

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Соколова Л. А.,
Бондаренко Б. Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Горлова Ирина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: gorlova_ia@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 26.07.2020
и принята к печати 07.12.2020.

Резюме

Россия занимает второе место среди европейских стран по количеству выполняемых циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Доля детей, зачатых с применением ВРТ, увеличивается ежегодно. В представленном обзоре собраны данные о влиянии новых репродуктивных технологий на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Потенциальные риски для здоровья плода при использовании ВРТ возможны на всех этапах эмбрио- и органогенеза. Наиболее актуальным считается увеличение частоты врожденных пороков развития (ВПР) у детей после ВРТ по сравнению с их частотой в естественной популяции. Частота ВПР связывается не только с применением ВРТ, но и с такими факторами, как генетические особенности, возраст и состояние здоровья матери, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, многоплодие, низкая масса тела при рождении плода. У детей, зачатых при помощи ВРТ, отмечается появление ранних признаков системной эндотелиальной дисфункции, метаболических нарушений (липидный обмен, повышение уровня глюкозы), врожденных пороков сердца (дефект межжелудочковой перегородки, малая аномалия развития сердца (ложная хорда), открытый артериальный проток, открытое овальное окно). Признаются необходимыми совершенствование методов пренатальной диагностики ВПР на ранних сроках беременности и регулярные медицинские обследования детей, зачатых с использованием ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, кардиоваскулярный риск, нарушения липидного обмена, пороки развития, пороки сердца, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Горлова И.А., Омельченко М.Ю., Соколова Л.А. и др. Кардиоваскулярные риски у детей, рожденных с помощью репродуктивных технологий. Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 29-38. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-29-38

CARDIOVASCULAR RISKS IN INFANTS BORN WITH REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Gorlova I. A., Omelchenko M. Ju., Sokolova L. A., Bondarenko B. B.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gorlova Irina A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: gorlova_ia@almazovcentre.ru

Received 26 July 2020; accepted
07 December 2020.

Abstract

Russia is on the second place among European countries in the number of completed cycles of assisted reproductive technologies (ART). The proportion of children conceived using ART becomes annually higher. The present review summarises data on the impact of new reproductive technologies on the risk of developing cardiovascular diseases are presented. Potential health risks in the introduction of ART in babies born are discussed in numerous studies, the impact on all stages of embryo- and organogenesis is noted. The greatest problem is a possible increase in the incidence of congenital malformations (CM) in children after ART compared to the latter in the natural population. The frequency of CM is due not only to the use of ART, but also to factors such as genetic characteristics, age and state of health of the mother, aggravated obstetric-gynecological history, multiplicity, low birth weight of the fetus. In children conceived with ART, often appear early symptoms of systemic endothelial dysfunction, metabolic disorders (lipid metabolism, glucose level), congenital heart defects (interventricular septum defect, small cardiac development abnormality (false chord), open arterial duct, open oval window). There is a need to improve prenatal diagnostics of CM in early pregnancy and regular medical examinations of children conceived with ART.

Key words: assisted reproductive technologies, cardiovascular risk, congenital heart defects, congenital malformations, endothelial dysfunction, lipid metabolism disorders.

For citation: Gorlova IA, Omelchenko MJu, Sokolova LA, et al. Cardiovascular risks in infants born with reproductive technologies. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 29-38. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-29-38

Список сокращений: АД — артериальное давление, ВПР — врожденный порок развития, ВПС — врожденный порок сердца, ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЕЗ — естественное зачатие, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МГВ — малый гестационный возраст, НМТ — низкая масса тела, ОАП — открытый артериальный проток, ООО — открытое овальное окно, ЦНС — центральная нервная система, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение, ICSI — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, Lp(a) — липопротеин А, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) по праву относятся к одним из наиболее выдающихся достижений XX века, которое сформировалось в результате длительных совместных исследований эмбриологов, биологов, иммунологов, эндокринологов и специалистов других медико-биологических направлений. Главные из этих технологий — экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ICSI, IntraCytoplasmic Sperm Injection), — как правило, обеспечивают не только решение проблемы бесплодия, но и рождение обычно здоровых детей, с нормальным развитием и без каких-либо последствий в течение жизни.

В настоящее время 2–5 % детей рождаются при использовании ВРТ [1]. Ежегодно на свет с помощью ВРТ появляется более 300 000 детей. За период с 1978 по 2010 год в мире рождены с помощью ВРТ более 5 000 000 детей [2]. В России в 2003 году посредством ВРТ родилось 1830 детей, в 2011 году их число увеличилось до 14 533, а в 2015 году — уже 30 039 [3, 4].

