

© 2021 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.02.2021
Принята к печати 15.03.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-218-221

Вспомогательные репродуктивные технологии и параметры здоровья детей

Ю.Г. Самойлова¹, М.В. Матвеева¹, И.А. Петров¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, М.С. Давыдова¹, К.Р. Раткина¹, Е.В. Мицеля¹, Т.В. Сиволобова¹, Ж.Ф. Гайфулина¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

В обзоре представлена характеристика состояния здоровья детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, указаны возможные причины и факторы риска развития патологии.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, стимуляция овуляции, физическое развитие ребенка, лечение бесплодия

Самойлова Ю.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 218–221. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-218-221

Assisted reproductive technologies and children's health parameters

Yu.G. SamoiloVA¹, M.V. Matveeva¹, I.A. Petrov¹, D.A. Kudlay^{2,3}, M.S. Davydova¹, K.R. Ratkina¹, E.V. Mitselya¹, T.V. Sivolobova¹, Zh.F. Gaifulina¹

¹Siberian State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk

²Federal State Budgetary Institution "Institute of Immunology" of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

The review presents a description of the health status of children conceived using assisted reproductive technologies, identifies possible causes and risk factors for the development of pathology.

Key words: assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, ovulation stimulation, physical development of the child, fertility treatment

Samoilova Yu.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 218–221. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-218-221

Контактная информация:
Матвеева Мария Владимировна,
д-р мед. наук, доцент кафедры детских
болезней ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России
Адрес: 634050, Томск,
Московский тракт, 4
E-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 20.02.2021

Accepted 15.03.2021

Correspondence:
Maria V. Matveeva,
Dr Med. Sci., assistant professor
of the department of childhood diseases,
Siberian State Medical University
of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 4 Moskovsky trakt,
Tomsk 634050, Russia
E-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

Бесплодный брак является одной из актуальных медико-социальных и демографических проблем настоящего времени, в связи с этим лечением бесплодия занимаются ведущие специалисты со всего мира [1, 2]. Глобальный прогресс, увеличивающийся жизненный темп, нервное перенапряжение и многие другие факторы снижают резистентность организма человека. В результате увеличивается рост соматической патологии, в том числе и эндокринных нарушений, повышается процент заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, увеличивается количество аборт – эти и многие другие предикторы влияют на репродуктивную функцию организма [3]. С момента появления на свет 25 июля 1978 г. Луизы Браун, которая стала первым ребенком, зачатым с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), прошло более 40 лет [4, 5]. За прошедший период возможности ВРТ «шагнули» далеко вперед, появились новые методы и процедуры, которыми уже воспользовались более 5 млн пар во всем мире. Однако имеется большое количество противоречивых данных о влиянии процедур ВРТ на состояние здоровья детей [6, 7].

К основным факторам развития патологии ребенка при применении ВРТ относят нарушение фертильности родителей, использование медицинских технологий для стимуляции овуляции, манипуляции при проведении процедур ВРТ, а также многоплодную беременность, которая часто наблюдается в ходе применения данных технологий [8–11].

Традиционно показателями успешности использования процедур ВРТ являются процент наступивших беременностей и живорожденность. К неблагоприятным перинатальным исходам ВРТ, как правило, относят смертность до или при рождении, ранний гестационный возраст и низкий вес ребенка при рождении [12]. По данным Российской ассоциации репродукции человека, за 2017 г. в России было проведено 139 779 циклов ВРТ (+ 13,5% по сравнению с 2016 г.), из них число рожденных детей составило 33 748 [13].

К наиболее частым проблемам у детей, рожденных с помощью ВРТ, относятся генетические нарушения, врожденные аномалии, недоношенность, задержка внутриутробного развития, осложнения перинатального периода, отставание в физическом и нервно-психиче-

ском развитии, высокая частота врожденных внутриутробных инфекций, расстройство поведения [14].

Антропометрические параметры детей, рожденных по протоколам вспомогательных репродуктивных технологий

Все работы, связанные с проведением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), можно разделить на две большие группы в отношении параметров роста и веса детей: где найден их недостаток и соответствующий дефицит, и наоборот – избыток и ожирение.

