респираторные расстройства у новорожденных. М.: Медицина. 1989; 176. [Yu.V.V.H. Respiratornye rasstrojstva u novorozhdennyh. Moscow: Medicina. 1989; 176. (in Russian)]
 15. Савельева Г.М., Курцер М.А., Карачунская Е.М. и др. Здоровье детей, рожденных после ЭКО. Акушерство и гинекология. 2010; 5: 49-54. [Savel'eva G.M., Kurcer M.A, Karachunskaya E.M. i dr. Zdorove detej, rozhdennyh posle EKO. Akusherstvo i Ginekologiya. 2010; 5: 49-54. (in Russian)]
 16. Демографический ежегодник России. Росстат. М.: 2019; 253. [Demograficheskij ezhegodnik Rossii. Rosstat. Moscow: 2019; 253. (in Russian)]
 17. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015; 3: 50-68. [Belyashova M.A., Ovsyannikov D.YU., Ogorodova L.M. Molekulyarno-geneticheskie mekhan-izmy razvitiya bronholegochnoj displazii. Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie. 2015; 3: 50-68. (in Russian)]
 18. Басаргина М.А., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Бондарь В.А. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 90-99. doi: 10.26269/twmp-cp25. [Basargina M.A., Fisenko A.P., Davydova I.V., Bondar V.A. Rannyyaya diagnostika bron-holegochnoj displazii: aktual'nyj vektor nauchnyh issledovaniy. Kremlevskaya medicina. Klinicheskij Vestnik. 2021; 1: 90-99. doi: 10.26269/twmp-cp25. (in Russian)]
 19. Koivurova S., Hartikainen A.L., Sovio U. et al. Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. Hum Reprod. 2003; 18: 2328-2336. doi: 10.1093/humrep/deg445.
 20. Boulet S.L., Schieve L.A., Nannini A. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. Hum Reprod. 2008; 23 (8): 1941-1948. doi: 10.1093/humrep/den169.
 21. Bower C., Hansen M. Assisted reproductive technologies and birth outcomes: overview of recent systematic reviews. Reprod Fertil Dev. 2005; 173: 329-333. doi: 10.1071/rd04095.
 22. Lu Y. Long-term followup of children conceived through assisted reproductive technology. J Zhejiang Univ Sci B. 2013; 14 (5): 359-371. doi: 10.1631/jzus.B1200348.