

«В погоне за количеством, не потерять бы качество...»  
(авторы)

## **Глава 10. ФАКТОРЫ РИСКА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ФОРМИРОВАНИЮ АНДРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

### **10.4. Ятрогенные факторы, связанные со вспомогательными репродуктивными технологиями**

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одним из вариантов воспроизводства населения. По данным Европейской ассоциации репродуктологов в Европе на сегодняшний день проводят более 290 000 циклов ВРТ в год, в США - более 110 000 циклов, в России – около 10 000 в год. Количество живорождённых детей в соотношении с количеством перенесенных эмбрионов (эффективность ВРТ) в Европе не превышает в среднем 25,5% [Кулаков В.И., 2006; Кулаков В.И. и др., 2007] и зависит от многих факторов в т.ч. и от возраста беременной женщины. Так в возрасте от 23 до 35 лет эффективность ВРТ составляет около 20%, от 36 до 38 лет – 15%, в возрасте 39 лет – 10% и в возрасте старше 40 лет – около 6 %. Беременность, наступившая в результате ВРТ, относится к группе высокого риска, а сами методы можно назвать «методами отчаяния». Необходимо задуматься над тем, что большинство причин, вынуждающих проводить ВРТ, остаются и нередко в последующем мешают нормальному развитию беременности после ВРТ. Не исключено появление у детей после рождения различных соматических и психических нарушений в будущем. Поэтому искусственная беременность, на наш взгляд, не в пользу появления здорового поколения. Подтверждением сказанного выше является крайне низкая ее эффективность, а отсюда - колоссальные неоправданные затраты со стороны государства. Кроме того, указанный процент оплодотворений характеризует не самые здоровые семьи, от которых часто (уже по официальным данным) рождаются больные дети. Главный педиатр РФ академик РАМН А.А. Баранов, выступая в Государственной Думе и на слушаниях в Общественной палате, сообщил о том, что у 75% детей, рождённых в результате ВРТ, имеются те или иные отклонения в состоянии здоровья. Это намного больше, чем у детей, рождённых без применения ВРТ. Эти факты подтверждены многими зарубежными и отечественными исследованиями (табл. 10.28)

Таблица 10.28

Осложнения вспомогательных репродуктивных технологий  
со стороны плода

Осложнения	Авторы
Врожденные аномалии и пороки развития (преимущественно сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем)	M. Hansen et al., 2002; C. Patrat et al., 1999; U.-B. Wennerholm et al., 2000; H.B. Westergaard et al., 1999; Olson C.K. et al., 2005; S. Koivurova et al., 2002
Невынашивание	C. Patrat et al., 1999; S. Koivurova et al., 2002; В.О. Атласов и соавт., 2005; В.О. Атласов и соавт., 2005; В.С. Кузнецова и соавт., 2004
Преждевременные роды	H.B. Westergaard et al., 1999; S. Koivurova et al., 2002; В.О. Атласов и соавт., 2005
Маловесность новорожденных	J.J. Kurinczuk, 2003; В.О. Атласов и соавт., 2005; В.С. Кузнецова и соавт., 2004
Многоплодие	В.О. Атласов и соавт., 2005; U.-B. Wennerholm et al., 2000; H.B. Westergaard et al., 1999; В.О. Атласов и соавт., 2005; Klemetti R. et al., 2006
Муковисцидоз	J.J. Kurinczuk, 2003
Двустороннее отсутствие vasa deferens и микроделеция Y-хромосомы	J.J. Kurinczuk, 2003
Задержка внутриутробного развития в 29,3% случаев, асфиксия при рождении в 90,5%, неврологические изменения в 53,6%	S. Koivurova et al., 2002; Бахтиярова В.О., 1993; Атласов и соавт., 2005; В.С. Кузнецова и соавт., 2004
Морфофункциональной незрелости, анте- и интранатальной гипоксии, перинатального поражения ЦНС (87,5%)	S. Koivurova et al., 2002; В.С. Кузнецова и соавт., 2004
Психические расстройства (аутизм, умственную отсталость, нарушения поведения), неврологические нарушения (ДЦП)	Klemetti R. et al., 2006; Knoester M. et al., 2007; Leunens L. et al., 2008

