

DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1326

А.А. Баранов^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, И.А. Беляева¹, Е.П. Бомбардинова¹, И.Е. Смирнов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии

В статье представлен анализ данных литературы последних лет, посвященной особенностям состояния здоровья и развития детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Данные статистики свидетельствуют о лавинообразном увеличении частоты применения ВРТ как метода лечения бесплодия. В обзоре литературы отражены исходы перинатального периода у детей после ВРТ, частота врожденных пороков развития и генетических заболеваний в этой популяции, возможные отдаленные патологические состояния у детей, родившихся с помощью ВРТ. Подавляющее большинство исследователей связывают неблагоприятные влияния ВРТ на организм ребенка с недоношенностью и многоплодием (трансфер нескольких эмбрионов с последующей частичной редукцией). Указывается, что широкое внедрение ВРТ может способствовать вертикальной передаче факторов родительского бесплодия в популяции. Применение ВРТ в некоторых случаях сопряжено со спорными этическими и правовыми проблемами (суррогатное материнство, донорство ооцитов). Дальнейшее совершенствование технологий ВРТ (предимплантационная подготовка, медико-генетическая диагностика, сокращение частоты многоплодий) не является альтернативой для широкой медико-социальной профилактики нарушений в репродуктивной сфере у подростков и молодежи.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, генетическая диагностика, новорожденные, геномный импринтинг.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов И.Е. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиций педиатрии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 307–314. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1326)

307

Статистические данные за последние 5 лет (2009–2014 гг.): динамика нарастания частоты использования вспомогательных репродуктивных технологий

В последние годы во всем мире частота использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) нарастает, что связано с увеличением частоты

встречаемости бесплодия. В развитых промышленных странах (США, страны Европы) удельная доля детей, родившихся с помощью ВРТ, достигает 1–2% [1]. С 1978 по 2010 г. при помощи ВРТ в мире родилось более 5 млн детей [1, 2]. По данным Регистра центров ВРТ Российской Федерации за 2012 г. [3], в нашей стране на 1 млн населения в этом году было выполнено 438,7 циклов ВРТ

A.A. Baranov^{1,2}, L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, I.A. Belyaeva¹, E.P. Bombardirova¹, I.E. Smirnov¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Medical and Social Problems of Assisted Reproductive Technologies from the Perspective of Pediatrics

The article presents a literature review over the last few years devoted to the health status and development peculiarities of children born using assisted reproductive technologies (ART) procedures. The statistics shows an explosive increase in the frequency of ART application as a fertility treatment method. The presented data analysis reflects the perinatal outcomes after ART in children, the frequency of congenital malformations and genetic diseases in this population, possible long-term malconditions and pathologies in children born using ART. The overwhelming majority of investigators consider the adverse effect of ART on a child's body to be the result of prematurity and multiple pregnancy (transfer multiple embryos followed by partial reduction). It is stated that the widespread introduction of ART may contribute to the vertical transmission of parental infertility factors in the population. The application of ART procedures in some cases is associated with controversial ethical and legal issues (surrogacy, oocyte donation). Further improvements in ART procedures (preimplantation training, medical and genetic diagnosis, reducing the frequency of multiple pregnancy) cannot be stated as an alternative to the general medical and social prevention of reproductive disorders in adolescents and youth.

Key words: assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, genetic diagnostics, newborns, genomic imprinting.

(For citation: Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Smirnov I.E. Medical and social problems of assisted reproductive technologies from the standpoint of Pediatrics. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015; 70 (3): 307–314. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1326)

(в 2011 г. — 398,3 цикла), что в 2 раза ниже среднеевропейских показателей. В 2012 г. доля родов после ВРТ в России составила 0,77% (доля новорожденных за счет многоплодия — 0,84%) от всех родившихся в 2012 г. [3].

Таким образом, для акушеров-гинекологов и педиатров дети, рожденные с применением ВРТ, становятся повседневной реальностью, что требует оценки состояния их здоровья и разработки алгоритмов дифференцированного наблюдения.

Данные метаанализа исследований, посвященных состоянию детей, рожденных с помощью ВРТ, неоднозначны, поскольку методология оценки факторов, влияющих на здоровье этих детей, различна. Большинство исследователей указывают, что технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), подготовки донорских ооцитов и сперматозоидов, криоконсервации эмбрионов постоянно совершенствуются и становятся все менее травматичными для эмбриона (гаметы, зиготы, бластоцисты) [4]. В то же время сохраняют свою значимость:

- причины родительского бесплодия как фактор риска развития эндокринных и нейросоматических (в т.ч. генетических) заболеваний плода, а также как фактор риска неполноценной имплантации эмбриона;
- многоэтапная медикаментозная (гормональная) подготовка женщины и гормональное сопровождение индуцированной беременности;
- процедура подготовки зародышевых клеток.

