BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-22-28

Оригинальная статья / Original article

Врожденные пороки и малые аномалии развития у новорожденных в зависимости от вида преодоленного бесплодия и здоровья родителей

М.К. Соболева✉, m.k.soboleva@gmail.com
Д.А. Киншт, ORCID: 0000-0001-6227-9893, dkinsht@gmail.com
Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

Резюме
Введение. Использование вспомогательных репродуктивных технологий имеет достаточный опыт, что уменьшает риски, связанные собственно с технологиями их проведения. Но сохраняется обеспокоенность педиатров в отношении здоровья детей, рожденных от индуцированной беременности, в связи с влиянием исходного здоровья родителей на перинатальные исходы. Социально значимыми остаются врожденные пороки развития, риск формирования которых для детей от индуцированной беременности может быть выше.
Цель: оценить влияние исходного здоровья родителей и использованных методов вспомогательных репродуктивных технологий на формирование врожденных пороков развития и малых аномалий развития у детей от одноплодной индуцированной беременности.
Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование с использованием данных о живорожденных детях от одноплодной индуцированной беременности, рожденных в медицинском центре «Авиценна» (г. Новосибирск) за период 2007–2017 гг. (n = 409). Оценивали репродуктивный, соматический и инфекционный анамнез родителей и использованные методы вспомогательных репродуктивных технологий. Лечение бесплодия родителей вплоть до рождения детей проводилось в условиях одного центра, что обеспечило полную преемственность в наблюдении. Различия между группами детей от ОИБ с врожденными аномалиями и без них определяли на основании критерия $\chi 2$ Пирсона.
Результаты и обсуждение. Выявлено, что дети с врожденными пороками развития и малыми аномалиями развития чаще рождены от повторной беременности; с использованием в программах вспомогательных репродуктивных технологий размороженных эмбрионов, перенесенных на стадии бластоцисты ($p < 0,05$); во время текущей беременности диагностированы обострения герпетической инфекции 2-го типа ($p < 0,05$). В группе детей, имеющих только ВПР, у родителей был более длительный стаж бесплодия (8,3 ± 1,2 года); беременность была достигнута переносом свежих эмбрионов на стадии бластоцисты (в 68,2% случаев). В группе детей без врожденных пороков развития и малых аномалий развития инфекционный анамнез матерей был более отягощен: достоверно чаще выявляются возбудители урогенитальных инфекций ($p < 0,05$), а также обострения вируса простого герпеса 1-го типа во время беременности ($p < 0,05$).
Заключение. Необходим комплекс мероприятий, направленных на более раннее решение проблемы бесплодия, для первичной профилактики аномалий развития у новорожденных, связанных с возрастом и длительностью бесплодия родителей.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ИКСИ), вспомогательные репродуктивные технологии, врожденные пороки развития

Для цитирования: Соболева М.К., Киншт Д.А. Врожденные пороки и малые аномалии развития у новорожденных в зависимости от вида преодоленного бесплодия и здоровья родителей. *Медицинский совет*. 2021;(11):22–28. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-22-28.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Congenital malformations and minor anomalies in newborns depending on the type of resolved infertility and health of the parents

Mariya K. Soboleva✉, m.k.soboleva@gmail.com
Darya A. Kinsht, ORCID: 0000-0001-6227-9893, dkinsht@gmail.com
Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract
Introduction. The use of assisted reproductive technologies has had sufficient experience to reduce the risks associated with the technologies themselves. But pediatricians remain concerned about the health of children born from induced pregnancies because of the influence of the parents' initial health on perinatal outcomes. Congenital malformations remain socially significant, the risk of which may be higher for children from induced pregnancy.
Objective: to evaluate the effect of initial parental health and the methods of assisted reproductive technology used on the formation of congenital malformations and minor anomalies in children from singleton induced pregnancies.

© Соболева М.К., Киншт Д.А., 2021

Materials and Methods. A retrospective cohort study was conducted using data on live-born children from singleton induced pregnancy born at the Avicenna Medical Center (Novosibirsk) over the period from 2007 to 2017 (n = 409). The reproductive, somatic, and infectious history of the parents and the methods of assisted reproductive technology used were assessed. Parental fertility treatment up to childbirth was performed in the same center, which ensured complete continuity of follow-up. Differences between the groups of children from SIP with and without congenital anomalies were determined using Pearson's chi-squared test.