Зрительные нарушения: среди них одна половина была обусловлена недоразвитием оболочек глаз, другая – гипоксическим поражением ЦНС и дисплазией головного мозга в проекции проводящих путей зрительного анализатора	Парамей О.В., Сидоренко Е.И., 1997; I. Anteby et al., 2001
Наследственные синдромы Ангельмана, Хангарта, лиссэнцефалии, Беквита- Видеманна, гиперинсулинемической гипогликемии	Sanchez-Albisua I. et al., 2007; Bowdin S. et al., 2007
При применении репродуктивных технологий высока частота многоплодной беременности (35,7%), что сказывается на развитии детей, требующих высокотехнологичной перинатальной помощи и повторных госпитализаций.	Klemetti R. et al., 2006
Дети, зачатые путем ЭКО, требуют многолетнего наблюдения и применения различных видов скрининга для выявления врожденной патологии.	Klemetti R. et al., 2006; Ceelen M. et al., 2008; Kallen B. et al., 2005; Riebeling P. et al., 2007

Так, M. Hansen и др. [2002] проанализировали данные из трех реестров в Австралии за период с 1993 по 1997 г.г. о рождении детей после использования ВРТ, а также о главных врожденных дефектах. Была оценена распространённость дефектов, диагностированных у детей до одного года после естественного зачатия и после внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ВЦИС) или экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). У 26 из 301 младенца, появившихся с помощью ВЦИС (8,6%), и у 75 из 837 младенцев после ЭКО (9,0%) были выявлены значимые врожденные аномалии, а после естественного зачатия – только у 168 из 4000 детей (4,2%). Таким образом, дети после ВЦИС или ЭКО подвержены вдвое более высокому риску появления на свет со значительными врожденными аномалиями, а также хромосомными и скелетно-мышечными дефектами, чем дети, рожденные после естественного зачатия.

Исследование С. Patrat и др. [1999] было направлено на выявление патологии в течение беременности, во время роста и развития детей, рожденных после субзональной инъекции сперматозоида (СЗИС). СЗИС является одной из первых методик микроманипуляции, эффективных при мужском бесплодии при неудачных попытках ЭКО. Авторы ретроспективно оценили развитие эмбрионов, полученных в пробирке с помощью СЗИС, а также течение беременности, родов, уровень врожденных аномалий и последующее развитие детей. Они подтвердили большую частоту невынашивания после ЭКО, чем после естественного зачатия. Частота врожденных

пороков развития среди новорожденных составила 4,2%, что было выше, чем в популяции или после обычного ЭКО и ВЦИС, где эти показатели были в диапазоне от 1,2 % до 3,7%. Таким образом, было доказано более частое, чем после естественного зачатия, появление врождённых дефектов (в т.ч. и ЦНС) после СЗИС.

U.-B. Wennerholm et al. [2000] опубликовали результаты определения частоты врожденных аномалий у детей, рождённых после ВЦИС, выполненных в Швеции. Были обследованы 1139 младенцев, из которых 736 родились по одному, 200 пар близнецов и одна тройня. Общее количество младенцев с выявленными врожденными аномалиями составило 87 (7,6%). Было сделано предположение, что высокий уровень врожденных уродств, скорее всего, результат большого количества многоплодных беременностей после ВЦИС.

H.B. Westergaard et al. [1999] сообщили данные об ЭКО в Дании за период с 1994 по 1995 г.г. Были оценены результаты ВРТ в сравнении с контрольной группой с учётом возраста беременных женщин, фертильности и наличия доношенной беременности. В результате из 1756 родов появилось 2245 детей (близнецы составили 24,3%, тройни – 1,8%). Количество преждевременных родов в ЭКО-группе составило 23,8% случаев, причём при родах одним ребёнком количество преждевременных родов составило 7,3%, близнецами – 41,2% и тройней – 93,5%. Дети с весом < 2500 г родились в 23,6% случаев, причём маловесные дети при родах одним ребёнком – в 7,0% случаев, близнецами – в 42,2% и тройней – в 87,1%. Перинатальная смертность составила 21,8% (в группе контроля – 17,4%). В 13,2% всех клинических беременностей и 15,4% беременностей, которые закончились родами, была проведена пренатальная генетическая экспертиза. Среди всех случаев в 3,5% были выявлены дефекты кариотипа. В общей сложности 210 детей (4,7%) задействованных в исследовании, имели врожденные пороки развития (популяционный уровень врожденных пороков 2,8%).