Известно, что избыточная масса тела и ожирение у женщины являются одной из причин бесплодия. Глобальная эпидемия ожирения сопровождается ростом показателей избыточного веса / ожирения у женщин репродуктивного возраста, что имеет негативное влияние на женское репродуктивное здоровье с точки зрения снижения оплодотворяемости, увеличения частоты выкидышей, а также осложнений у матери, плода и новорожденного.

Избыточная масса тела или ожирение у женщины в момент зачатия могут иметь значительные последствия для будущего ребенка, поскольку признаны взаимосвязи между событиями, происходящими в период антенатального и внутриутробного развития с инцидентами взрослых расстройств. Известно, что избыточный вес во время беременности увеличивает риск развития гестационного диабета и рождения младенца с большим для его гестационного возраста весом. Эти наблюдения имеют особое значение, учитывая, что вес при рождении коррелирует с весом в более поздний период жизни. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что масса тела матери в момент зачатия и увеличение веса во время беременности связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у потомства в дальнейшей жизни.

Становится все более очевидным, что питание и вес матери в периконцептуальный период могут повлиять на качество ооцитов, развитие эмбриона и здоровье потомства.

Фолликул яичника обеспечивает питательные вещества для развивающегося ооцита. Так, глюкоза, присутствующая в полости фолликула, преобразуется в пируват, который затем транспортируется в ооцит, где подвергается окислению для обеспечения его аденозинтрифосфорной кислотой. Кроме того, ооциты содержат значительное количество эндогенных триглицеридов, которые служат источником энергии в метаболических процессах при созревании ооцитов.

Обнаружено, что фолликулярная среда яичников изменяется у женщин с ожирением: повышается содержание триглицеридов, глюкозы и инсулина, транспорт которых в ооцит может иметь фенотипические последствия. В экспериментах доказано, что воздействие среды с высоким содержанием жира на ооциты в процессе окончательного созревания уменьшает жизнеспособность эмбрионов после оплодотворения, изменяет экспрессию ключевых метаболических генов и метаболическую активность в полученных бластоцистах [5].

В исследовании С. Leary и соавт. [6] изучали темпы развития и метаболический профиль эмбрионов, полученных из ооцитов женщин с избыточной массой тела и ожирением, обратившихся за процедурой ЭКО / ИКСИ. Установлено, что ооциты от женщин с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 25 кг/м², имеют меньшие размеры и, следовательно, менее вероятно завершают развитие после оплодотворения. Эти эмбрионы при развитии достигают стадии морулы быстрее, чем эмбрионы от женщин с ИМТ <25 кг/м², а полученные бластоцисты содержат меньше клеток, в частности, в трофобласте. Наличие меньшего числа клеток в трофобласте может оказать влияние на размер и инвазивные свойства трофобласта и последующей плаценты.

Кроме того, в бластоцистах, полученных из ооцитов женщин с ИМТ >25 кг/м², также уменьшалось потребление глюкозы, что привело к модификации метаболизма аминокислот и повышению содержания эндогенных триглицеридов. Показано, что эти различия не зависят от ИМТ мужчин-доноров.

Данные С. Leary и соавт. демонстрируют, что высокий ИМТ женщин в момент зачатия связан с особыми фенотипическими изменениями в зародыше в период предимплантационной подготовки, подчеркивая важность периконцептуального веса беременной в оптимизации оплодотворения и дальнейшего здоровья матери и потомства. Выявленные изменения в метаболической направленности человеческих эмбрионов, которые наиболее вероятно являются следствием овариальных условий, при которых созревает яйцеклетка, могут снизить шансы на зачатие для женщин с избыточным весом и обеспечивают доказательства того, что метаболический профиль эмбриона на ранней стадии формируется в неоптимальных условиях в момент зачатия. Наблюдаемые изменения могут указывать на долгосрочные последствия для здоровья потомства женщин с избыточным весом и ожирением, прошедших процедуру ЭКО / ИКСИ.

Наряду с причинами родительского бесплодия и его воздействия на здоровье будущего ребенка, рожденного с использованием ВРТ, также изучают факторы риска неполноценной имплантации эмбриона при процедурах ЭКО. Так, в исследовании Т.А. Охтырской и соавт. [7] представлены результаты исследования полиморфизма гена *PAI-1* в эндометрии в период «окна имплантации» при неудачных попытках ЭКО: установлена высокая частота гетеро- и гомозиготного носительства полиморфизма данного гена, а также высокое содержание белка, кодируемого этим геном, в поверхностном эпителии эндометрия, что является причиной нарушения адгезии и инвазии бластоцисты.

Интересы будущего ребенка иногда вступают в противоречие с интересами сохранения здоровья матери: так, некоторые технологии стимуляции овуляции создают меньшую нагрузку на эндокринную сферу женщины, но при этом ухудшаются морфологические характеристики ооцитов и эмбрионов [8].

