

наследственном заболевании, при котором пренатальная ультразвуковая и молекулярно-генетическая диагностика на ранних сроках беременности затруднена. При проведении современной ультразвуковой диагностики аппаратами экспертного класса летальные генетические и хромосомные аномалии должны диагностироваться с рекомендациями к прерыванию беременности.

Родителям ребенка были даны рекомендации о проведении молекулярно-генетического исследования на выявление дефектного гена при дальнейшем планировании беременности.

### References (Литература)

1. Kozlova SI, Demikova NS, Semanova E, Blinnikova OE. Hereditary syndromes and medico-genetic consultation. Moscow: Practice, 1996; 40 p. Russian (Козлова С. И., Демикова Н. С., Блишников О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996; 40 с.)

2. Kenneth L Jones. Hereditary syndromes according to David Smith. M.: Practice, 2011; 391 p. Russian (Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смитту. М.: Практика, 2011; 391 с.)

3. Aylamazyan EK, Baranova VS. Prenatal diagnosis of hereditary and congenital diseases. M: Medical press inform, 2007; 207 p. Russian (Айламазян Э. К., Баранова В. С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. М.: Медпресс-информ, 2007; 207 с.)

4. Romero R, Peele J, Dzhenti F. Prenatal diagnosis of congenital malformations of a fruit. M.: Medicine, 1994; 58 p. Russian (Ромеро Р., Пилу Дж., Дженти Ф. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. М.: Медицина, 1994; 58 с.)

5. Chen H, Lin CT, Yang SS. Achondrogenesis: A review with special consideration of achondrogenesis type II (Langer-Saldino). Am J Med Genet 1981; 10: 379–394.

6. Bochkov NP. Hereditary diseases: National management. M: GEOTAR-media, 2012; 312 p. Russian (Бочков Н. П. Наследственные болезни: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 312 с.)

УДК 618.25–06:615.03:616–053.32–092.11]–07 (045)

Оригинальная статья

## ЗДОРОВЬЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Ю. В. Черненко** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, проректор по науке, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, профессор, доктор медицинских наук; **В. Н. Нечаев** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук; **Ю. В. Стасова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии; **В. А. Терещенко** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии.

### PREMATURE INFANTS' HEALTH AT MULTIPLE INDUCED PREGNANCY

**Yu. V. Chernenkov** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Science; **V. N. Nechaev** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **Yu. V. Stasova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate; **V. A. Tereshenko** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate.

Дата поступления — 3.07.2015 г.

Дата принятия в печать — 28.08.15 г.

**Черненко Ю. В., Нечаев В. Н., Стасова Ю. В., Терещенко В. А.** Здоровье недоношенных детей при многоплодной индуцированной беременности. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (3): 305–309.

**Цель:** определить факторы риска, неблагоприятно влияющие на внутриутробное развитие плода, преждевременные роды при использовании методов вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ); оценить здоровье недоношенных детей от многоплодной индуцированной беременности по данным Перинатального центра Саратовской области за последние 3 года. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 139 беременных женщин с применением ВРТ. Родилось 202 ребенка (51 двойня и 5 троен), из них проанализировано 83 недоношенных ребенка, рожденных от многоплодной индуцированной беременности. **Результаты.** Недоношенные дети, рожденные методом ВРТ, распределились следующим образом: 22–28 недель — 19 детей; 29–32 недели — 23; 33–36 недели — 41. Асфиксия при рождении отмечалась у всех недоношенных. Дыхательная недостаточность при рождении выявлена в 87,3% случаев. Выявлены наиболее частые патологии недоношенных: неврологические нарушения и бронхо-легочная патология встречалась у всех детей, аномалии развития — 33,8%, ретинопатия недоношенных — 26,5%. Причинами летальности стали: крайняя незрелость, церебральная лейкомаляция, ВЖК 3-й степени. **Заключение.** Выявлены факторы риска, неблагоприятно влияющие на плод, преждевременные роды при применении методов ВРТ: возрастные первородящие, фармакологическое воздействие, отсутствие физиологических условий внутриутробного развития; многоплодная беременность. Выявлен высокий процент рождения детей с ЭНМТ и ОНМТ. У них чаще развивался РДСН с дальнейшим формированием БЛД, ретинопатии недоношенных, поражение ЦНС.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные дети, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), преждевременные роды, многоплодная индуцированная беременность.