В основе роста популярности новой репродуктивной технологии лежит несколько причин. К ним относятся изменение репродуктивного поведения женщин в сторону более позднего возраста рождения первого ребенка, значительная частота женского и мужского бесплодия, рост доступности ВРТ и программы государственной поддержки их применения.

Хотя использование ВРТ, как правило, считается прогностически благоприятным, тем не менее не исключаются опасения относительно дородовых, перинатальных и долгосрочных рисков для ребенка. По мере накопления мирового опыта потенциальные риски для здоровья у рождающихся детей при внедрении ВРТ обсуждаются в литературе все шире [5–8]. По данным литературы, детям, рожденным с применением ВРТ, свойственны повышенный риск перинатальной заболеваемости из-за сниженного гестационного возраста и задержки внутриутробного развития, высокая частота врожденных аномалий развития, нарушений в физическом и психическом развитии. Отмечается большая вероятность последующих госпитализаций, частоты инвалидности, поведенческих и психических нарушений, частоты внутриутробных инфекций и инфекционных заболеваний на первом году жизни [9–12].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали связь между патологическими событиями во время развития плода и будущим сердечно-сосудистым риском, тенденцией к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, изменениям микроциркуляторного русла у плодов, зачатых ВРТ.

Признается целесообразность оценки влияния «родительских факторов» и факторов, непосредственно связанных с процедурами ВРТ, с учетом различных параметров здоровья детей [13]. Перинатальные исходы беременности, наступившей в результате использования ВРТ, связываются со следующими «родительскими факторами»:

- возраст супружеских пар (в среднем он составляет 35 лет, что увеличивает шансы генетических нарушений у будущего ребенка и осложнений беременности);
- медицинские и генетические проблемы родителей, которые могут оказывать влияние на состояние здоровья будущего поколения.

Бесплодие рассматривается как один из факторов риска ранних сердечно-сосудистых осложнений у женщин [14–17]. У пациенток со сниженным овариальным резервом часто встречается инсулинорезистентность, повышенный уровень С-реактивного белка, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [14]. По мнению А. Н. Плаксиной (2011), отклонения в состоянии здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, связаны с отягощающими факторами анамнеза матерей, патологическим течением настоящей беременности, преждевременными родами [18].

Искусственное зачатие как метод лечения бесплодия может негативно влиять на все этапы эмбрио- и органогенеза будущего ребенка [19–22]. Исследования последних лет показали, что патология внутриутробного периода развития может определяться не только воздействием неблагоприятных факторов (недостаток питания, гипоксия), но и сама процедура имплантации плодного яйца способна оказать влияние на формирование кардиометаболических заболеваний [23]. ICSI приписывают более высокий риск врожденных дефектов и возможную передачу «плохого качества спермы» мужскому потомству, тогда как донорство ооцитов связывается с повышенным риском преэклампсии и рождения младенцев с низкой массой тела (НМТ) [24].

Установлено, что плодам, как зачатым с помощью ВРТ, так и при малом гестационном возрасте (МГВ), свойственно возникновение сердечно-сосудистого ремоделирования уже в утробе матери. Оба условия часто взаимосвязаны. При этом особенности перинатальной среды могут отражаться как на сердечно-сосудистых структурах плода, так и на их функциях. Впервые это было продемонстрировано на плодах с МГВ, доля которых составляет 7–10 % всех беременностей и которые являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Плодам с МГВ свойственны реконструированные и менее функционально эффективные сердца, большая встречаемость шаровых желудочков с уменьшенным продольным движением и нарушением расслабления. Эти изменения, формирующиеся в утробе матери, сохраняются и после рождения [25]. Показано, что у плодов, зачатых с помощью ВРТ, указанные изменения (шаровидные сердца, расширенное предсердие и пониженная продольная сердечная функция) способны сохраняться до подросткового возраста (11–13 лет). Не исключается вероятность ассоциации ремоделирования сердечно-сосудистой системы плода с низким весом при рождении с последующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью во взрослом возрасте [25].

К числу основных проблем применения ВРТ, наряду с невынашиванием и состоянием здоровья потомства, причисляется обусловленное самой технологией многоплодие. Широкое использование в настоящее время ВРТ привело к увеличению его частоты до 30–80 % среди всех случаев многоплодных беременностей [26]. Имеются данные о том, что внутриутробное развитие детей от многоплодной беременности после ВРТ протекает в неблагоприятных условиях в связи с наличием у матерей хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и гениталий, осложнений беременности в виде угрозы прерывания, анемии, гестоза, многоводия и хронической плацентарной недостаточности [27]. Здоровые доношенные дети от многоплодной беременности после ЭКО по физическому, психомоторному развитию и заболеваемости на первом году жизни и в возрасте 3-х лет не отличаются от детей, родившихся после спонтанной многоплодной беременности. В то же время недоношенные дети от многоплодной беременности после ВРТ на первом году жизни отстают в физическом, психомоторном развитии, часто болеют рахитом, анемией, острыми респираторными вирусными инфекциями, патологией желудочно-кишечного тракта и органов дыхания [27].