Среди причин женского бесплодия наименее опасны для плода нарушения проходимости маточных труб и аномалии строения матки, значительно более опасны эндокринные и тяжелые соматические, а также наследственные заболевания будущей матери. По поводу факторов, вызывающих мужское бесплодие, мнения исследователей противоречивы: многие авторы указывают на повышенный риск передачи потомству мужского бесплодия при проведении процедуры ИКСИ. Этот риск связан со значительной частотой анеуплоидий в ядрах сперматозоидов при астено- и олигоастенозооспермии у мужчин — распространенных причинах мужского бесплодия [9]. Кроме того, установлено, что малая подвижность сперматозоидов обусловлена генетически, и существует определенный риск передачи гена дисплазии фиброзного слоя жгутика сперматозоида при использовании донорской клетки [10].

Исходы перинатального периода у детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий

В педиатрии, и особенно в неонатологии, одним из важных аспектов оценки благополучия ребенка является анализ исходов перинатального периода. Как правило, беременности, наступившие вследствие использования ВРТ, сопряжены с повышенным в 1,5–2 раза (по сравнению с естественно наступившей беременностью) риском развития таких состояний, как предлежание плаценты, преждевременная ее отслойка, фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного роста (ЗВУР), а также преэклампсия [11, 12]. Все это создает условия для хронической внутриутробной гипоксии плода.

Отмечено, что частота недонашивания при беременности, наступившей путем ЭКО, выше не только при многоплодии, но и при одноплодной беременности [13].

Частота индуцирования родовой деятельности или оперативных родов при беременностях после ЭКО превышает популяционную частоту в 1,5–2 раза [14], поэтому у детей, рожденных такими женщинами, повышен риск перинатальных поражений нервной системы гипоксически-ишемического генеза с последствиями в виде ранней и поздней неонатальной смертности, перивентрикулярной лейкомаляции, подверженности инфекционным процессам. Особенно выражены все эти нарушения у маловесных недоношенных, рожденных от многоплодных беременностей (при множественном трансфере эмбрионов). Тяжелая сочетанная перинатальная патология у этих младенцев (как правило, сочетание поражения центральной нервной системы с ретинопатией и бронхолегочной дисплазией) определяет высокий риск их инвалидизации.

Риск недостаточной массы тела при рождении в результате одноплодной беременности, по данным метаанализа А. Pinborg и соавт., существенно выше при использовании ЭКО / ИКСИ, чем при спонтанно наступившей беременности (включая женщин с нарушениями здоровья); в то же время указывается на отсутствие достоверных различий по уровню перинатальной смертности в сравниваемых популяциях. Существуют отдельные неоднозначные указания, что на массу тела ребенка к моменту рождения влияет способ подготовки эмбриона к подсадке: отсутствие или наличие криобратки [15].

К неблагоприятным перинатальным исходам при беременности после ЭКО, помимо вышеуказанных состояний, можно отнести мертворожденность. Большинство авторов указывают, что при одноплодной беременности после ЭКО (как доношенной, так и недоношенной) показатели мертворождаемости и неонатальной смертности не отличаются от таковых в общих популяциях доношенных и недоношенных новорожденных. При многоплодной беременности после ЭКО показатели перинатальной и неонатальной смертности зависят от срока гестации к моменту родов и массы тела новорожденных. Хотя многоплодные беременности на фоне использования ВРТ сопряжены с повышенными рисками недонашивания относительно естественной беременности, данные о сравнении перинатальных исходов противоречивы: некоторые авторы указывают на меньший риск мертворождений и неонатальной смертности в группе детей, рожденных путем ЭКО, что, возможно, обусловлено преобладанием диэмбриональных подсадов в этих исследованиях [16]. В то же время другие исследователи говорят о многократном повышении показателя перинатальной смертности при преждевременных родах после ЭКО (15 против 2,8% при спонтанной недоношенной беременности, соответственно) [17].

У новорожденных в группе ЭКО отмечают повышенную частоту внутриутробной гипоксии и интранатальной асфиксии, синдрома дыхательных расстройств, патологической гипербилирубинемии. По некоторым данным, удельный вес этих состояний у ЭКО-детей в несколько раз выше, чем в общей популяции [17, 18]. Это увеличение частоты перинатальной патологии многие авторы связывают в первую очередь с многоплодием при полиэмбриональных подсадках (с последующей спонтанной или вызванной редукцией части эмбрионов). Многоплодие может наблюдаться и при переносе одной бластоцисты, поскольку на фоне интенсивной гормонотерапии возможно полное разделение пересаженного зародыша на 2 и более самостоятельных организма [19]. В последние годы в большинстве центров репродукции был достигнут консенсус по ограничению числа подсаживаемых эмбрионов, что способствовало снижению частоты перинатальной патологии после ЭКО [20]. В первую очередь моноэмбриональные подсадки снизили частоту многоплодной беременности после ЭКО, хотя частота многоплодных родов при ВРТ остается высокой и достигает 25–50% [21, 22].