Неонатальные последствия и врождённые аномалии у детей, рождённых после оплодотворения в «пробирке», приведены в статье S. Koivurova et al. [2002]. Чтобы оценить неонатальные последствия и преобладающие врождённые аномалии у детей, рождённых после ЭКО (в Финляндии), было выполнено контрольное исследование. 304 ЭКО-ребёнка, рождённых в 1990-1995 г.г. сравнивали с контрольной группой (569 детей), сформированной по принципу случайной выборки из Финского Медицинского Реестра Рождения (FMBR). Они были согласованы по полу, году рождения, области проживания, материнскому возрасту и социальному уровню. Кроме того, у ЭКО-двойни (n = 103) проводили сравнительный анализ с двойнями из контрольной группы (n = 103). ЭКО-детей, рождённых по одному (n = 153), сравнивали с детьми в контрольной группе (n = 287). В группе детей после ЭКО по сравнению с контрольной группой частота преждевременных родов с крайне низким весом (< 1500 г) оказалась

выше в 6 раз и в 10 раз при преждевременных родах с появлением детей с низким весом (1500-2500 г). Неонатальная заболеваемость была в 2 раза выше, чем заболеваемость в контрольной группе. В связи с этим частота госпитализаций в отделения интенсивной терапии также увеличилась. Кроме того, у ЭКО-детей в 4 раза оказалась выше распространённость врождённых пороков сердца (преимущественно дефектов межжелудочковой перегородки).

J.J. Kurinczuk [2003] обнаружила увеличение случаев муковисцидоза у новорожденных из-за повышения вероятности хромосомных аномалий после ВЦИС. Кроме того, часто имеет место двустороннее отсутствие vasa deferens и микроделеция Y-хромосомы. Эта патология в дальнейшем проявляется у юношей азооспермией и олигозооспермией. Не исключается отрицательное воздействие ВЦИС на фиксированные гены, участвующие в исправлении ошибок при репликации ДНК. Авторы также констатируют большое количество случаев появления новорожденных с низким весом после ВЦИС.

Первые исследования, проведенные в нашей стране в начале 1990-х годов В.О. Бахтияровой [1993], показали, что наиболее часто встречающимися расстройствами у данной группы детей являются задержка внутриутробного развития в 29,3% случаев, асфиксия при рождении в 90,5%, неврологические изменения в 53,6%.

В.О. Атласов и соавт. [2005] показали, что состояние здоровья новорожденных после ЭКО отличается от общепопуляционных показателей. Так, при рождении наблюдаются недоношенность в 24,6%, малый вес (менее 1500 г) – в 6,2%, легкая асфиксия – в 4,3% случаев. Заболеваемость, обусловленная в основном задержкой внутриутробного развития, синдромом дыхательных расстройств, постгипоксическими состояниями, патологической гипербилирубинемией и врожденными пороками развития, более чем в 4 раза превышает общую заболеваемость детей, зачатых в естественном цикле. При этом в качестве особенностей течения беременности и родов после ЭКО авторы отмечают возраст женщин 31-35 лет, многоплодие (двойня) после ЭКО (наблюдается у 31,6%), осложненное течение беременности в 96,5% случаев, часто угроза прерывания беременности (49,1%) и преждевременных родов (24,56%). Преждевременные роды возникают у 22,7% женщин, а способом родоразрешения у 84% пациенток является операция кесарева сечения (плановое преобладает над экстренным). Как следствие, состояние здоровья новорожденных после ЭКО отличается от общепопуляционных показателей. Недоношенность наблюдается в 24,6%, маловесность (менее 1,5 кг) в 6,2%, лёгкая асфиксия при рождении в 4,3%; общая заболеваемость, обусловленная в основном задержкой внутриутробного развития, а также синдромом дыхательных расстройств, постгипоксическими состояниями, патологической гипербилирубинемией, врож-

денными пороками развития, более чем в 4 раза превышает общую заболеваемость детей, зачатых в естественном цикле.