Наиболее актуальной проблемой признается риск увеличения у детей после ВРТ частоты врожденных пороков развития (ВПР) по сравнению с частотой их возникновения в естественной популяции [28, 29]. В их структуре основными являются врожденные пороки сердца (ВПС). По данным А. В. Лысенко и соавторов (2013), в структуре заболеваний новорожденных после применения ВРТ преобладали поражение центральной нервной системы (ЦНС) — в 59,4 % случаев, малые аномалии развития органов и систем — в 71,1 %, задержка внутриутробного развития 2–3-й ст. — в 15,4 %, ВПР, в числе которых основными являются пороки сердца — в 6,3 % [30]. По данным выполненного в Финляндии исследования состояния здоровья 304 детей, рожденных после ЭКО в 1990–1995 годах, в сравнении с контрольной группой (569 детей), сформированной по принципу случайной выборки, выявлено, что у «ЭКО-детей» в 4 раза выше распространенность ВПС, преимущественно дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [31]. При оценке состояния здоровья 96 новорожденных после ВРТ [из них доношенных детей 40 (41,6 %), а недоношенных 56 (58,4 %)], аномалии развития были выявлены у 48 (50 %), из них ВПС — у 36 (48 %), ДМЖП — у 1 (1 %), малая аномалия развития сердца (ложная хорда) — у 10 (10,5 %), открытый артериальный проток (ОАП) — у 13 (13,5 %), открытое овальное окно (ООО) — у 12

(12,5 %) [32]. По результатам исследования Ю. В. Черненко и соавторов (2015), при анализе историй развития 83 новорожденных недоношенных детей, рожденных с помощью ВРТ в Саратове, ВПР выявлены у 53 (63,8 %), из них ВПС — у 40 (48,1 %), из них ДМЖП — у 5 (6,0 %), малая аномалия развития сердца (ложная хорда) — у 4 (4,8 %), ОАП — у 13 (15,6 %), ООО — у 18 (21,7 %) [33]. Подчеркивается связь между степенью увеличения предсердий и шаровидности желудочков с выраженностью систолической и диастолической дисфункций [34].

Tararbit К. и соавторы (2013) наблюдали у детей от беременности после применения ВРТ высокий риск развития ВПС в виде дефектов предсердной и межжелудочковой перегородок, аномального отхождения магистральных сосудов от правого желудочка, аномалий проводящей системы сердца [35]. По результатам метаанализа Giorgione V. и соавторы (2018) констатировали повышение риска развития ВПС после применения ВРТ на 50 % [24].

По данным В. О. Мансимовой (2011), ВПР были выявлены у 27,6 % детей, родившихся после ВРТ, против общепопуляционной нормы 1,7–3,6 %. Среди пороков развития преобладали ВПС (42,8 %) [36]. Гаджимурадова Н. Д. (2017) сообщает, что у детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, чаще, чем в общей популяции, встречаются врожденные малые аномалии развития сердца [37]. Многие виды ВПС встречаются не только изолированно, но и в различных сочетаниях друг с другом, что значительно утяжеляет структуру дефекта. Почти в трети случаев аномалии сердца сочетаются с врожденными пороками ЦНС, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мочеполовой системы и др. В работе Стовой Т. В. с соавторами (2016) при обследовании 74 детей, рожденных с применением метода ICSI, показано, что в 24,3 % случаев выявлены врожденные пороки и аномалии развития, и касаются они в основном сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной и опорно-двигательной систем [38].

По данным Михеевой Е. М. (2019), при комплексном обследовании 82 новорожденных детей, родившихся от одноплодной и многоплодной беременности с применением ВРТ, включая 35 доношенных и 47 недоношенных детей, аномалии сердечно-сосудистой системы [дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), ДМЖП, ОАП] отмечались в 35,0 % случаев. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были выявлены у 42,8 % доношенных детей, родившихся с применением ВРТ. Наиболее часто регистрировались малые аномалии развития: ООО (28,6 %) и аномалии

хордального аппарата (14,3 %). Нарушений кровообращения не выявлено. Малые аномалии развития сердца у недоношенных детей, родившихся с использованием ВРТ, составили в сумме 74,4 %. Структура ВПС была представлена следующим образом: ДМПП — 50,0 %, ДМЖП — 37,5 %, ОАП — 12,5 %. У всех обследуемых недоношенных новорожденных аномалии сердца сопровождались развитием сердечной недостаточности I–II функционального класса. Хирургическая коррекция пороков сердца была признана необходимой 2 детям с ДМЖП. По данным электрокардиографии в группе недоношенных детей, родившихся с использованием ВРТ, зарегистрированы диффузные обменно-дистрофические нарушения в миокарде, признаки перегрузки правого предсердия, перегрузки правого желудочка, ускорение синусового ритма, нарушения проведения в системе правой ножки пучка Гиса [39].