Таким образом, большинство исследователей описывают повышенный риск осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов при многоплодных ЭКО-беременностях в сравнении с одноплодными; в неблагоприятные исходы частично включаются отдаленные последствия перинатальной патологии (в т.ч. детский церебральный паралич). В последние годы появились отдельные работы, указывающие на повышенный риск перинатальных осложнений при донорстве ооцитов и суррогатном материнстве [23].

Наряду с фактором недоношенности и многоплодия большое значение в определении перинатальных исходов и риска перинатальной патологии у детей после ЭКО имеют возраст матери, курение, феномен «исчезнувшего близнеца» при пересадке более одного эмбриона [21, 23, 24]. В последние годы определенное значение в развитии маточно-плацентарной недостаточности при беременности ЭКО придают также сниженной экспрессии плацентарных генов, ответственных за регуляцию клеточной дифференцировки [25].

По данным российских авторов, повышенная перинатальная смертность детей, родившихся после применения ЭКО, связана с многоплодием [26].

Риск врожденных пороков у детей, рожденных путем вспомогательных репродуктивных технологий

Один из наиболее важных вопросов, связанных с ВРТ, — это проблема повышенного риска формирования врожденных аномалий развития у детей, рожденных после ЭКО / ИКСИ. Подавляющее большинство исследователей (данные метаанализов) отмечают превышение доли «больших» пороков у детей ЭКО по сравнению с общей популяцией на 30–40% [27, 28]. Так, в обзоре J. Wen и соавт. [28], включившем анализ состояния здоровья более чем 100 тыс. детей, рожденных в Китае после ЭКО / ИКСИ, относительные риски врожденных аномалий (нервной системы, мочеполового тракта, пищеварительной системы, сердечно-сосудистых и скелетно-мышечных аномалий) составили от 1,43 (пороки глаз, уха, лица) до 2,01 (пороки нервной системы), причем риски при проведении процедуры ИКСИ были более высокими, чем при ЭКО и ПЭ.

310

В работе J. Fedder и соавт. [29], в которой анализировали сведения более чем о 27 тыс. детей, родившихся в Дании после использования ВРТ, указано на наличие врожденных пороков развития (ВПР) у 7% новорожденных, что в этой стране не имеет статистических различий с уровнем ВПР в общей популяции (по данным статистики большинства стран, частота ВПР в общей популяции новорожденных колеблется от 1 до 5%). По данным одного из ведущих по ВРТ в России учреждений — Центра планирования семьи и репродукции г. Москвы [26], среди 5386 детей, родившихся после ЭКО, пороки развития отмечены у 6,6% по сравнению с 5,27% в общей популяции новорожденных (относительный риск 1,25).

В популяционном исследовании, выполненном в США [30], определены наиболее частые пороки развития, встречающиеся у детей, рожденных после ЭКО: VACTERL (фенотип, включающий анальные и пищеводные атрезии, пороки сердца, позвоночника и почек) и окуло-ауриколовертебральный фенотип. Наиболее частыми пороками при ЭКО / ИКСИ признаны атрезия пищевода (с трахеопищеводным свищом или без него) и ануса.

В настоящее время активно изучают вклад различных факторов риска в происхождение врожденных пороков при ЭКО. Многие исследователи предполагают, что повышенный риск врожденных пороков связан не с самой процедурой ЭКО, а с факторами материнского бесплодия (эндокринные нарушения), сохраняющими свое влияние на плод после его переноса в матку, даже если речь идет о донорских ооцитах от здоровой женщины-донора [27, 31]. В то же время методика криоконсервации blastocysts или эмбриона не является «безразличной» для плода: обсуждается возможная связь повышенного риска развития врожденных аномалий при витрификации эмбриона по сравнению с медицинским замораживанием. Возможно также существование связи между повышенным риском эмбриопатий и массивным применением при ЭКО-беременности гормональных и некоторых других препаратов, но убедительные сведения о такой связи отсутствуют. При изучении факторов риска врожденных пороков указывают на то, что разница в частоте аномалий в группах ЭКО- и

не-ЭКО-детей нивелируется, если учитывать частоту пороков в так называемой субфертильной популяции (родители, которые длительное время не могли иметь потомство, но затем беременность наступила естественным путем). В этой популяции частота пороков развития сравнима с таковой при ЭКО. Также высказывают предположение о том, что dizygotic близнецы при ЭКО имеют меньший риск наличия пороков развития, чем monozygotic. Имеются отдельные работы, в которых установлен несколько более высокий риск ВПР при проведении процедуры ИКСИ по сравнению с ЭКО и ПЭ [27]. В то же время другие авторы такую связь не подтверждают [28].