Results and discussion. We found that children with congenital malformations and minor anomalies were more often born as a result of subsequent pregnancies; thawed embryos transferred at the blastocyst stage were used in assisted reproductive technology programs ($p < 0.05$); exacerbations of herpes type 2 infection were diagnosed during the current pregnancy ($p < 0.05$). In the group of children with only CM, the parents had a longer history of infertility (8.3 ± 1.2) years; pregnancy was achieved by transferring fresh embryos at the blastocyst stage (in 68.2% of cases). In the group of children without congenital malformations and minor anomalies, the maternal infectious history was more severe: there were significantly more frequent cases of urogenital infections ($p < 0.05$) and exacerbations of herpes simplex virus type 1 during pregnancy ($p < 0.05$).

Conclusion. A set of measures aimed at an earlier solution of the infertility problem is necessary for the primary prevention of congenital abnormalities associated with the age and duration of parental infertility.

Keywords: infertility, in vitro fertilization, Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI), assisted reproductive technologies, congenital malformations

For citation: Soboleva M.K., Kinsht D.A. Congenital malformations and minor anomalies in newborns depending on the type of resolved infertility and health of the parents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):22–28. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-22-28.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) определяет актуальность получения здорового потомства при бесплодии родителей [1, 2]. Часто впервые за медицинской помощью пары обращаются в зрелом репродуктивном возрасте, что повышает риск неблагоприятных перинатальных исходов, связанных не только с имеющимися заболеваниями, но и с возрастом партнеров к моменту решения проблемы бесплодия [3, 4].

Использование ВРТ уже имеет достаточный опыт, что уменьшает риски, связанные собственно с технологиями ВРТ. Но сохраняется обеспокоенность педиатров в отношении здоровья детей, рожденных от индуцированной беременности (ИБ), в связи с влиянием исходного здоровья родителей на перинатальные исходы [5, 6]. Социально значимыми остаются врожденные пороки развития (ВПР), риск формирования которых для детей от ИБ может быть выше [7].

По данным ВОЗ, частота ВПР в мире варьирует от 2,7 до 16,3%, являясь причиной инвалидизации более 3 млн детей ежегодно[1]. По данным федеральной базы мониторинга, уровень ВПР в РФ среди новорожденных детей колеблется от 2 до 5% [8]. Примерно в половине случаев наличие ВПР не связывается с какой-либо конкретной причиной. Важны социально-экономические факторы, но для ВРТ особое значение приобретает возраст матери, который может быть независимым фактором риска ВПР в связи с ухудшением морфологии яйцеклеток, повышением риска хромосомных аномалий и распространенностью соматической и инфекционной патологии, влияющей на развитие плода [9]. Возраст отца также является фактором риска ВПР и генетических дефектов [3, 10].

Активно исследуется влияние различных технологий ВРТ, повышающих его эффективность, на формирование ВПР. Основные дискуссии связаны с методом ИКСИ (ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection), в большинстве случаев используемым при мужском бесплодии. Метод широко распространен, и есть данные, что у детей, рожденных с использованием ИКСИ, выше риск ВПР [11, 12], но не все исследователи придерживаются этого мнения [13]. В большинстве случаев нет достоверных данных, позволяющих разделить влияние собственно метода ИКСИ и бесплодия, связанного с мужским фактором [14].

Перенос эмбриона на стадии бластоцисты может увеличить риск ВПР [15], хотя последние исследования влияние этого фактора отрицают [16, 17]. Перенос замороженных/оттаявших эмбрионов не влияет на формирование ВПР, в т. ч. при ИКСИ [18], но риск повышается с возрастом матери [19]. Использование вспомогательного хэтчинга (рассечение zona pellucida) не увеличивает риск ВПР [20].

Отсутствие единого национального реестра новорожденных от ИБ затрудняет получение объективных данных о распространенности ВПР у данной категории детей и факторах риска этой патологии. Поэтому получение и накопление информации, позволяющей оценить такого рода данные, сохраняют свою актуальность. Цель исследования – оценить влияние репродуктивного, соматического и инфекционного анамнеза родителей, использованных методов ВРТ на формирование ВПР и малых аномалий развития (МАР) у детей от одноплодной ИБ.