Среди пороков сердечно-сосудистой системы, по данным Зюзиковой З. С. с соавторами (2019), чаще встречались ДМЖП, ДМПП, ложные хорды, дополнительные трабекулы в желудочках, ОАП. Наиболее часто регистрировались дефекты перегородок сердца — 44,4 % [40].

Данные о долгосрочном прогнозе и рисках для здоровья родивших после ВРТ в настоящее время ограничены ввиду коротких сроков от начала внедрения репродуктивных технологий. Их оценка признается возможной не ранее середины XXI века. Однако уже сейчас обращает на себя внимание тенденция к увеличению артериального давления (АД) у детей, рожденных с помощью ВРТ [41]. Одним из первых признаков повышения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей, зачатых ВРТ, признается появление ранних признаков системной эндотелиальной дисфункции. Для ее диагностики используют ультразвуковые методы с измерением диаметра артерий верхних конечностей в ответ на реактивную гиперемии. Также отмечено увеличение скорости проведения пульсовой волны по сонным и бедренным артериям, что отражает повышение жесткости сосудистой стенки. У детей, рожденных с помощью ВРТ, отмечено и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [42] и аорты [43].

Высказывается мнение о том, что ВРТ индуцируют сосудистую дисфункцию у детей [44]. По данным метаанализа 19 исследований, проведенного Guo X. Y. и соавторами (2017), при сравнении 2112 детей и молодых людей, рожденных после ЭКО, с 4096 после спонтанного зачатия у первых отмечалось повышение систолического АД на 1,88 мм рт. ст. и диастолического АД на 1,51 мм рт. ст. В дру-

гом метаанализе (7 исследований) при сравнении 477 детей, зачатых после ЭКО, с 1852 спонтанно зачатыми детьми у первых отмечалась тенденция к аномальному метаболизму глюкозы: значительное повышение уровня инсулина (0,38 мМЕ/л) при отсутствии существенной разницы уровней глюкозы натощак (–0,03 мм), инсулинорезистентность. Убедительных данных в пользу ожирения или соответствующих нарушений липидного обмена у детей, зачатых с помощью ЭКО, получено не было [45].

По сообщению von Wolff M. и соавторов (2017), согласно результатам пяти исследований, в которых 402 ребенка, зачатых с помощью ЭКО, сравнивались с 382 спонтанно зачатыми, у первых отмечалась диастолическая дисфункция и большая толщина кровеносных сосудов [46].

Отмечено, что у детей, зачатых с использованием ВРТ, выше уровень глюкозы в крови натощак [47], выше уровень липопротеидов высокой плотности и выше или ниже уровень триглицеридов [48]. Указанные различия были незначимы и соответствовали пределам нормальных возрастных диапазонов. У детей, рожденных в результате ВРТ, также отмечается повышение систолического и диастолического АД [47, 48]. Имеются указания и на более высокий индекс массы тела, процент жировой массы, увеличение окружностей плеча и талии, периферической складки кожи у девочек подросткового возраста, зачатых с применением ВРТ, по сравнению с контрольной группой [49].

При изучении уровня таких значимых факторов риска развития атеросклероза, как PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9) и Lp(a) (липопротеин А), у детей, родившихся после ВРТ, по сравнению с контролем естественного зачатия (ЕЗ) отмечено, что уровни PCSK9 повышаются с возрастом у детей с ВРТ, в то время как они снижаются с возрастом у детей с ЕЗ. У «ЭКО-детей» установлены более высокие уровни скорректированного среднего Lp(a), чем дети ICSI и ЕЗ. Последнее свидетельствует о постепенном ухудшении липидемического профиля, что не исключает в дальнейшем повышение сердечно-сосудистого риска.

Исследования функции сердечно-сосудистой системы у детей подросткового возраста, зачатых с помощью ВРТ, единичны. Так, в работе Meister T. A. и соавторов (2018) приводятся данные об обследовании 54 практически здоровых подростков, рожденных после ВРТ, в сравнении с контрольной группой, в которую вошли 43 подростка, сопоставимые по возрасту и полу. Дважды, с интервалом в 5 лет, проведены исследования эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, скорости распространения пульсовой волны, жесткости артерий,

24-часовое амбулаторное мониторирование АД и измерение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии. В первой группе, в отличие от контрольной, были выявлены признаки эндотелиальной дисфункции при отсутствии других значимых факторов сердечно-сосудистого риска, тогда как существенной разницы между уровнями АД в группах выявлено не было. При повторном обследовании через 5 лет в первой группе, в отличие от контрольной, отмечалось прогрессирование эндотелиальной дисфункции и тенденция к повышению как систолического, так и диастолического АД [50].