Опубликованы результаты сравнения двух больших групп ЭКО-детей, родившихся после использования двух различных методов получения сперматозоидов для ИКСИ: из эякулята спермы и с помощью пункции придатка яичка. Установлено, что по частоте недонашивания, недостаточной массы тела при рождении, а также по частоте аномалий развития эти группы достоверных различий не имели, но в то же время риск перинатальной смертности был несколько более высоким в группе детей, рожденных после взятия спермы из придатка яичка. Кроме того, имеются отдельные указания на большую частоту хромосомных аномалий в последней группе [32].

Генетические и эпигенетические нарушения у детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Особую тревогу вызывает у врачей возможная связь ВРТ с повышенным риском наследственной и онкологической патологии у детей. В последние годы установлена важность эпигенетических нарушений, в особенности геномного импринтинга, в развитии многих наследственных заболеваний [33, 34].

Геномный импринтинг — это эпигенетический феномен, связанный с регуляцией экспрессии материнских и отцовских аллелей в формирующемся новом организме и дифференцировкой их генокопий. Установлено, что нарушение процессов геномного импринтинга может приводить к отклонениям во внутриутробном росте плода и развитию впоследствии поведенческих нарушений. Некоторые синдромальные формы генетической патологии сейчас принято относить к болезням импринтинга: синдром Беквита–Видемана, синдром Прадера–Вилли.

Механизм геномного импринтинга изучали в своем исследовании S. Kitsui и соавт. [34]. Они установили, что критическая область хромосом 15q11.2–q14 содержит гены, подверженные геномному импринтингу. Множество повторяющихся элементов способствует интерстициальным дупликациям, образованию дополнительных маркерных хромосом и делеций, вызывающих синдромы аутистического спектра и Прадера–Вилли.

Предполагают, что импринтинговые нарушения могут быть ассоциированы и с онкологическими заболеваниями: как известно, для синдрома Беквита–Видемана характерна повышенная склонность к онкологическим болезням [35].

Впервые сведения о повышенной частоте болезней импринтинга у детей, родившихся с помощью ВРТ, появились более 10 лет назад, однако последующие многоцентровые аналитические работы не выявили достоверных различий по частоте этих заболеваний среди

потомства, полученного в результате ЭКО, и популяционной встречаемостью [36].

Тем не менее в последние годы появились зарубежные и отечественные публикации, свидетельствующие о повышенном риске развития синдрома Беквита–Видемана у детей, рожденных после ЭКО [37–39]. Авторы полагают, что повышенный риск развития этого синдрома при ЭКО связан с нарушениями геномного импринтинга уже в гаметах, а не при проведении манипуляций ВРТ. Описаны случаи рождения детей с синдромом Беквита–Видемана после применения программы ЭКО / ИКСИ и в Российской Федерации [40]. Большинство исследователей отмечают, что нарушения метилирования ДНК, ответственные за экспрессию генов в процессе импринтинга, при синдроме Беквита–Видемана чаще происходят в процессе гаметогенеза (85% — спорадические случаи), что затрудняет предимплантационную генетическую диагностику [41, 42].

Отдаленное физическое и нервно-психическое развитие; соматическое здоровье детей, рожденных с помощью экстракорпорального оплодотворения

Сведения о влиянии ЭКО на параметры и темпы физического развития детей противоречивы. Это связано с затруднениями дифференцированной оценки зависимости от конституционально-генетических факторов, от фактора недоношенности. Отдельными исследователями установлено увеличение показателей роста у недоношенных детей после ЭКО при сравнении с недоношенными детьми контрольной группы, что связывают с предимплантационной подготовкой на специальных средах [43, 44]. Достоверные результаты исследований об особенностях фертильности субъектов, рожденных с помощью ВРТ, пока отсутствуют в связи с малым историческим периодом широкого распространения ВРТ (около 25 лет). Большинство исследователей при обследовании подростков, зачатых с помощью ВРТ, обнаружили у них уровни гормонов и сроки полового созревания, не отличающиеся от средних в популяции [45, 46], хотя существуют отдельные работы, указывающие на повышенный риск крипторхизма у мальчиков, рожденных после ИКСИ.

Сведения о соматическом здоровье детей, рожденных после ЭКО, также противоречивы. Большинство авторов не обнаруживают значимых различий в уровне заболеваемости этих детей по отношению к общей популяции или указывают, что повышенная обращаемость к врачам связана с психологическими особенностями родителей этих пациентов [46, 47]. В то же время некоторые авторы указывают на повышенную частоту артериальной гипертензии, нарушений жирового и углеводного обмена у детей, рожденных после ЭКО [48–50], поэтому эти дети нуждаются в составлении индивидуального плана диспансеризации и оздоровительных мероприятий. Е.Н. Yeung и С. Druschel [50] связывают большую часть метаболических нарушений у детей, родившихся после ЭКО, с недоношенностью.