[1] Бюллетень ВОЗ №178 от 01.2016. Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/ru.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование с использованием данных о всех живорожденных детях от одноплодной ИБ, рожденных в медицинском центре «Авиценна» (г. Новосибирск) за период 2007–2017 гг. (n = 409). Критерием включения был факт регистрации одноплодных родов при ИБ в период с 01.01.2007 по 01.01.2017 г. Критерий исключения – дети, рожденные при многоплодной ИБ (n = 145). В настоящем исследовании социально-экономические факторы, которые могли косвенным образом повлиять на частоту ВПР, не учитывались. Все родители относились к группе со средним и высоким уровнем дохода и не испытывали дефицита питания на этапе подготовки к беременности. Родители являлись жителями мегаполиса, поэтому влияние неблагоприятных средовых факторов существенно не отличалось. Родители не имели профессиональных вредностей, связанных с радиацией или химическим производством, наркотической и алкогольной зависимости. Никотиновая зависимость отмечена у 23 (5,6%) женщин с ИБ, ни у одной из них не был рожден ребенок с ВПР.

Для выявления причин, возможных оказывать негативное влияние на формирование ВПР у новорожденных от ИБ, оценивался возраст родителей (в случаях использования донорского материала производилась соответствующая корректировка с учетом возраста доноров); этиология и стаж бесплодия, методы ВРТ, эмбриологические составляющие (перенос свежих эмбрионов, программы криоконсервации, стадия развития эмбриона, количество перенесенных эмбрионов, использование вспомогательного хэтчинга); инфекционный анамнез женщин: этиология воспалительных заболеваний женской половой системы; наличие/отсутствие в анамнезе других инфекций: обострения во время беременности герпетической (вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов) и цитомегаловирусной (CMV) инфекции; ОРВИ во время беременности; соматический (с учетом заболеваний, которые могут оказать влияние на течение беременности) и акушерско-гинекологический анамнез женщин (количество беременностей, родов, самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе; осложнений настоящей беременности).

В проводимом исследовании учитывались все диагностированные отклонения от нормального строения органов и тканей, выявленные в раннем неонатальном периоде. Оценка ВПР проводилась по Приказу МЗ РФ №268 от 10.09.1998, согласно которому к ВПР, подлежащим обязательному мониторированию, относятся: анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, гидроцефалия, микротия, расщелина губы, расщелина неба, врожденные пороки сердца, атрезия пищевода, атрезия ануса, гипоспадия, редукционные пороки конечностей, полидактилия, диафрагмальные грыжи, агенезия и дисгенезия почек, грыжа пупочного канатика, гастрошизис, синдром Дауна, множественные ВПР. Остальные диагностированные отклонения оценивались в соответствии с МКБ-10, раздел «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения».

Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерии Пирсона ($\chi 2$). С этой целью был использован пакет статистических программ "Excel" (версия 7.0 Microsoft Office), "Statistica" (версия 7.0, "StatSoft", США). Все выводы основаны на достоверности с вероятностью ошибки не более 5% ($p < 0,05$).

Настоящее исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России (протокол №39 от 29.12.2011 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дети от одноплодной ИБ в большинстве случаев рождены при доношенном сроке беременности – 388 (94,9%) и были разделены на две основные группы: 85 детей, родившихся с ВПР и МАР, и 324 ребенка, у которых в раннем неонатальном периоде ВПР и МАР выявлены не были. Из 409 новорожденных за указанный период родилось 22 (5,4%) ребенка с ВПР, из которых 14 относились к обязательным для регистрации (3,4%), у 70 (17,1%) детей были диагностированы МАР; у 7 детей было сочетание ВПР и МАР. В *табл. 1* приведен перечень диагностированных в раннем неонатальном периоде ВПР и МАР.

Основные параметры репродуктивного и соматического здоровья родителей с бесплодием в анамнезе, у которых были применены методы ВРТ, приведены в *табл. 2*. Полученные данные подтверждают, что средний возраст родителей (и использованного генетического материала) превышает 30 лет во всех группах и средним стажем бесплодия родителей при ИБ (7,21 ± 0,22 года), отражая общую тенденцию к позднему обращению для решения проблемы бесплодия. Социальную значимость проблемы подтверждает также распространенность первичного бесплодия (40 и 48,5% соответственно) и количество сочетанных видов бесплодия в каждом втором случае в обеих группах.

В группе с ВПР и МАР достоверно чаще проводился перенос размороженных эмбрионов на стадии бластоцисты ($p < 0,05$), у матерей во время беременности чаще отмечено обострение ВПГ 2-го типа ($p < 0,05$). Дети с ВПР и МАР чаще рождены от повторной беременности: у женщин этой группы достоверно выше паритет родов ($p < 0,05$) и отмечается тенденция к более частому самопроизвольному прерыванию беременности в анамнезе. В группе с ВПР и МАР отмечены тенденции к чаще диагностированным сахарному диабету и ожирению у матери, осложнениям беременности плацентарной недостаточностью и ОРВИ в I триместре; чаще причины бесплодия не были установлены.

В группе детей без ВПР и МАР инфекционный анамнез матерей был более отягощен: достоверно выявляются ассоциации возбудителей урогенитальных инфекций ($p < 0,05$) и изолированно Trichomonas vaginalis ($p < 0,05$), а также обострения ВПГ 1-го типа во время беременности ($p < 0,05$). Средняя сумма перечисленных факторов

Таблица 1. Структура врожденных пороков и малых аномалий развития у детей от одноплодной индуцированной беременности

Table 1. Structure of congenital malformations and minor anomalies in children from singleton induced pregnancy

Вид ВПР, МАР	Количество
Синдром Дауна (Q90)	1
Множественные ВПР: • ВПР ЧЛС: двусторонняя неполная расщелина твердого и мягкого неба, двусторонний врожденный вывих головок бедер, разгибательная контрактура коленных суставов • ВПР почки: кистозная дисплазия + ВПС: множественные дефекты межжелудочковой, дефект межпредсердной перегородки	 1 1
ВПС: дефект межжелудочковой перегородки (Q21.0)	6
ВПР ЖКТ: атрезия двенадцатиперстной кишки (Q41.0)	1
ВПР почки: кистозная дисплазия (Q61.4)	2
Крипторхизм • односторонний (Q53.1) • двусторонний (Q53.2)	 3 1
Синдактилия пальцев ног (Q70.3)	2
Врожденная косолапость (Q66)	2
Полидактилия, кисть (Q69.0)	1
Киста яичника (Q50.1)	1
Альвеолярные зубы (K00.6)	1
Водянка оболочек яичка (Q55.2)	9
Добавочная аномально расположенная хорда полости желудочка (Q24)	11
Короткая уздечка языка (Q38.3)	20
Пиелоэктазия (Q64.8)	10
Функционирующий артериальный проток, гемодинамически незначимый, диагностированный после 3 сут. жизни (Q25.0)	6
Другие врожденные уточненные врожденные аномалии (Q89.8)	13

риска у детей с ВПР и МАР составила 12, в группе без ВПР и МАР – 11 баллов.

У детей, имеющих ВПР (n = 22), были выявлены иные тенденции: у родителей в большинстве случаев диагностирован изолированный тип бесплодия в 16 (63,6%), чаще обусловленный мужским (8 (36,4%)) и трубно-перитонеальным (8 (36,4%)) факторами, стаж бесплодия родителей был выше – 8,3 ± 1,2 года. Соматический анамнез матерей был менее отягощен: ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия диагностированы только у 2 (9%); анемия во время беременности – у 7 (31,8%) женщин. Гинекологический анамнез отягощен хроническим метритом и сальпингоофоритом у 14 (63,6%) женщин, но у большинства (19 (86,4%)) либо отсутствовали (8 случаев), либо определялся лишь один специфический возбудитель урогенитальных инфекций (11 случаев). При проведении ВРТ в большинстве случаев – 15 (68,2%) перенесены свежие эмбрионы на стадии бластоцисты; 2 и более эмбриона – в 18 (81,2%); в 16 случаях (72,7%) использован аутологичный генетический материал (донорские сперматозоиды использованы в 1 (4,5%), донорские ооциты в 5 (22,7%) случаях). Осложнения беременности (преэклампсия, плацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода) отмечались у 6 (27,3%) женщин. В силу малочисленности наблюдений проследить влияние всех факторов риска не представляется возможным, но тенденция к более частому переносу эмбрионов на стадии бластоцисты в группе детей, имеющих только ВПР, сохраняется.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная частота мониторируемых ВПР (3,4%) у детей от одноплодной ИБ, рожденных в период с 2007 по 2017 г. в медицинском центре «Авиценна» (г. Новосибирск), соответствует общепопуляционной для РФ (2–5%). По результатам исследования было подтверждено, что все дети от ИБ рождены от родителей с длительным стажем бесплодия в анамнезе и более старшей возрастной группы. Достоверных различий в исследуемых группах по этим показателям выявлено не было. Но стаж бесплодия родителей в группе, имеющих именно ВПР, был выше (8,3 ± 1,2), чем в общей группе с ВПР и МАР (7,2 ± 0,5), что может быть подтверждением независимого влияния фактора длительности бесплодия на частоту ВПР при ИБ. Данные полностью согласуются с имеющимися, причисляющими ИБ к беременности высокого риска в связи с исходно низким не только репродуктивным здоровьем родителей, но и более зрелым возрастом родителей в бесплодном браке [3, 4].

При оценке исходного соматического здоровья матерей не было выявлено достоверных различий у детей, имеющих аномалии развития и без них, тенденция к большей частоте сахарного диабета и ожирения не получила достоверного подтверждения. Оценка инфекционного анамнеза выявила достоверно более частые обострения ВПГ 2-го типа и тенденцию к ОРВИ в I триместре у матерей, в группе с ВПР и МАР. Выявленное преобладание ассоциаций возбудителей урогенитальных инфекций у матерей в группе без ВПР и МАР требует дополнительного исследования.

В группе с ВПР и МАР эмбрионы достоверно чаще были перенесены на стадии бластоцисты, что согласуется с имеющимися данными [15], но противоречит данным, отрицающим влияние этого фактора [16, 17]. Полученную закономерность нельзя интерпретировать однозначно, поскольку эмбриологические протоколы, используемые в исследуемый период, в большинстве случаев (252 (61,6%)) при одноплодных ИБ отдавали предпочтение переносу эмбрионов на стадии бластоцисты. При исследовании влияния замораживания/оттаивания эмбрионов на частоту аномалий развития у детей в группе детей с аномалиями развития чаще были перенесены размороженные эмбрионы ($p < 0,05$), а в группе детей, имеющих только ВПР, отмечена тенденция к более

● ***Таблица 2.*** Сравнительная характеристика репродуктивного и соматического здоровья родителей в зависимости от наличия ВПР и МАР у новорожденных

● ***Table 2.*** Comparative characteristics of reproductive and somatic health of parents depending on the presence of CM and MA in newborns

Характеристики	Дети с ВПР и МАР n = 85		Дети без ВПР и МАР n = 324		p*
	n	%	n	%	
Возраст родителей					
Средний возраст матери	35,2 ± 0,6		34,7 ± 0,3		0,4
Средний возраст женского генетического материала	32,6 ± 0,5		31,8 ± 0,3		0,2
Средний возраст отца	37,4 ± 0,9		37,6 ± 0,4		0,8
Средний возраст мужского генетического материала	37,1 ± 0,7		37,4 ± 0,4		0,8
Бесплодие в анамнезе родителей					
Трубно-перитонеальное	39	45,9	149	46,0	0,9
Связанное с эндометриозом	11	12,9	52	16,1	0,5
Эндокринное	22	25,9	79	24,4	0,8
Синдром преждевременного истощения яичников	14	16,5	50	15,4	0,8
Иммунное	8	9,4	52	16	0,1
Мужское	30	35,3	140	43,2	0,2
Неуточненное	6	7,1	16	4,9	0,4
Сочетанные виды бесплодия	39	45,9	175	54	0,2
Первичное	34	40	157	48,5	0,2
Стаж бесплодия	7,2 ± 0,5		7,2 ± 0,2		1,0
Методы ВРТ					
ЭКО	47	55,3	158	48,8	0,3
ЭКО + ИКСИ	38	44,7	166	51,2	0,3
Использование аутологичного генетического материала родителей	62	72,9	231	71,3	0,8
Донорские ооциты	21	24,7	93	28,7	0,5
Донорские сперматозоиды	2	2,4	15	4,6	0,4
Вспомогательный хэтчинг	27	31,8	103	31,7	0,9
Перенос размороженных эмбрионов	41	48,2	112	34,6	0,02
Перенос эмбрионов на стадии бластоцисты	67	78,8	186	57,4	0,001
Перенос одного эмбриона	10	11,8	44	13,6	0,7
Соматический анамнез женщин					
Анемия (O99.0)	33	38,8	105	32,4	0,3
Сахарный диабет (O24)	14	16,5	33	10,2	0,1
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность (O10.0–O10.4, O10.9)	10	11,8	53	16,4	0,3
Ожирение (E66)	13	15,3	35	10,8	0,3

Таблица 2 (окончание). Сравнительная характеристика репродуктивного и соматического здоровья родителей в зависимости от наличия ВПР и МАР у новорожденных

Table 2 (ending). Comparative characteristics of reproductive and somatic health of parents depending on the presence of CM and MA in newborns

Характеристики	Дети с ВПР и МАР n = 85		Дети без ВПР и МАР n = 324		p*
	n	%	n	%	
Акушерско-гинекологический анамнез, течение настоящей беременности					
Самопроизвольное прерывание беременности	31	36,5	85	26,2	0,06
Паритет беременности	2,7 ± 0,2		2,3 ± 0,1		0,06
Паритет родов	1,6 ± 0,09		1,36 ± 0,04		0,001
Хронический метрит и сальпингоофорит (N70.1, N71)	60	70,6	253	78,1	0,1
Плацентарная недостаточность	25	29,4	76	23,5	0,3
Преэклампсия	6	7,1	39	12	0,2
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	5	5,9	20	6,2	0,9
УСВ в I триместре	71	83,5	257	79,3	0,4
УСВ во II триместре	37	43,5	168	51,9	0,2
Инфекционный анамнез женщин					
ОРВИ в I триместре	15	17,6	34	10,5	0,07
ОРВИ во II триместре	13	15,3	40	12,3	0,5
ОРВИ в III триместре	7	8,2	32	9,9	0,6
Количество выявленных возбудителей урогенитальных инфекций	0,89 ± 0,10		1,17 ± 0,06		0,04
Спектр выявленных возбудителей во время беременности:					
• Ureaplasma urealyticum	22	25,9	107	33	0,2
• Chlamydia trachomatis	14	16,5	52	16	0,9
• Mycoplasma hominis, genitalium	6	7,1	29	8,9	0,6
• Trichomonas vaginalis	10	11,8	81	25	0,01
• ВПЧ	3	3,5	17	5,2	0,5
• Candida albicans	21	24,7	92	28,4	0,5
• ВПГ-1**	6	7,1	49	15,1	0,05
• ВПГ-2**	7	8,2	10	3,1	0,04
• CMV**	2	2,4	5	1,5	0,6

Примечание: *Различия достоверны (по критерию $\chi 2$, $p < 0,05$).
**Случаи обострения ВПГ во время настоящей беременности и обнаружения CMV методом ПЦР во время настоящей беременности.

частому переносу свежих эмбрионов (в 68,2% случаев). Это подтверждает данные исследований, отрицающих влияние процесса замораживания на формирование ВПР, и может быть связано с увеличением возраста матери [18, 19]. В проведенном исследовании в группе с ВПР в большинстве случаев использован аутологичный генетический материал (в 72,7%), что, возможно, послужило независимым фактором риска ВПР при достаточно зрелом возрасте супругов [3, 9, 10].

Использование вспомогательного хэтчинга в каждом третьем случае не отразилось на формировании ВПР, на что указывалось ранее [20]. Не было выявлено достоверных различий в группах по частоте использования методов ВРТ: ЭКО и ИКСИ, что можно рассматривать как вероятность большего влияния факторов, связанных с исходным репродуктивным здоровьем родителей [5, 14].

Ограничение данного исследования заключается в малочисленности наблюдений, полученных в одном центре, но они могут быть включены в единый региональный (национальный) реестр детей, рожденных от одноплодной ИБ (полученная база данных №2018620839, зарегистрирована в Реестре баз данных 09.06.2018 г.).

ВЫВОДЫ

Преодоление проблемы бесплодия, несмотря на совершенствование методов ВРТ и накопленный опыт, даже при одноплодной беременности несет риски рож-

дения детей с ВПР и МАР. Для получения более достоверной информации следует увеличить количество исследуемых факторов (возраст и соматическая патология отцов), возможных оказывать влияние на формирование аномалий развития. Полученные данные могут изменить парадигму преодоления бесплодия и привести к разработке рекомендаций по его преодолению в более молодом возрасте (36 и менее лет), когда еще «не накоплено» значительное количество соматической патологии у матерей. Это позволит выявить и уменьшить влияние управляемых факторов риска и повысить качество первичной профилактики врожденных пороков и малых аномалий развития у новорожденных.