Актуальность изучения сердечно-сосудистых и метаболических рисков у потомства ВРТ находит отражение как в исследованиях на людях, так и в моделях на животных. Так, в частности, у мышей, выведенных методом ВРТ, были зарегистрированы нарушения: эндотелиальная дисфункция, повышенная жесткость сосудистой сети [51], повышенное систолическое АД [52], изменение параметров инсулинорезистентности [53], нарушение активности ферментов, связанных с метаболизмом жирных кислот [54].

При ВРТ дисфункция сосудов у детей также ассоциируется с изменениями легочного кровообращения, о чем свидетельствует развитие гипоксической «высотной» легочной гипертензии [42]. У детей с ВРТ она была даже более выраженной, чем у матерей с преэклампсией, состоянием, сочетающимся с ее развитием [55]. Не исключается, что популяции ВРТ может в дальнейшем оказаться свойственно развитие повышенного риска устойчивой легочной гипертензии при состояниях, связанных с хронической гипоксемией [42].

На современном этапе развития репродуктивной медицины решением проблемы бесплодия является использование ВРТ. Обеспечивая в большинстве случаев эффективное зачатие, они требуют оптимизации подходов к ведению и родоразрешению у женщин с индуцированной беременностью с целью минимизации перинатальных потерь, способствующих рождению здорового ребенка и сохранению здоровья матери [56].

Согласно накопленному мировому опыту, у большинства детей, зачатых с использованием методов ВРТ, не наблюдается отклонений в физическом и нервно-психическом развитии. Актуальна связь увеличения риска аномалий развития новорожденных с родительскими факторами (бесплодием и его длительностью, возрастом супругов на момент зачатия, их состоянием здоровья). Снижение риска возникновения сердечно-сосудистой и других патологий предполагает тщательное обследование и лечение женщин до искусственного оплодотворения, регуляр-

ное наблюдение женщины и адекватное ведение беременности, должную пренатальную диагностику [57]. Последняя, как средство профилактики врожденных аномалий, обеспечивает существенное снижение частоты ВПР среди живорожденных детей, в том числе после ВРТ. К настоящему времени появляется все больше доказательств того, что частота ВПР у детей, рожденных после применения ВРТ, не превышает популяционных значений и обусловлена не вспомогательными технологиями, а такими факторами, как генетические характеристики, возраст и состояние здоровья матери, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, НМТ при рождении плода.

Профилактика ВПС предполагает тщательность планирования беременности, исключение воздействия неблагоприятных факторов на плод, медико-генетическое консультирование и проведение разъяснительной работы среди женщин групп риска по рождению детей с сердечной патологией, пренатальную диагностику порока (УЗИ, биопсия хориона, амниоцентез) и оценку показаний к сохранению/прерыванию беременности. Giorgione V. и соавторы (2018) рекомендуют проведение эмбриональной эхокардиографии всем женщинам, забеременевшим после процедуры ЭКО/ICSI, в соответствии с существующими практическими рекомендациями Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association), и незамедлительное обращение их к соответствующему специалисту в подозрительных на наличие порока случаях [24].

Опубликованные в 2018 году данные свидетельствуют о необходимости выполнения ВРТ в высокоспециализированных центрах, что резко снижает частоту ВПР и хромосомных аномалий, а уровень первичной заболеваемости рожденных после ЭКО в 2 раза ниже, чем у детей, рожденных без применения ВРТ [58]. Однако соблюдение только указанных мер считается недостаточным. До настоящего времени отсутствуют единые системы мониторинга за состоянием здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, в том числе мониторинга ВПР, даже в случаях, когда беременность, наступившая при помощи вспомогательных технологий, является осложненной. Система раннего выявления и учета ВПР у детей позволяет проследивать их динамику, что необходимо для разработки и проведения целенаправленных и максимально эффективных профилактических мероприятий, приводящих к снижению уровня данной патологии у детей.

Мировым сообществом репродуктологов признано, что отсутствие учета детей, рожденных в результате ВРТ, разработки единых реестров и специальных программ не позволяет достоверно оценить статус ребенка, проследить динамику

его развития и делать выводы о его кардиальных и сердечно-сосудистых рисках. Приходится учитывать и зависимость от желания или нежелания родителей распространяться на тему зачатия. Зачастую родительская пара не знает и не желает вникать в проблемы, предшествующие рождению ребенка. Актуальны и экономическая составляющая, и маркетинговые характеристики рынка ВРТ [59]. Общеизвестно, что «ВРТ оказались прорывом в области преодоления бесплодия, но одновременно вызовом с точки зрения социальных, этических и законодательных вопросов» [60].