В предыдущее десятилетие многие исследователи указывали на повышенный риск отсроченной неврологической патологии (в т.ч. детского церебрального паралича) у детей, родившихся с помощью ЭКО, причем даже у доношенных от одноплодной беременности [1], однако в последние годы метаанализ накопившейся информации позволил констатировать отсутствие до-

стоверных различий по неврологической патологии в группах детей, родившихся после ЭКО и от спонтанных беременностей [51].

В большинстве исследований указывается также на отсутствие различий по частоте интеллектуальных, поведенческих и эмоциональных расстройств, а также нарушений социализации в сравниваемых группах детей и подростков [52–54]. Данные о сравнительной частоте психотических расстройств, в т.ч. аутизма, в зависимости от указания на ЭКО в анамнезе пациента также противоречивы. Большинство авторов делают вывод об отсутствии значимых рисков развития аутизма у детей, родившихся с помощью ВРТ, в сравнении с контрольной группой при некотором повышении уровня задержки психомоторного развития за счет недоношенности. Однако имеются отдельные исследования, в которых продемонстрирован значительный (более 10%) удельный вес ЭКО-детей среди пациентов, страдающих расстройствами аутистического спектра [55]. Таким образом, очевидно, что эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Медико-биологические, медико-социальные и этико-правовые аспекты использования вспомогательных репродуктивных технологий. Перспективы и «угрозы» расширенного применения, альтернативы вспомогательным репродуктивным технологиям

311

Мнения специалистов различного профиля о состоянии здоровья и «качестве» потомства, полученного с помощью ВРТ, существенно расходятся. Специалисты-репродуктологи прилагают все усилия для совершенствования указанных технологий, их широкого внедрения, ссылаются на заключения отдельных педиатров об отсутствии значимых различий ЭКО-детей от детей, зачатых естественным путем [56]. Указываются перспективные направления совершенствования ВРТ: расширение возможностей предимплантационной генетической диагностики [57], альтернативное (без индукции супер-овуляции) получение ооцитов, направленная селекция эмбрионов, витрификация (криоконсервация) половых клеток [56]. На глобальный вопрос о прогнозе здоровья и развитии детей, рожденных после использования ВРТ, по результатам многоцентровых исследований, дается суммарный ответ, что за последние 20 лет перинатальные исходы для этих детей существенно улучшились благодаря сокращению частоты многоплодия при ВРТ [58], что, соответственно, снижает риск отдаленных нарушений у детей.

Однако многие педиатры настроены не так оптимистично, поскольку состояние здоровья детей, родившихся после использования ВРТ, определяется не только и не столько успехами медицинских нанотехнологий, сколько другими медико-биологическими и медико-социальными факторами — соматическим и репродуктивным здоровьем населения, использованием оптимального возрастного периода, уменьшением возможной лекарственной нагрузки на внутриутробного ребенка [59]. Все это настоятельно требует разработки специальных программ наблюдения детей, подростков и взрослых, родившихся после применения ВРТ, но при этом возникают трудноразрешимые этико-правовые противоречия (сохранение врачебной тайны).

Успехи тонких медицинских технологий, включая предимплантационную генетическую диагностику,

также выводят на передний план сложные эτικο-правовые аспекты (права эмбриона и плода). Даже при условии технически возможного полного скрининга генома эмбриона трудно прогнозировать дальнейшее формирование генотипа, последствия геномных событий; некоторые полиморфизмы не имеют четких определений; выбор полноценного эмбриона во многом ограничен [60].

Одна из наиболее спорных в этическом плане программ ВРТ — программа суррогатного материнства. В нашей стране в 2012 г. в 66 центрах ВРТ с участием суррогатных матерей наступило 372 беременности, что составило 39,9% от переноса эмбрионов, из которых 79,3% завершилось родами [3], причем по понятным эτικο-правовым причинам состояние здоровья этих детей в России никто не изучал; отсутствуют также отдельные публикации на эту тему и в зарубежной литературе. Между тем вынашивание женщиной генетически чужеродного организма — это проблема не только этическая, но и медицинская: между суррогатной матерью и внутриутробным плодом формируются тесные биологические связи. Вынужденное со стороны суррогатной матери («коммерческое») материнство — это психофизиологическая травма для женщины, не говоря уже о риске для самой женщины (выкидыши, внематочная беременность, другие осложнения), в совокупности достигающем 10% [3].

В связи с этим следует отметить, что законодательство многих стран запрещает донацию ооцитов

(в т.ч. суррогатное материнство); в то же время в РФ существует приказ МЗ РФ № 107-н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях их применения». Этим приказом в нашей стране разрешено суррогатное материнство, как правило, коммерческое.

В последние годы появились отдельные сообщения об успешном применении процедуры замещения митохондриальной ДНК в процессе ВРТ, если у супругов высок риск передачи наследственной митохондриальной патологии («ребенок трех родителей»).