**Chernenkov YuV, Nechaev VN, Stasova YuV, Tereshenko VA.** Premature infants' health at multiple induced pregnancy. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2015; 11 (3): 305–309.

**Objective:** to define the risk factors adversely influencing prenatal development at premature birth at use of methods of assisted reproductive technology (ART); to estimate premature infants' health from multiple induced pregnancy according to Perinatal Center of Saratov for last 3 years. **Material and Methods.** Under supervision there were 139 pregnant women with application ART. 202 children (51 twins were born and 5 triplet babies), from them 83 premature infants born from multiple induced pregnancy have been analyzed. **Results.** The newborns examined by method ART, were distributed as follows: 22–28 weeks — 19 children; 29–32 weeks — 23; 33–36 weeks — 41. Asphyxia at birth was

marked at all premature infants. Respiratory insufficiency at birth is revealed in 87,3% of cases. The most frequent pathologies in premature infants are revealed: neurologic infringements and bronchopulmonary pathology occurred at all children, developmental anomaly — 33,8%, retinopathies in premature infants — 26,5%. The mortality causes include: extreme immaturity, cerebral leukomalacia, IVN 3 degrees. *Conclusion.* The risk factors, premature birth at application of methods ART are revealed: aged primiparas, pharmacological influence, absence of physiological conditions of prenatal development; multifetation. The high percent of birth of children with ELBW and ULBW is revealed. RDCN with further BPD development, retinopathies in premature infants and CNS defeat is more often occurred.

**Key words:** newborns, premature babies, assisted reproductive technologies (ART), fertilization in vitro (IVF), premature birth, multiple induced pregnancy.

**Введение.** Преждевременные роды до настоящего времени остаются одной из ведущих причин высокой заболеваемости, инвалидности и смертности среди новорожденных детей [1, 2]. В Российской Федерации (РФ) ежегодно рождается около 7–8,5% недоношенных детей от всех новорожденных, родившихся живыми [2]. На долю недоношенных детей приходится 65–75% ранней неонатальной смертности, а мертворождаемость при преждевременных родах в 10–12 раз выше, чем при доношенной беременности [3].

Одной из причин преждевременных родов и рождения маловесных детей являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) [4]. Разработка и внедрение в клиническую практику метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) явились важным достижением в преодолении бесплодия [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 30 лет частота бесплодного брака в популяции имеет тенденцию к увеличению [6]. В РФ отмечается повышение частоты бесплодных браков до 8–19% от общего населения репродуктивного возраста [7]. За всю историю применения методов ВРТ появилось более 6,5 млн детей [8]. В Саратовской области проведено более 4 тыс. ЭКО и родилось около 1500 «детей из пробирки».

**Цель:** определить факторы риска, неблагоприятно влияющие на развивающийся эмбрион и плод в процессе внутриутробного развития, а также на возникновение преждевременных родов при применении методов ВРТ; провести анализ показателей здоровья недоношенных детей от многоплодной индуцированной беременности по данным Перинатального центра Саратовской области (ПЦ СО) за последние 3 года.

**Материал и методы.** Материалом исследования послужила медицинская документация: диспансерные карты и истории родов 139 беременных женщин, находящихся под наблюдением в Перинатальном центре Саратовской области, которым применялись методы ВРТ; истории развития 83 новорожденных недоношенных детей, рожденных с помощью ВРТ; результаты анкетирования матерей.

Нами определялись факторы риска, которые неблагоприятно влияют на развивающийся эмбрион и плод в процессе внутриутробного развития, а также на возникновение преждевременных родов при использовании методов ВРТ; проводился анализ показателей здоровья недоношенных детей от многоплодной индуцированной беременности. Группой сравнения явились недоношенные дети от многоплодной беременности, проведенной естественным путем. Критериями оценки состояния недоношенных детей явились: срок гестации, показатели массы тела, степень асфиксии при рождении, оценка ОДН и респираторной терапии.