Учитывая молодой возраст детей современных ВРТ-популяций, данные о конечных точках оценки возможных изменений сердечно-сосудистой системы будут доступны через 20–30 лет. Однако уже сейчас когортные исследования детей, рожденных с помощью ВРТ, признаются необходимыми для раннего выявления сердечно-сосудистых изменений с целью предотвращения или оптимального лечения сердечно-сосудистых осложнений. Суммированные в настоящем обзоре материалы отражают значимость должной информированности широкого круга врачей в отношении обсуждаемых вопросов для обеспечения адекватной реализации принципов и мер профилактической кардиологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, et al. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J*. 2015; 36 (25): 1583–1589.
- Präg P, Mills MC. Assisted reproductive technology in Europe: usage and regulation in the context of cross-border reproductive care. In: Kreyenfeld M, Konietzka D. eds. *Childlessness in Europe: contexts, causes, and consequences*. Cham: Springer Open. 2017: 289–309.
- Solovyeva EV. Developmental characteristics of children conceived by assisted reproductive technologies. *Sovremennaya zarubezhnaya psihologiya=Modern foreign psychology*. 2014; 3 (4): 33–48. In Russian [Соловьева Е.В. Особенности развития детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. *Современная зарубежная психология*. 2014; 3 (4): 33–48].
- Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. Register of VRT centers in Russia: report for 2015. *Problemy reprodukcii=Reproduction problems*. 2017; 23 (5): 8–22. In Russian [Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015 г. *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (5): 8–22].
- Kallen B, Finnström O, Lindam A, et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2010; 126 (2): 270–276.
- DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet*. 2003; 72 (1): 156–160.
- Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013; 28 (1): 125–137.
- Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update*. 2005; 11 (6): 575–593.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004; 328 (7434): 261.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012; 18 (5): 485–503.
- Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, et al. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI — a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008; 14 (3): 219–231.
- Chaika VK, Batman YuA, Zelenskaya EI. Clinical and physiological features of adaptation of newborns obtained by IVF. In: *Fundamentals of reproductive medicine: a practical guide*. Donetsk: Almateo LLC, 2001: 429–435. In Russian [Чайка В.К., Батман Ю.А., Зеленская Е.И. Клинико-физиологические особенности адаптации новорожденных, полученных методом ЭКО. В кн: *Основы репродуктивной медицины: практическое руководство*. Донецк: ООО «Альматео», 2001: 429–435].
- Keshishian ES, Tsaregorodtsev AD, Ziborova MI. The health status of children born after in vitro fertilization. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii=Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2014; 59 (5): 15–25. In Russian [Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (5): 15–25].
- Verit FF, Akyol H, Sakar MN. Low antimullerian hormone levels may be associated with cardiovascular risk markers in women with diminished ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32 (4): 302–305.
- Halland F, Morken N-H, DeRoo LA, et al. Association of women's reproductive history with long-term mortality and effect of socioeconomic factors. *Obstet Gynecol*. 2015; 126 (6): 1181–1187.
- Parikh NI, Jeppson RP, Berger JS, et al. Reproductive risk factors and coronary heart disease in the women's health initiative observational study. *Circulation*. 2016; 133(22): 2149–2158.
- Krutova VA, Dudnikova AV. Relationship between reproductive dysfunction and high cardiovascular risk. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstetrics and gynecology*. 2019; 5: 19–24. In Russian [Крутова В.А., Дудникова А.В. Взаимосвязь нарушений репродуктивной функции и высокого сердечно-сосудистого риска. *Акушерство и гинекология*. 2019; 5: 19–24].
- Plaksina AN. Predicting the health and quality of life of children born using assisted reproductive technologies: Diss. ... candidate of medical sciences: 14.01.08. Yekaterinburg, 2011. In Russian [Плаксина А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктив-

ных технологий. Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.01.08. Екатеринбург, 2011].

19. Rishchuk SV, Mirsky VE. The state of health of children and the features of pregnancy after the use of assisted reproductive technologies. *Terra Medica*. 2010; 1 (60): 34–37. In Russian [Рищук С.В., Мирский В.Е. Состояние здоровья детей и особенности течения беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий. *Terra Medica*. 2010; 1 (60): 34–37].

20. Rishchuk SV, Mirskij VE. Assisted reproductive technologies as an iatrogenic factor in the deterioration of the health of the child population. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN=Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2013; 4: 8. In Russian [Рищук С.В., Мирский В.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии как ятрогенный фактор ухудшения здоровья детского населения. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2013; 4: 8].