Поступила / Received 20.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.04.2021
Принята в печать / Accepted 27.04.2021

Список литературы / References

1. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):270–281. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.012.
2. Kawwass J.F., Badell M.L. Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):763–772. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002786.
3. Oldereid N.B., Wennerholm U.B., Pinborg A., Loft A., Laivuori H., Petzold M. et al. The Effect of Paternal Factors on Perinatal and Paediatric Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(3):320–389. https://doi.org/10.1093/humupd/dmy005.
4. De Jonge C., Barratt C.L.R. The Present Crisis in Male Reproductive Health: An Urgent Need for a Political, Social, and Research Roadmap. *Andrology*. 2019;7(6):762–768. https://doi.org/10.1111/andr.12673.
5. Sullivan-Pyke C.S., Senapati S., Mainigi M.A., Barnhart K.T. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol*. 2017;41(6):345–353. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.001.
6. Wennerholm U.B., Bergh C. Perinatal Outcome in Children Born After Assisted Reproductive Technologies. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):158–166. https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1726534.
7. Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do the Children Born After Assisted Reproductive Technology Have an Increased Risk of Birth Defects? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(2):322–333. https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488168.
8. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Кобринский Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(2):72–77. Режим доступа: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/100?locale=ru_RU. Demikova N.S., Lapina A.S., Podol'naya M.A., Kobrinsky B.A. Trends in the incidence of congenital malformations in the Russian Federation (according to the 2006–2012 Congenital Malformations Monitoring Base data). *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(2):72–77. (In Russ.) Available at: https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/100?locale=ru_RU.
9. Grøndahl M.L., Christiansen S.L., Kesmodel U.S., Agerholm I.E., Lemmen J.G., Lundstrøm P. et al. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0172456. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172456.
10. Mazur D.J., Lipshultz L.I. Infertility in the Aging Male. *Curr Urol Rep*. 2018;19(7): e10.1007/s11934-018-0802-3. https://doi.org/10.1007/s11934-018-0802-3.
11. Davies M.J., Rumbold A.R., Moore V.M. Assisted reproductive technologies: a hierarchy of risks for conception, pregnancy outcomes and treatment decisions. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(4):443–447. https://doi.org/10.1017/S2040174417000526.
12. Berntsen S., Söderström-Anttila V., Wennerholm U.B., Laivuori H., Loft A., Oldereid N.B. et al. The Health of Children Conceived by ART: "the Chicken or the Egg"? *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):137–158. https://doi.org/10.1093/humupd/dmz001.
13. Pereira N., O'Neill C., Lu V., Rosenwaks Z., Palermo G.D. The safety of intracytoplasmic sperm injection and long-term outcomes. *Reproduction*. 2017;154(6):61–70. https://doi.org/10.1530/REP-17-0344.
14. Rumbold A.R., Sevoyan A., Oswald T.K., Fernandez R.C., Davies M.J., Moore V.M. Impact of Male Factor Infertility on Offspring Health and Development. *Fertil Steril*. 2019;111(6):1047–1053. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.006.
15. Maheshwari A., Pandey S., Amalraj R.E., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):35–58. https://doi.org/10.1093/humupd/dmx031.
16. Alviggi C., Conforti A., Carbone I.F., Borrelli R., de Placido G., Guerriero S. Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst-vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):54–63. https://doi.org/10.1002/uog.18942.
17. Shi W., Zhang W., Li N., Xue X., Liu C., Qu P. et al. Comparison of Perinatal Outcomes Following Blastocyst and Cleavage-Stage Embryo Transfer: Analysis of 10 Years' Data From a Single Centre. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(6):967–978. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.031.
18. Zhu J., Zhu Q., Wang Y., Wang B., Lyu Q., Kuang Y. Comparative study on risk for birth defects among infants after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Syst Biol Reprod Med*. 2019;65(1):54–60. https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1554012.
19. Han Y., Luo H., Zhang Y. Congenital anomalies in infants conceived by infertile women through assisted reproductive technology: A cohort study 2004–2014. *Exp Ther Med*. 2018;16(4):3179–3185. https://doi.org/10.3892/etm.2018.6572.
20. Shats M., Fenchel D., Katz G., Haas J., Machtinger R., Gat I. et al. Obstetric, neonatal and child development outcomes following assisted hatching treatment: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(1):41–45. https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1756248.

Информация об авторах:

Соболева Мария Константиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; m.k.soboleva@gmail.com
Киншт Дарья Александровна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; dkinsht@gmail.com

Information about the authors:

Mariya K. Soboleva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of General Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; m.k.soboleva@gmail.com
Darya A. Kinsht, Assistant Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; dkinsht@gmail.com