В.С. Кузнецова и соавт. [2004] приводят данные об особенностях адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рождённых у женщин с бесплодием в анамнезе, после циклов ЭКО. Авторы приходят к выводу, что женщины, подвергшиеся циклам ЭКО, после 30 лет, длительное время (в среднем 15 лет) страдающие бесплодием и безуспешно лечившиеся от него, чаще имеют сочетанную соматическую патологию. Подвергнувшись индукции суперовуляции, практически все они относятся к группе высокого риска развития осложнений течения беременности и родов, что неблагоприятно влияет на развитие плода. Дети, рожденные после ЭКО, имеют высокий процент недоношенности, задержки внутриутробного развития, морфофункциональной незрелости, анте- и интранатальной гипоксии, перинатального поражения ЦНС (87,5%), осложненному течению периода неонатальной адаптации, что является индикатором развития серьезной патологии в будущем.

По данным международных исследований у детей, рождённых путем ЭКО, чаще всего регистрируются врожденные аномалии развития, атрибутивный риск которых достигает 2,2. Среди последних преобладают пороки развития сердечно-сосудистой и костно-мышечной системы [Olson C.K. et al., 2005]. Кроме этого отмечено появление наследственных синдромов Ангельмана, Беквита-Видеманна, Хангарта, лиссэнцефалии, гиперинсулинемической гипогликемии [Sanchez-Albisua I. et al., 2007; Bowdin S. et al., 2007]. Многие авторы отмечают психические расстройства (аутизм, умственную отсталость, нарушения поведения), неврологические нарушения (ДЦП) [Klemetti R. et al., 2006; Knoester M. et al., 2007; Leunens L. et al., 2008]. При применении репродуктивных технологий высока частота многоплодной беременности (35,7%), что сказывается на развитии детей, требующих высокотехнологичной перинатальной помощи и повторных госпитализаций [Klemetti R. et al., 2006]. Дети, зачатые путем ЭКО, требуют многолетнего наблюдения и применения различных видов скрининга для выявления врождённой патологии [Kallen B. et al., 2005; Klemetti R. et al., 2006; Riebeling P. et al., 2007; Ceelen M. et al., 2008].

В исследовании О.В. Парамей, Е.И. Сидоренко и соавт. [1997] установлено, что более трети от числа обследованных, перинатально пострадавших детей, группы ЭКО имели серьезные зрительные нарушения. Среди них одна половина была обусловлена недоразвитием оболочек глаз, другая – гипоксическим поражением ЦНС и дисплазией головного мозга в проекции проводящих путей зрительного анализатора. I. Anteby et al. [2001] также отметили более частое по сравнению с контрольной группой развитие глазных пороков у детей, рождённых после ЭКО.

Данные наблюдений о состоянии здоровья детей, родившихся с применением ВРТ, представлены ГУ НЦЗД РАМН (табл. 10.29 и 10.30).

Специалисты Центра уверены, что благоприятный исход методов ЭКО (зачатие и вынашивание ребенка) во многом зависит не столько от технических сложностей и тщательности выполнения микрохирургических манипуляций, сколько от состояния здоровья донашивающей индуцированную беременность женщины и первичных причин бесплодия, а также от количества имплантированных эмбрионов. Однако в последние годы в России получила распространение практика ЭКО и ВЦИС при тяжёлых формах эндокринного бесплодия в семье. При этом, как правило, выполняются многочисленные попытки подсадов одновременно от 3 до 5 эмбрионов. Для сохранения такой беременности необходима массивная, небезразличная для плода, гормональная терапия. Некоторые коммерческие центры репродукции выполняют у одной семейной пары до 10-20 попыток ЭКО и ВЦИС. Именно у таких женщин беременность чаще всего прерывается по медицинским показаниям досрочно (на 27-32 неделе). Рождаются близнецы с очень низкой или экстремально низкой массой тела и тяжёлой сочетанной патологией (перинатальные поражения ЦНС, задержка внутриутробного развития, внутриутробное инфицирование, пороки развития). В 2005-2006 г.г. в отделении недоношенных детей ГУ НЦЗД РАМН был проведен анализ состояния здоровья и развития 38 младенцев, зачатых с помощью ЭКО и находившихся под наблюдением. Из этих детей лишь один родился от одноплодной беременности, 22 ребенка - дети из двойни, 15 – дети из тройни. Все дети родились недоношенными, 82% детей родились от матерей с эндокринно-иммунными формами бесплодия, 10,5% детей – с экстремально низкой массой тела. В продолжительной ИВЛ нуждались 12 детей (31,6%). Все дети имели тяжёлые проявления перинатального поражения ЦНС (церебральная ишемия 2-3 степени).

Таблица 10.29

Сравнительная характеристика новорожденных после ЭКО и зачатых в естественном цикле

Характеристика новорожденных	Новорожденные после ЭКО (n=65)	Новорожденные, зачатые в естественном цикле (n=17120)
Доношенные	75,3%	96%
Недоношенные	24,6%	4%
Двойни	31,6%	0,6%
Дети с массой > 4000,0 г	8,2%	12%
Дети с массой < 1500,0 г	6,2%	0,5%

Около 30% перенесли внутриутробную пневмонию, 10,5% имели врожденные пороки развития. Трое детей (7,9%) вследствие тяжелой сочетанной патологии погибли до достижения трехмесячного возраста. Все выжившие дети на первом году отставали в физическом и психо-моторном развитии. Имеется напоминание еще об одном аспекте проблемы. Педиатры считают, что естественные границы педиатрии должны охватывать период от момента зачатия ребёнка (а не рождения!) и до минимально 18 лет, а идеально – до 21 года, когда наступает психологическая стабилизация подростка. Эта тема сейчас активно обсуждается на европейских и всемирных конгрессах педиатров. В соответствии с этим детские врачи обеспокоены ситуацией с т.н. редукцией эмбрионов (для более успешного вынашивания при первичной подсадке 3-5 эмбрионов далее редуцируют 1-2), при этом не только грубо нарушаются права внутриутробного плода на жизнь, но и возникает опасность травматизации других эмбрионов. По сути, происходит уничтожение многочисленных зачатых детей во имя сомнительного результата по рождению одного или двух из них. Но эта проблема, безусловно, родителям не освещается.

Таблица 10.30

Заболеваемость новорожденных по отдельным нозологическим формам

Патология	Дети после ЭКО 2001-2004 гг. (%)	Естественное зачатие 2001-2004 гг.(%)
Задержка внутриутробного развития	21,5	21
Врожденные пороки развития	30	7
Внутриутробные инфекции	31	20
Синдром дыхательных расстройств	31	14
Патологическая гипербилирубинемия	31	8
Постгипоксические состояния	62	8

*Таким образом,* широкое применение искусственного оплодотворения в последующем, может негативно отразиться на состоянии общего и репродуктивного здоровья рождённых детей. Нельзя забывать и о возможных осложнениях у самих женщин, которые могут возникать на момент проведения искусственного оплодотворения (истинный процент осложнений специалистами умалчивается). Женщины, часто бывают недостаточно подготовлены к проведению экстракорпорального оплодотворения, что может мешать нормальному течению беременности и родов.

Существующая в настоящее время система преодоления демографического кризиса с широким применением ВРТ не улучшает состояние здоровья подрастающего поколения. Необходима система мер по улучшению здоровья молодых семейных пар, направленная на подготовку к естественному зачатию ребёнка, что позволит минимизировать количество циклов ВРТ и уменьшить количество осложнений, связанных с беременностью со стороны матери и ребёнка. Требуется тщательный отбор и подготовка семейных пар для проведения искусственных репродуктивных технологий, что позволит увеличить их результативность и сократить количество осложнений.