**Результаты.** Поводом для проведения ВРТ стало: женское бесплодие в 91,3% случаев, из них первичное 49,6%, вторичное 43,7%; мужское бесплодие в 8,7% и смешанное бесплодие 4,7%. Длительность бесплодного периода у большинства женщин достигала от 6–10 лет и более. Существующие методики ЭКО предполагают необходимость стимуляции активности яичников для получения большого количества яйцеклеток, в связи с чем эти женщины вне и во время беременности получают мощную и продолжительную гормональную терапию. Медикаментозная терапия во время беременности назначалась почти 60% женщин. Следовательно, еще в период внутриутробного развития плод подвергается мощному фармакологическому воздействию.

Женщинам производили забор яйцеклеток в зависимости от вида подсаживания эмбриона. Таким образом, были подсажены: «свежие эмбрионы» в 80,6% случаев, «замороженные эмбрионы» — в 20,4%. В исследовании учитывались виды проведения вспомогательных репродуктивных технологий: методом ЭКО было оплодотворено 82% женщин; ICSI — 16,5%, искусственная инсеминация была произведена в 1,5% случаев. ЭКО с подсаживанием двух и более эмбрионов чаще становится причиной невынашивания беременности (41%).

Большая часть женщин к моменту наступления беременности имели возраст старше 30 лет. По возрасту беременные женщины распределились следующим образом: 30–35 лет (67,1%), 36–40 лет (28,1%), после 40 лет — 4,8%, из чего следует, что основную группу женщин с ВРТ составили возрастные первородящие — 95,7%. Было отмечено, что репродуктивный возраст матерей, дающий наименьший риск преждевременных родов, составил 25–32 года. Поздний репродуктивный возраст приносит дополнительные причины для недонашивания беременности на фоне возрастных особенностей эндокринной функции и сосудистого обеспечения гестационного процесса. С увеличением возраста матери заметно повышается вероятность хронических заболеваний, которые, как известно, увеличивают риск рождения недоношенного ребенка с различной патологией.

Из наиболее важных причин неблагоприятного течения индуцированной беременности и преждевременных родов следует отметить как генитальные, так и экстрагенитальные факторы. Среди причин невынашивания беременности одно из первых мест занимают инфекционные заболевания — 69,7%. Из них инфекция половых путей (хронические аднекситы, хронические сальпингоофориты, кольпиты, эндометриты и др.) у 36,3% женщин; инфекционные заболевания в виде ОРВИ во время беременности, гестационного пиелонефрита, сифилиса в анамнезе, хронического гепатита, носительства ЦМВ — встречались в 33,4%. Частота экстрагенитальной патологии распределилась следующим образом: ожирение у 16,7%; анемия беременных — 23%; сердечно-сосудистая патология у 27,2% (ВСД — 23,4%, пролапс митрального клапана — 3,8%).

Неблагоприятным прогностическим признаком для возникновения преждевременных родов после ВРТ стало наличие в анамнезе отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза: нескольких аборт в возрасте от 18–25 лет (19,6%), самопроизвольных выкидышей (5,3%), внематочных беременностей (21,2%), замерших беременностей в 8,2% случаев и других патологических состояний, свидетельствующих о несостоятельности репродуктивной системы женщины.

У большинства женщин беременность на всем протяжении протекала патологически, и для ее сохранения приходилось неоднократно проводить стационарное лечение, т.к. угроза прерывания беременности достигала более 80% (в первой половине беременности у 64,6% и во второй половине у 35,4%).

Хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП), обусловленная фетоплацентарной недостаточностью (ФПН), встречалась в 78,7%. Токсикоз, вследствие нарушения маточно-плацентарного кровообращения с изменением метаболических функций функции плаценты, возник у 32% беременных женщин, гестозы отмечались в 51,3% случаев, причем у 45% при сроке гестации 25–35 недель.