21. Rishchyuk SV, Dushenkova TA, Mirsky VE. Assisted reproductive technologies and health of population. *Medicinskij al'manah=Medical almanac*. 2014; 4 (34): 71–74. In Russian [Рищук С.В., Душенкова Т.А., Мирский В.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии и здоровье населения. *Медицинский альманах*. 2014; 4 (34): 71–74].

22. Rishchuk SV. Reproductive medicine today is a threat to Russia's national security. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih resheniya=Health is the foundation of human capacity: problems and ways to solve them*. 2015; 10(1): 27–42. In Russian [Рищук С.В. Репродуктивная медицина сегодня — как угроза национальной безопасности России. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2015; 10 (1): 27–42].

23. Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, et al. Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systemic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 127 (1): 3–25.

24. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51 (1): 33–42.

25. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Cruz-Lemini M, et al. Differential effect of assisted reproductive technology and small-for-gestational age on fetal cardiac remodeling. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50 (1): 63–70.

26. Kobzar NN, Zhakasheva EK, Yerbulatova ST, et al. The problem of multiple pregnancy after in vitro fertilization. *Reproduktivnaya medicina=Reproductive medicine*. 2012; 3–4 (12–13): 31–34. In Russian [Кобзарь Н.Н., Жакашева Э.К., Ербулатова С.Т. и др. Проблема многоплодия после экстракорпорального оплодотворения. *Репродуктивная медицина*. 2012; 3–4 (12–13): 31–34].

27. Maslyanyuk NA. Condition of newborn children and their further development in multiple pregnancies after in vitro fertilization. *Diss. ... candidate of medical sciences: 14.00.01. St. Petersburg, 2005*. In Russian [Маслянюк Н.А. Состояние новорожденных детей и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.00.01. СПб, 2005*].

28. Palermo GD, Neri QV, Hariprasad JJ, et al. ICSI and its outcome. *Semin Reprod Med*. 2000; 18 (2): 161–169.

29. Diedrich K., Ludwig M. Outcome of children born after in vitro fertilization (IVF) and in-tracytoplasmic sperm injection (ICSI). In: Rabe T, Diedrich K, Strowitzki T, eds. *Manual on assisted reproduction*. 2nd updated ed. Beerfelden: Springer, 2000: 461–472.

30. Lysenko AV, Markelova MI, Sudakova NM. Analysis of risk factors for pregnancy and the early neonatal period of newborns after assisted reproductive technologies. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovacii=Modern scientific research and innovation*. 2013; 1: 19773. In Russian [Лысенко А.В., Маркелова М.И., Судакова Н.М. Анализ факторов риска беременности и раннего неонатального периода новорожденных после вспомогательных репродуктивных технологий. *Современные научные исследования и инновации*. 2013; 1: 19773].

31. Koivurova S, Hartikainen A-L, Gissler M, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2002; 17 (5): 1391–1398.

32. Chernenkov YuV, Nechaev VN, Stasova YuV. Estimation of health indicators of children born by means of application of reproductive technologies. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal=Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014; 10 (4): 683–688. In Russian [Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Стасова Ю.В. Оценка показателей здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10 (4): 683–688].

33. Chernenkov YV, Nechaev VN, Stasova YV, et al. Premature infants' health at multiple induced pregnancy. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal=Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015; 11(3): 305–309. In Russian [Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Стасова Ю.В. и др. Здоровье недоношенных детей при многоплодной индуцированной беременности. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015; 11 (3): 305–309].

34. Valenzuela-Alcaraz B, Serafini A, Sepulveda-Martinez A, et al. Postnatal persistence of fetal cardiovascular remodelling associated with assisted reproductive technologies: a cohort study. *BJOG*. 2019; 126 (2): 291–298.

35. Tararbit K, Lelong N, Thieulin A-C, et al. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum Reprod*. 2013; 28 (2): 367–374.

36. Mansimova V.O. State of health and quality of life of premature infants born after in vitro fertilization. *Diss. ... candidate of medical sciences: 14.02.03. Moscow, 2011*. In Russian [Мансимова В. О. Состояние здоровья и качество жизни недоношенных детей грудного возраста, родившихся после экстракорпорального оплодотворения. *Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.02.03. Москва, 2011*].

37. Gadzhimuradova ND. State of health and prediction of its disorders in children of the first year of life born of a single-fruit pregnancy after in vitro fertilization. *Diss. ... candidate of medical sciences: 14.01.08. Perm, 2017*. In Russian [Гаджимурадова Н. Д. Состояние здоровья и прогнозирование его нарушений у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.01.08. Пермь, 2017*].