Таким образом, дальнейшее развитие ВРТ, безусловно, необходимо, но со значительными эτικο-правовыми ограничениями, с законодательным определением прав эмбриона и исключением многоплодных подсадов. Альтернатива лечения бесплодия методом ВРТ — обеспечение психосоматического и эндокринно-репродуктивного здоровья подрастающих поколений, что полностью соответствует традиционной профилактической направленности отечественной педиатрии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

312

ЛИТЕРАТУРА

1. Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 5: 15–25.
2. Sandin S., Nygren K.G., Iliadou A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013; 310 (1): 75–84.
3. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2012 год. *Проблемы репродукции*. 2014; 5: 13–15.
4. Носкова Ю.О. Мультипротекторная витрификация ооцитов. Создание и использование криобанка ооцитов доноров: опыт клиники «Мама». *Проблемы репродукции*. 2014; 17 (6): 46–50.
5. Van Hoesck V., Sturmey R.G., Bermejo-Alvarez P., Rizos D., Gutierrez-Adan A., Leese H.J., Bols P.E., Leroy J.L. Elevated non-esterified fatty acid concentrations during bovine oocyte maturation compromise early embryo physiology. *PLoS one*. 2011; 6: 23183.
6. Leary C., Leese H.J., Sturmey R.G. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Human Reproduction*. 2015; 30 (1): 122–132.
7. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В. Роль РА1-1 в повторных неудачах ВРТ. *Проблемы репродукции*. 2011; 17 (4): 45–49.
8. Аншина М.Б., Шамугия Н.Л., Смирнова А.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности триггеров овуляции в программах ВРТ. *Проблемы репродукции*. 2011; 17 (5): 70–74.
9. Феськова А.М., Жилкова Е.С., Безпечная И.М., Блажко Е.В., Феськов В.А. Исследование анеуплоидий хромосом X, Y, 18,21 в ядрах сперматозоидов у мужчин с астено- и олигоастенозооспермией. *Проблемы репродукции*. 2012; 18 (1): 77–78.
10. Хаят С.Ш. Ультраструктурные и генетические основы двигательной активности жгутика сперматозоида. *Андрология и генитальная хирургия*. 2012; 1: 59–61.
11. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103 (3): 551–563.
12. Kallen B., Finnstrom O., Nygren K.G. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil. Steril.* 2005; 84 (3): 605–610.
13. Healy D.L., Breheny S., Halliday J. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (1): 265–274.
14. Romundstad L.B., Romundstad P.R., Sunde A. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilization: a population based cohort study. *Lancet*. 2008; 372: 737–743.
15. Pinborg A., Wennerholm U.B., Romundstad L.B., Loft A., Aittomaki K., Soderstrom-Anttila V., Nygren K.G., Hazekamp J., Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum. Reproduction Update*. 2013; 19 (2): 87–104.
16. Lu Y., Wang N. Long term follow up of children conceived through assisted reproductive technology. *J. Zhejiang Univ. Sci B*. 2013; 14 (5): 359–371.
17. Копылова И.В., Витязева И.И. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 1: 54–60.
18. Мансимова В.О. Состояние здоровья и качество жизни недоношенных детей грудного возраста, родившихся после экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2011. 24 с.