Большинство женщин родоразрешились методом «кесарево сечения» — 83,4%. Родилось 202 ребенка (51 двойня и 5 троен), из них 83 недоношенных ре-

бенка, рожденных от многоплодной индуцированной беременности.

По сроку гестации и массе тела недоношенные дети, рожденные методом ВРТ, распределились следующим образом: 22–28 недель — 19 детей; 29–32 недель — 23 ребенка; 33–36 недель — 41 ребенок (табл. 1).

Асфиксия при рождении отмечалась у всех недоношенных. Из них асфиксия тяжелой степени (менее 3 баллов по шкале Апгар) — 30%, средней тяжести (4–6 баллов) — 55%, легкой степени (7–8 баллов) — 15%. Дыхательная недостаточность при рождении возникла в 87,3% случаев: 1-й степени 19%, 2-й степени 51,5%, 3-й степени 29,5%. Отделения, в которые поступили недоношенные дети при рождении: отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Респираторная терапия при рождении потребовалась 75 детям (87,3%) из 83 родившихся недоношенными от многоплодной индуцированной беременности. При поступлении из них на искусственной вентиляции легких находилось 24 ребенка, на назальном СРАР — 42 ребенка, дотацию увлажненного кислорода получало 17 детей.

Частота патологических состояний у недоношенных детей, рожденных от многоплодной индуцированной беременности, представлена в табл. 2.

Таблица 1

Распределение недоношенных детей по массе тела при рождении

Масса тела при рождении	Количество детей	
	Абсолютное число	Относительное (%)
ЭНМТ	12	14,4
ОНМТ	16	19,3
НМТ	46	55,5
2500 г и более	9	10,8
ЗВУР	25	30

Таблица 2

Частота встречаемости недоношенных детей с патологическими состояниями, рожденных от многоплодной индуцированной беременности

Вид патологии	Количество детей	
	Абсолютное число	Относительное (%)
Неврологические нарушения	83	100
Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК):	52	62,6
1 степени	15	23,9
2 степени	25	39,9
3 степени	12	19,1
Церебральная ишемия	83	100
1 степени	5	6
2 степени	66	79,5
3 степени	12	14,5
Перивентрикулярная лейкомаляция	10	12
Энцефалопатия	3	3,6
Гидроцефальный синдром	6	7,23

Вид патологии	Количество детей	
	Абсолютное число	Относительное (%)
Офтальмологическая патология	83	100
Ангиопатия сосудов сетчатки	31	37,3
Незавершенный васкулогенез	30	36,2
Ретинопатия недоношенного	22	26,5
Аномалии развития	53	63,8
Сердца	40	48,1
Дефект межжелудочковой перегородки	5	6,0
Малая аномалия развития сердца: ложная хорда	4	4,8
Открытый артериальный проток	13	15,6
Открытое овальное окно	18	21,7
Желудочно-кишечного тракта	1	1,2
Кишечная непроходимость	1	1,2
Почек (пиелозктазии)	12	14,5
Бронхолегочная патология	83	100
Врожденные пневмонии	10	12
Неонатальные пневмонии	4	4,8
Синдром дыхательных расстройств новорожденного	62	74,6
Бронхолегочная дисплазия	7	8,6
Патология желудочно-кишечного тракта	25	30,1
Некротический энтероколит	4	4,8
Энтеральная недостаточность	21	25,3
Тимомегалия	5	6

Таблица 3

## Причины и частота летальности недоношенных детей при индуцированной беременности

Период наступления и причина летального исхода		Количество детей	
		Абсолютное число	Относительное (%)
Период наступления летального исхода	Ранний неонатальный	7	8,4
	Поздний неонатальный	6	7,2
Причины летальности	Крайняя незрелость	13	15,6
	ВЖК 3 степени	6	7,2
	Перивентрикулярная лейкомаляция	7	8,4

Летальность и ее причины у недоношенных детей, рожденных методом ВРТ, отражены в табл. 3.

У умерших новорожденных отмечались отдельные состояния, такие как: геморрагический синдром (легочное кровотечение, желудочное кровотечение); тромбоцитопеническая пурпура, осложнившаяся тотальным кровоизлиянием в надпочечники; полиорганная недостаточность, которая включала в себя острую дыхательную и острую сердечно-сосудистую недостаточность; у одного ребенка развилась острая надпочечниковая недостаточность, и в трех случаях острая почечная недостаточность.