По данным регистра ВРТ Австралии и Новой Зеландии, в 2013 г. было установлено 12,4 смертей на 1000 рожденных детей, процент преждевременных родов составил 16,6%, а низкая масса тела при рождении была отмечена у 12,7% детей [15]. По данным канадских ученых, за 2012 г. при использовании протоколов ВРТ в Канаде от одноплодной беременности на свет появилось 16,5% детей, а также 69,3% двойняшек и 100% тройняшек, при этом низкий вес при рождении имели 21% новорожденных (7,9% – одноплодная беременность, 54,5% – двойняшки и 96,2% – тройняшки), а перинатальная смертность составила 1% на одного ребенка [16]. Полученные данные указывают на увеличение процента детей, имеющих низкую массу тела при рождении, что закономерно связано с частотой многоплодной беременности при использовании процедур ВРТ. Многоплодная беременность, в свою очередь, является фактором риска преждевременных родов. Так, например, в Латинской Америке в 2013 г. было зарегистрировано 21,8% многоплодных беременностей, из которых 20,7% были двойняшки и 1,1% – тройняшки, при этом преждевременные роды наблюдались при рождении 36,6% двойняшек и 65,5% тройняшек [17]. Кроме того, некоторые исследования были направлены на оценку веса при использовании разных видов эмбрионов. Так, ученые из Пенсильвании оценивали вес при рождении у детей в сравнении с переносом свежих (38 626 новорожденных) и замороженных (18 166 новорожденных) эмбрионов. В результате исследования было выявлено, что вес при срочных и преждевременных родах был достоверно ниже среди детей, рожденных после переноса свежих эмбрионов [18]. В Великобритании было проведено исследование, в котором изучались данные детей, зачатых с помощью ВРТ (основная группа), в возрасте 9 месяцев, а также 3, 5 и 7 лет в сравнении с детьми, чьи родители вообще не имели проблем с фертильностью (контрольная группа), и детьми, которых родители зачали естественным путем после 24 мес неудачных попыток забеременеть (субфертильная группа). Ученые получили ряд значимых различий, в частности по показателям веса детей, – в группе ВРТ в возрасте 5 лет дети значимо реже имели избыточный вес, а в возрасте 7 лет – значимо более низкие уровни индекса массы

тела (ИМТ). Вес при рождении также значимо был ниже в группе ВРТ в сравнении с группой контроля и субфертильной группой [19]. Аналогичные результаты были получены в 2012 г. нидерландскими исследователями. Сравнив 358 новорожденных после свежего переноса эмбриона со 159 детьми, рожденными в результате переноса замороженного эмбриона, ученые выявили, что среди первой группы вес достоверно ниже, чем среди второй. Кроме того, в данной работе была поставлена задача сравнить 2 различные среды для культивирования эмбрионов – HTF и Sage. В результате различий в весе детей, рожденных благодаря культивированию в первой и второй среде, выявлено не было [20]. То есть можно заключить, что низкий вес связан в первую очередь не с самим процессом ЭКО, а с особенностями беременности и родами.

С другой стороны, имеются данные о связи избытка веса у детей и программой ЭКО. В работе американских ученых было выявлено, что в группе ЭКО, среди которых было 69 детей в препубертатном возрасте, статистически достоверно оказались выше вес и рост, чем среди 71 ребенка, зачатых естественным путем. Исследователями была сделана математическая поправка на антропометрические данные родителей и возрастные различия у детей [21]. Ученые получили ряд значимых различий, в частности по показателям веса детей, – в группе ВРТ в возрасте 5 лет дети значимо реже имели избыточный вес, а в возрасте 7 лет – значимо более низкие уровни ИМТ. Вес при рождении также значимо был ниже в группе ВРТ в сравнении с группой контроля и субфертильной группой.

Однако есть работы, в которых не было выявлено отличий при проведении различных протоколов ВРТ и антропометрических показателей. Так, E. Basatemur и соавт. проспективно оценили такие показатели, как вес и рост детей при их рождении, на 5-м году жизни, а также в возрасте 7–9 и 10–12 лет. В исследовании участвовали 3 группы детей: рожденные с помощью ЭКО ($n = 143$), с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) ($n = 166$) и в результате спонтанной беременности ($n = 173$). В рамках данной работы статистически значимых различий выявлено не было [22]. В работе нидерландских исследователей при сравнении 2 групп, состоявших из новорожденных и подростков после ЭКО и естественной наступившей беременности соответственно, различий в весе и росте также не было выявлено. При проведении глубокого анализа было отмечено, что кожная складка в лопаточно-трицепсной области была достоверно меньше среди детей, рожденных с помощью ВРТ, в то время как общая сумма периферических кожных складок у них оказалась больше, чем у детей, зачатых естественным путем. Эти факты позволяют предполагать, что ЭКО и распределение жировой ткани могут быть взаимосвязаны [23]. Затем было продемонстри-

ровано, что выявляемые существенные различия в весе среди детей, рожденных после ЭКО (как после стандартного протокола стимуляции ($n = 161$), так и с отсутствием стимуляции яичников, т. е. с протоколом естественного цикла ($n = 158$)), и детей, рожденных в результате спонтанной беременности, связаны именно с течением самой беременности, а не с ВРТ [24].

Состояние параметров углеводного обмена у детей, рожденных по программам вспомогательных репродуктивных технологий

В работе Seelen и соавт. (2008) было отмечено, что у детей, зачатых в результате ЭКО, уровень глюкозы натощак был выше в сравнении с детьми в естественных циклах [25]. Кроме того, известно, что чувствительность к инсулину достоверно ниже в группе детей, рожденных с помощью ВРТ, по сравнению с группой естественно зачатых детей [26]. Также в экспериментальных моделях ЭКО наблюдается нарушение толерантности к глюкозе вне зависимости от диеты [27]. Исследование A. Scott (2010) в эксперименте показало, что самки мышей, рожденные с помощью ВРТ (группа ЭКО и ИКСИ), имеют больший период клиренса глюкозы. Группа самок после ЭКО имеют более высокий уровень инсулина и более высокий пик инсулина через 15 мин после введения глюкозы. Самцы мышей, рожденные в результате применения ЭКО, имеют более высокий уровень инсулина в плазме натощак, чем самцы, рожденные в результате ИКСИ, а также имеют тенденцию к увеличению инсулина натощак по сравнению с самцами, рожденными без применения технологий ВРТ. Через 15 мин после инъекции глюкозы уровень инсулина у самцов, рожденных в результате ЭКО, также выше, чем у самцов, рожденных с помощью ИКСИ, и контрольной группы [28].

Новообразования у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

В 2017 г. были опубликованы интересные данные еще одного израильского исследования, в котором изучалась частота развития злокачественных онкологических заболеваний у детей, рожденных с использованием процедур ВРТ [29]. При анализе Израильского национального онкологического регистра данных 9042 ребенка, зачатых с помощью ВРТ, и 211 763 ребенка, зачатых спонтанно естественным путем, которые были рождены в период с 1997 по 2004 г., был выявлен 21 случай рака в группе ВРТ (2,2 на 10 000 человеко-лет) и 361 случай рака в группе спонтанных беременностей (1,8 на 10 000 человеко-лет), однако данная разница, несмотря на более высокую частоту встречаемости онкологических заболеваний у детей из группы ВРТ, была статистически незначимой.

Онкологические риски также были изучены учеными из Норвегии, которые провели популя-

ционное когортное исследование и выявили повышенный риск развития лейкемии и лимфомы Ходжкина у детей, зачатых с помощью ВРТ [30]. При этом общий риск развития рака в группе ВРТ обнаружен не был. В ретроспективном когортном исследовании, в котором участвовали 1 085 172 ребенка, родившихся в Дании в период с 1 января 1996 г. по 31 декабря 2012 г., риск развития лейкоза и нейробластомы у детей, рожденных после переноса замороженных эмбрионов, по сравнению с детьми, рожденными от фертильных женщин, был значительно выше (44,4 и 17,5 на 100 000 человеко-лет соответственно; коэффициент опасности 2,43). Для лечения бесплодия использовались такие препараты, как кломифен, гонадотропины и их аналоги, гонадотропин хориона человека, прогестерон, эстроген. Не было значительного увеличения риска, связанного с использованием других ВРТ, включая ЭКО, ИКСИ и гормональное лечение [31].

Систематический поиск проводился по PubMed, Embase, Web of Science, дискуссии по биологической медицине Китая (CBMdisc), полнотекстовой базе данных китайских научных журналов (CQVIP), национальной инфраструктуре знаний Китая (CNKI) и базе данных Wanfang до апреля 2018 г. Интересующие показатели включали гематологические злокачественные новообразования, невральные опухоли и другие солидные опухоли. Результаты показали, что дети, зачатые с помощью ВРТ, имели значительно более высокий риск развития разных форм рака (особенно гематологические злокачественные новообразования, лейкемии, невральные опухоли) [32–34].

Таким образом, достижения современных методов ВРТ в настоящее время позволяют иметь детей парам, у которых было диагностировано бесплодие различной этиологии. При этом изучение состояния здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ, может способствовать оптимизации их протоколов с минимизацией рисков для будущего ребенка, что указывает на необходимость более детального анализа данной проблемы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Samoilova Yu.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Matveeva M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Petrov I.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0697-3896>

Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Davydova M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9770-3989>

Ratkina K.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9193-1948>

Mitselya E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1429-3604>

Sivolobova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1806-9044>

Gaifulina Zh.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-9498>

Литература

- Новикова Н.О., Ипполитова Л.И. Особенности раннего неонатального периода у детей после экстракорпорального оплодотворения. Вестник новых медицинских технологий 2013; 2: 271–3.
- Williams R.S., Doody K.J., Schattman G.L., Adashi E.Y. Public reporting of assisted reproductive technology outcomes: past, present, and future. Am J ObstetGynecol 2015; 212 (2): 157–62. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.05.010
- Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 216 с.
- Steptoe P.C., Edwards R.G. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet 1978; 12 (2): 366.
- Kamel R.M. Assisted Reproductive Technology after the Birth of Louise Brown. J ReprodInfertil 2013; 14 (3): 96–109.
- Schieve L.A., Rasmussen S.A., Buck G.M., Schendel D.E., Reynolds M.A., Wright V.C. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? Obstet Gynecol 2004; 103 (6): 1154–63.
- Liberman R.F., Getz K.D., Heinke D., Luke B., Stern J.E., Declercq E.R., et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. Birth Defects Res 2017; 109 (14): 1144–53. DOI:10.1002/bdr2.1055
- Yin L., Hang F., Gu L.J., Xu B., Ma D., Zhu G.J., et al. Analysis of birth defects among children 3 years after conception through assisted reproductive technology in China. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2013; 97: 744–9.
- Wijers C.H., van Rooij I.A., Rassouli R., Wijnen M.H., Broens P.M.A., Sloots C.E.J., et al. Parental subfertility, fertility treatment, and the risk of congenital anorectal malformations. Epidemiology 2015; 26: 169–76.
- Bhattacharya S., Kamath M.S. Reducing multiple births in assisted reproduction technology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014; 28: 191–9.
- Qin J., Sheng X., Wang H., Liang D., Tan H., Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. Arch Gynecol Obstet 2015; 292: 777–98.
- ART in Europe, 2014: Ch De Geyter C Calhaz-Jorge M S Kupka C Wyns E Mocanu T Motrenko G Scaravelli J Smeenk S Vidakovic V Goossens, The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE, Human Reproduction, Volume 33, Issue 9, 1 September 2018, Pages 1586–601. DOI.org/10.1093/humrep/dey242
- Регистр ВРТ. Отчет за 2017 год. Доступно по: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2017.pdf. Ссылка активна на 10.03.2021.
- Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Здоровье детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Практическая медицина 2014; 9 (85): 47–51.
- Macaldowie A., Lee E., Chambers G.M. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand. 2013.
- Gunby J. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2012 results from the Canadian ART Register. Доступно по: <https://cfas.ca/cart-annual-reports/>. Ссылка активна на 13.03.2021.
- Min J.K., Breheny S.A., MacLachlan V., Healy D.L. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BESST endpoint for assisted reproduction. Hum Reprod 2004; 19 (1): 3–7. DOI: 10.1093/humrep/deh028
- Kalra S.K., Ratcliffe S.J., Coutifaris C., Molinaro T., Barnhart K.T. Ovarian Stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. Obstet Gynecol 2011; 118 (4): 863–71.
- Zegers-Hochschild F., Schwarze J.E., Crosby J.A., Musri C., Urbina M.T. Latin American network of assisted reproduction (REDLARA). assisted reproductive techniques in Latin America: the Latin American registry, 2013. JBRA Assist Reprod 2016; 20 (2): 49–58. DOI: 10.5935/1518-0557.20160013
- Vergouw C.G., Kosteljik E.H., Doejaaren E., Hompes P.G.A., Lambalk C.B., Schats R. The influence of the type of embryo culture medium on neonatal birthweight after single embryo transfer in IVF. Hum Reprod 2012; 27 (9): 2619–26.
- Miles H.L., Hofman P.L., Peek J., Harris M., Wilson D., Robinson E.M., et al. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (9): 3441–5.
- Basatemur E., Shevlin M., Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. Reprod BioMed Online 2010; 20: 144–9.
- Ceelen M., Weissenbruch M.M., Roos J.C., Vermeiden J.P.W., van Leeuwen F.E., Delemarre-van de Waal H.A. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (9): 3417–23.
- Pelinc M.J., Hadders-Algra M., Haadsma M.L., Nijhuis W.L., Kiewiet S.M., Hoek A., et al. Is the birthweight of singletons born after IVF reduced by ovarian stimulation or by IVF laboratory procedures? Reprod BioMed Online 2010; 21: 245–51.
- Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Vermeiden J.P., van Leeuwen F.E., Delemarre-van de Waal H.A. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93 (5): 1682–8. DOI: 10.1210/jc.2007-2432
- Chen M., Wu L., Zhao J., Wu F., Davies M.J., Wittert G.A., et al. Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF. Diabetes 2014; 63 (10): 3189–98. DOI: 10.2337/db14-0103
- Sakka S.D., Loutradis D., Kanaka-Gantenbein C., Margeli A., Papastamataki M., Papassotiropoulos I., et al. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. Fertil Steril 2010; 94: 1693–9.
- Scott K.A., Yamazaki Y., Yamamoto M., Lin Y., Melhorn S.J., Krause E.G., et al. Glucose parameters are altered in mouse offspring produced by assisted reproductive technologies and somatic cell nuclear transfer. Biol Reprod 2010; 83 (2): 220–7. DOI: 10.1095/biolreprod.109.082826
- Sutcliffe A.G., Melhuish E., Barnes J., Gardiner J. Health and development of children born after assisted reproductive technology and sub-fertility compared to naturally conceived children: data from a national study. Pediatr Rep 2014; 6 (1): 5118. DOI:10.4081/pr.2014.5118
- Fruchter E., Beck-Fruchter R., Hourvitz A., Weiser M., Goldberg S., Fenchel D., et al. Health and functioning of adolescents conceived by assisted reproductive technology. Fertil Steril 2017; 107 (3): 774–80. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.001
- Wang T., Chen L., Yang T., Wang L., Zhao L., Zhang S., et al. Cancer risk among children conceived by fertility treatment. Int J Cancer 2019; 144 (12): 3001–13. DOI: 10.1002/ijc.32062
- Lerner-Geva L., Boyko V., Ehrlich S., Mashiach S., Hourvitz A., Haas J., et al. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel. Pediatr Blood Cancer 2017; 64 (4). DOI: 10.1002/pbc.26292
- Reigstad M.M., Larsen I.K., Myklebust T.A., Robsahm T.E., Oldereid N.B., Brinton L.A., et al. Risk of Cancer in Children Conceived by Assisted Reproductive Technology. Pediatrics 2016; 137 (3). DOI: 10.1542/peds.2015-2061
- Kettner L.O., Henriksen T.B., Bay B., Ramlau-Hansen C.H., Kesmodel U.S. Assisted reproductive technology and somatic morbidity in childhood: a systematic review. Fertil Steril 2015; 103 (3): 707–19. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.095