19. Клещенко Е.И., Жданова И.А., Лукиша А.И. Состояние здоровья детей при многоплодной беременности после ЭКО. Материалы первого международного конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного конгресса РАСПМ. М. 2011. 94 с.
20. Finnstrom O., Kallen B., Lindam A. Maternal and child outcome after in vitro fertilization — a review of 25 years population based data from Sweden. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90 (5): 494–500.
21. Sazonova A., Kallen B., Thurin-Kjellberg A. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (5): 1343–1350.
22. de Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S. 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.
23. Сахарова Г.М., Антонова Н.С. Табакокурение и репродуктивная функция. *Русский медицинский журнал.* 2013; 1: 12–21.
24. Киселев А.М., Коновалов О.Е. Репродуктивное здоровье женщин позднего фертильного возраста как медико-социальная проблема. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2011; 2: 42.
25. Zhang Y., Cui Y., Zhou Z. Altered global gene expressions of human placenta subjected to assisted reproductive technology treatments. *Placenta.* 2010; 31 (4): 251–258.
26. Савельева Г.М., Курцер М.А., Карачунская Е.М. Здоровье детей, рожденных после ЭКО. *Акушерство и гинекология.* 2010; 5: 49–54.
27. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (19): 1803–1813.
28. Wen J., Jiang J., Ding C. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and in tracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2012; 97 (6): 1331–1337.
29. Fedder J., Loft A., Parner E.T. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. *Hum. Reprod.* 2013; 28 (1): 230–240.
30. Reefhuis J., Honein M.A., Schieve L.A. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. The National Birth Defects Prevention Study. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 360–366.
31. Rimm A.A., Katayama A.C., Diaz M. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011; 28 (8): 699–705.
32. Belva F., De Schrijver F., Tournaye H., Liebaers I., Devroey P., Haentjens P., Bonduelle M. Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (7): 1752–1758.
33. Wu C., Morris J.R. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science.* 2010; 5532: 1103–1105.
34. Kitsui S., Xaidaru A., Giannikou K. De novo interstitial duplication of the 15q11.2–q14 PWS/AS region of maternal origin. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152 (8): 1925–1932.
35. Tomizawa S., Sasaki H. Genomic imprinting and its relevance to congenital disease, infertility, molar pregnancy and induced pluripotent stem cell. *J. Hum. Genet.* 2012; 57 (2): 84–91.
36. Henningsen A.K., Pinborg A., Lidegaard Q. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling cohort study. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (3): 959–963.
37. Vermeiden J.P., Bernardus R.E. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or in tracytoplasmic sperm injection? *Fertil. Steril.* 2013; 99 (3): 642–651.
38. Uyar A., Seli E. The impact of assisted reproductive technologies on genomic imprinting and imprinting disorders. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014; 26 (3): 210–221.
39. Savage T., Peek J., Hofman P.L., Cutfield W.S. Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (9): 2392–2400.
40. Назаренко Т.А., Зыряева Н.А. Рождение ребенка с синдромом Видемана–Беквита у пациентки после применения программы ЭКО/ИКСИ (клинический случай). *Проблемы репродукции.* 2014; 3: 58–61.
41. Strawn E.Y., Bick D., Swanson A. Is it the patient or the IVF? Beckwith–Wiedemann syndrome in both spontaneous and assisted reproductive conceptions. *Fertil. Steril.* 2010; 94 (2): 754.
42. Colls P. Validation of array comparative genome hybridization for diagnosis of translocations in preimplantation on human embryos. *Reprod. Biomed.* 2012; 24 (6): 621–629.
43. Makhoul I.R., Tamir A., Bader D. In vitro fertilization and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birth weight infants. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal Ed.* 2009; 94 (5): 355–359.
44. Dumoulin J.C., Land J.A., Van Montfort A.P. Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (3): 605–612.
45. Belva F., Bonduelle M., Painter R.C. Serum inhibin B concentrations in pubertal boys conceived by ICSI: first results. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (11): 2811–2814.
46. Belva F., Roelants M., Painter R. Pubertal development in ICSI children. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (4): 1156–1161.
47. Beydoun H.A., Sicignano N., Beydoun M.A. A cross sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil. Steril.* 2010; 94 (6): 2043–2049.
48. Scherrer U., Rimoldi S.F., Rexhaj E. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation.* 2012; 125 (15): 1890–1896.
49. Hart R., Norman R.J. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II. Mental health and development outcomes. *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19 (3): 244–250.
50. Yeung E.H., Druschel C. Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.* 2013; 99 (2): 318–326.
51. Wagenaar K., van Weissenbruch M.M., van Leeuwen F.E. Self reported behavioral and socioemotional functioning of 11 to 18 year old adolescents conceived by in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 2: 611–616.
52. Wagenaar K., van Weissenbruch M.M., van Leeuwen F.E. Behavior and socioemotional functioning in 9–18 year old children born after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2009; 92 (6): 1907–1914.
53. Xing L.F., Qu F., Qian Y.L. The social adaptation of children born after ICSI compared with IVF-conceived children: a study from China. *J. Obstet. Gynaecol.* 2011; 31 (8): 751–753.
54. Wilson C.L., Fisher J.R., Hammarberg K., Amor D.J., Halliday J.L. Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (5): 1209–1219.
55. Hvidtjorn D., Grove J., Schendel D. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population based follow up study. *J. Epidemiol. Community Health.* 2011; 65 (6): 497–502.

56. Репортаж XXIV Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека. *Проблемы репродукции*. 2014; 5: 6.
57. Информационное письмо от Международного Общества по ПГД. Отчет XIII Международной конференции по ПГД. *Проблемы репродукции*. 2014; 5: 73.
58. Henningsen A.A., Gissler M., Skjaerven R., Bergh C., Tiitinen A., Romundstad L.B., Wennerholm U.B., Lidegaard O., Andersen A.N., Forman J.L., Pinborg A. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum. Reprod.* 2015; 30 (3): 710–716.
59. Мансимова В.О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (2): 27–31.
60. Китаев М. Не количество, а качество: стратегия выбора. *Проблемы репродукции*. 2014; 3: 62–66.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Баранов Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: baranov@nczd.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей, заведующая кафедрой факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (495) 967-14-14, e-mail: namazova@nczd.ru

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением для недоношенных детей НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-15-19, e-mail: belyaeva@nczd.ru

Бомбардирова Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения для недоношенных детей НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-15-19

Смирнов Иван Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лабораторного отдела НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: smirnov@nczd.ru