У недоношенных детей, рожденных от матерей с подсадкой «замороженных эмбрионов», реже встречалась частота общей заболеваемости и неврологических нарушений, но выше частота аномалий раз-

вития и множественных стигм дисэмбриогенеза. При экстракорпоральном оплодотворении с подсадкой «свежих эмбрионов» отмечено меньшее количество развившихся плодов, выше частота преждевременных родов и более низкая выживаемость.

**Обсуждение.** Выявленные факторы риска, неблагоприятно влияющие на развивающийся эмбрион и плод в процессе внутриутробного развития, а также на возникновение преждевременных родов при применении методов ВРТ, согласуются с данными других авторов [3, 7]: возрастные первородящие старше 30 лет, которые в анамнезе имели аборт, самопроизвольные выкидыши, внематочные и замершие беременности, патологию репродуктивной системы; инфекционные заболевания, осложняющие течение беременности; мощное фармакологическое воздей-

ствии гормональной и медикаментозной терапии во время внутриутробного развития эмбриона и плода; отсутствие физиологических условий внутриутробного развития (УПБ, ХВГП); многоплодная беременность;

У недоношенных детей от многоплодной индуцированной беременности отмечался высокий процент рождения новорожденных с ЭНМТ, ОНМТ, НМТ (в сравнении с многоплодной беременностью естественным путем). У них чаще развивается респираторный дистресс-синдром с дальнейшим формированием бронхолегочной дисплазии; поражение ЦНС (перинатальная энцефалопатия, внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, гидроцефалия); ретинопатия недоношенных; тяжелая анемия, требующая заместительной терапии.

**Заключение.** Крайняя незрелость являлась главной составляющей репродуктивных потерь, обуславливая не только высокую неонатальную заболеваемость и инвалидность, но и смертность. Показатели здоровья детей, рожденных после применения методов ВРТ, указывают на необходимость улучшения прегравидарной подготовки, пренатальной диагностики, совершенствования мероприятий по ведению данных женщин и их новорожденных. Качественный преимплантационный скрининг играет важную роль в снижении различных хромосомных и врожденных аномалий развития плода. Необходимо тщательно оценивать показания и противопоказания к данной процедуре, подсаживать не более 1–2 полноценных яйцеклеток.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Volodin NN, ed. Neonatology (the national management). M.: GEOTAR-media, 2007; 847 p. Russian (Неонатология (национальное руководство). Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 847 с.).
2. Sidelnikova VM. Preterm of pregnancy: a modern view on a problem. Russian messenger of the obstetrician-gynecologist 2007; (2): 62–64. Russian (Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога 2007; (2): 62–64).
3. Demyanova TG, Grigoryants LY? et al. Supervision of the stages of premature children. M.: Medpraktika, 2006; 36–80. Russian (Демьянова Т.Г., Григорьянц Л.Я. и др. Наблюдение за глубоконедоношенными детьми. М.: Медпрактика, 2006; 36–80).
4. Doornbos ME, Mass SM, McDonnell J, Vermeiden JP, Hennekam RC. Infertility, assisted Reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. Hum Reprod 2007; 22 (9): 2476–2480.
5. Elder K, Dale B. In vitro fertilization. Cambridge University Press, 2000; 96–289 p.
6. Peter TK, Chan MD, Marc Goldstein MD, Zev Rosenwaks MD. Reproductive Medicine Secrets. Hanley & Belfus, INC, 2004; 269–352 p.
7. Kulakov VI, Barashnev VI, eds. High-risk newborn infants. M.: GEOTAR-media, 2006; 376–399. Russian (Новорожденные высокого риска. Под ред. В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 376–399.).
8. Volodin NN, et al., eds. The basic help to the newborn: the international experience. M.: GEOTAR-media, 2008; 203 p. Russian (Базовая помощь новорожденному: международный опыт. Под ред. Н.Н. Володина и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 203 с.).