38. Stoieva TV, Synenko VV, Strechen EA. Congenital malformations in children born using assisted reproductive

- technologies. *Sovremennaya pediatriya=Modern pediatrics*. 2016; 8 (80): 45–48. In Russian [Стоева Т.В., Синенко В.В., Стречень Е.А. Врожденные пороки развития у детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Современная педиатрия. 2016; 8 (80): 45–48].
39. Mikheeva EM, Penkina NI. Features of the neonatal period in babies born as a result of assisted reproductive technologies. *Prakticheskaya medicina=Practical Medicine*. 2019; 17 (5): 180–184. In Russian [Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Течение неонатального периода у детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Практическая медицина. 2019; 17 (5): 180–184].
40. Zyuzikova ZS, Volevodz NN, Shestakova MV, et al. Analysis of the structure and prevalence of congenital anomalies in children born following assisted reproductive technologies. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii= Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2019; 18 (6): 85–91. In Russian [Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Шестакова М.В. и др. Анализ структуры и частоты врожденных пороков развития у детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (6): 85–91].
41. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm U-B, et al. The health of children conceived by ART: ‘The chicken or the egg?’. *Hum Reprod Update*. 2019; 25 (2): 137–158.
42. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation*. 2012; 125 (15): 1890–1896.
43. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijns B, et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation*. 2013; 128 (13): 1442–1450.
44. Zandstra H, van Montfoort APA, Dumoulin JCM, et al. Increased blood pressure and impaired endothelial function after accelerated growth in IVF/ICSI children. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020 (1): hoz037.
45. Guo X-Y, Liu X-M, Jin L, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; 107 (3): 622–631.
46. von Wolff M, Haaf T. In vitro fertilization technology and child health. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117 (3): 23–30.
47. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (9): 3417–3423.
48. Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, et al. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 94 (5): 1693–1699.
49. Belva F, Henriët S, van den Abbeel E, et al. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod*. 2008; 23 (10): 2227–2238.
50. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, et al. Association of assisted reproductive technologies with arterial hypertension during adolescence. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (11): 1267–1274.
51. Rexhaj E, Bloch J, Jayet P-Y, et al. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301 (1): H247–252.
52. De Geyter C. Assisted reproductive medicine in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13569.
53. Nyboe Andersen A, Erb K. Register data on Assisted Reproductive Technology (ART) in Europe including a detailed description of ART in Denmark. *Int J Androl*. 2006; 29 (1): 12–16.
54. Chen S-L, Shi X-Y, Zheng H-Y, et al. Aberrant DNA methylation of imprinted H19 gene in human preimplantation embryos. *Fertil Steril*. 2010; 94 (6): 2356–2358.
55. Scherrer U, Allemann Y, Rexhaj E, et al. Mechanisms and drug therapy of pulmonary hypertension at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2013; 14 (2): 126–133.
56. Krasnopolsky VI, Dolgieva LU. Place of caesarean section in the delivery of women with a single pregnancy after IVF. *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej=Journal of Obstetrics and Women’s Diseases*. 2010; 59 (5): 103–109. In Russian [Краснопольский В.И., Долгиева Л.У. Место кесарева сечения при родоразрешении женщин с одноплодной беременностью после ЭКО. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59 (5): 103–109].
57. Pitskhelauri EG, Strizhakov AN, Timokhina EV, et al. The health status of children born through assisted reproductive technologies: probable risks and possible complications. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya=Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2018; 12 (3): 56–63. In Russian [Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В. и др. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018; 12 (3): 56–63].
58. Kuzmichev KA, Tyumina OV, Chertuhina OB. Tongenital malformations and chromosomal abnormalities in children born after IVF. *ZHurnal nauchnyh statej zdorov’ e i obrazovanie v XXI veke=Journal of scientific articles health and education in the XXI century*. 2018; 20 (1): 82–86. In Russian [Кузьмичев К.А., Тюмина О.В., Чертухина О.Б. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у детей после ЭКО. Журнал научных статей здоровья и образование в XXI веке. 2018; 20 (1): 82–86].
59. Isupova OG, Rusanova NE. Marketing characteristics of the market of assisted reproductive technologies. *REK-2009. M.; 2009*. In Russian [Исупова О.Г., Русанова Н.Е. Маркетинговые характеристики рынка вспомогательных репродуктивных технологий. РЭК-2009. М.; 2009].
60. Isupova OG. Assisted reproductive technologies: new opportunities. *Demograficheskoe obozrenie=Demographic review*. 2017; 4 (1): 35–64. In Russian [Исупова О.Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности. Демографическое обозрение. 2017; 4 (1): 35–64].

Информация об авторах:

Горлова Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Омельченко Марина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соколова Людмила Андреевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Борис Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Gorlova Irina A., PhD, Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Omelchenko Marina Yu., PhD, Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Sokolova Lyudmila A., Dr Sci, Professor, Leading Researcher Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Bondarenko Boris B., Dr. Sci., Professor, Chief Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre.