

# ԱՄԲ-Ի ՄԻՋՈՑՈՎ ԾՆՎԱԾ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅՈՒՆԸ

## Նոնա Սարգսյան

Սալգրենսկայի համալսարանական հիվանդանոց,  
Գյոթեբորգի համալսարան (Շվեդիա)

Կոնտակտային հեղինակ.

e-mail: nona.sargsian@gmail.com

Ներկայացվեց/Получено/Received **01.07.2024**  
Գրախոսվեց/Рецензировано/Accepted **21.07.2024**  
Տպագրվեց/Опубликовано/Published **15.10.2024**  
DOI 10.54235/27382737-2024.v4.2-30

## Ամփոփագիր

ԱՄԲ-ով հղիությունների մեծ մասն ընթանում է առանց բարդությունների մոր և երեխայի համար: Բազմակի ծնունդները ԱՄԲ երեխաների համար ամենամեծ ռիսկի գործոնն են: Նույնիսկ միայնակ ծնված երեխաները հաճախ ծնվում են վաղաժամ և ցածր քաշով՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների հետ: Արատների հաճախականությունը փոքր-ինչ ավելացած է, բայց բացարձակ ռիսկերը ցածր են: ԱՄԲ երեխաների մեծ մասը նորմալ զարգանում է լավ առողջությամբ: Ծննդյան ցածր և բարձր քաշը կարող է հանգեցնել ավելի ուշ հիվանդացության ռիսկի: Ենթադրվում է, որ և՛ հիմքում ընկած անպտղությունը, և՛ բուժումն ինքնին դեր են խաղում ռիսկի տարբերությունների մեջ:

**Հիմնաբառեր.** ԱՄԲ, նորածիններ, անպտղություն, գեներիկա

Աշխարհում արտամարմնային բեղմնավորումից (ԱՄԲ) հետո ծնված երեխաների թիվը գնահատվում է ավելի քան 10 միլիոն: Նրանք կազմում են Եվրոպայում ծնունդների մինչև 7.9%-ը, և այսօր Շվեդիայում ԱՄԲ-ից հետո տարեկան ծնվում է ավելի քան 5000 երեխա: Այս հոդվածը նկարագրում է այս երեխաների կարճաժամկետ և երկարաժամկետ առողջությունն ու զարգացումը:

1990-ական թվականներին մի քանի երկրներում ԱՄԲ-ից հետո բազմակի ծնելիության մակարդակը 20-30 տոկոս էր, ինչը հանգեցրեց երեխաների բարդությունների: Շվեդական խոշոր ուսումնասիրությունները, որոնք հրապարակվել են Lancet-ում երկրորդ հազարամյակի վերջին, հստակ ցույց են տվել, որ ԱՄԲ երեխաների համար մեծ ռիսկեր են առաջանում՝ կապված, առաջին հերթին, վաղաժամ ծննդյան և նյարդաբանական հետևանքների հետ [1, 2]: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԱՄԲ-ի ժամանակ վաղաժամ (<37 շաբաթ) և ցածր քաշով (<2500 գրամ) ծնվելու ռիսկը 5 անգամ ավելացել է ինքնաբերական հղիության համեմատ: Այնուամենայնիվ, բազմակի ծնելիության մակարդակը մեծապես տարբերվում էր՝ 27 տոկոս ԱՄԲ խմբում և 1 տոկոս երկրորդային բնակչության շրջանում: Նույնիսկ միայնակ հղիության մեջ ծնված երեխաների համեմատության ժամանակ ԱՄԲ երեխաների մոտ նշվել է վաղաժամ ծննդաբերության և ցածր քաշի կրկնակի ռիսկ [1]: Նմանապես, այս երեխաների մոտ զգալիորեն մեծացել է նյարդաբանական հետևանքների, հատկապես ուղեղային կաթվածի (ՄՈՒԿ) զարգացման ռիսկը [2]: Ռիսկի աճը կապված էր ԱՄԲ-ից հետո բազմակի ծնունդների այն ժամանակվա բարձր հաճախականության հետ:

Հենց դրա համար էլ Մարդու վերարտադրության և սաղմնաբանության եվրոպական միությունում (ESHRE) ստեղծվել էին միաժամանակ միայն

մեկ սաղմը վերադարձնելու ուղեցույցներ: Զուգահեռաբար, սկսվեց մեծ շվեդական ռանդոմացված վերահսկվող փորձարկում (RCT), որը ցույց տվեց, որ երկու անգամ մեկ սաղմի վերադարձը հանգեցնում է ծնելիության նույն մակարդակին, ինչ երկու սաղմը մեկ անգամ, բայց կտրուկ նվազեցնում է բազմակի ծնելիության մակարդակը [3]: Այս արդյունքները հանգեցրին նրան, որ մեկ սաղմի փոխանցման (SET) իրականացումն արագացվեց նախ Շվեդիայում, իսկ հետո ի վերջո ամբողջ աշխարհում: SET-ների կտրուկ աճը տեղի է ունեցել առանց ծնելիության էական նվազեցման, և «մեկ առ մեկ»-ը դառնում է նոր նորմ: Այնուամենայնիվ, աշխարհում կան մեծ աշխարհագրական տատանումներ, և SET-ի տեսակարար կշիռը տատանվում է մոտավորապես 10 տոկոսից Արևելյան Եվրոպայի որոշ երկրներում մինչև մոտ 90 տոկոս՝ հյուսիսային երկրներում [4]:

Թեև բազմակի ծնունդները ԱՄԲ-ով երեխաների մոտ մեծ ռիսկի ամենակարևոր պատճառն են՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների հետ, մի քանի խոշոր դիտողական հետազոտություններ և մետաֆերլուծություններ ցույց են տվել, որ նույնիսկ միայնակ ծնված ԱՄԲ-ով երեխաները ավելի վատ նորածնային ելքի վտանգի տակ են: Այս հետազոտությունների մեծամասնությունը ներառում է երեխաներ, որոնք ծնվել են ինչպես սովորական ԱՄԲ-ից, այնպես էլ միկրոներարկումից հետո (ICSI, սերմի ներցիտոպլազմային ներարկում), թարմ և սառեցված/հալված սաղմի տեղափոխումից և տարբեր օրերի ընթացքում աճեցված սաղմերի տեղափոխումից հետո: Համակարգված ակնարկներն ու մետաֆերլուծությունները ցույց են տալիս ռիսկի աճ 1.5-ից 3 անգամ վաղաժամ ծննդաբերության և ցածր քաշի դեպքում՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո միայնակ ծնված երեխաների հետ [5-9]:

Այս աճող ռիսկերի պատճառները, հավանաբար, մի քանիսն են: Ենթադրվում է, որ ինչպես ծնողների անպտղությունը, այնպես էլ ԱՄԲ-ում կիրառվող տեխնիկան իրենց դերն ունեն: Այսպես կոչված, «քույր-եղբայր ուսումնասիրություններում» (sibling studies) փորձեր են արվել շտկել այս գործոնները՝ համեմատելով ԱՄԲ-ից կամ միևնույն մոր կողմից ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաներին: Ընդհանուր առմամբ, այս ուսումնասիրությունները մատնանշում են այն փաստը, որ ինչպես ԱՄԲ տեխնիկան, այնպես էլ մոր առանձնահատկությունները դեր են խաղում [10]:

Ուրախալի է, որ սկանդինավյան ռեգիստրի ուսումնասիրությունները հայտնաբերել են այդ ռիսկերի զգալի նվազում: Վերջին տարիներին ԱՄԲ-ից հետո միայնակ հղիության մեջ ծնված երեխաների վաղաժամ ծննդաբերության և հղիության տարիքի համար փոքր ծնվելու ռիսկը նախորդ տարիների համեմատ կրճատվել է երկու անգամ: Ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների մոտ համապատասխան զարգացում չի նկատվել [11]: Այս դրական զարգացման պատճառը հստակ հայտնի չէ, բայց մի քանի գործոններ, հավանաբար, դեր են խաղում, ինչպես օրինակ այն, որ այսօր կանայք անպտղության ավելի կարճ ժամանակահատված ունեն:

ICSI-ն, որն առաջին հերթին օգտագործվում է տղամարդկանց անպտղության դեպքում, ավելի նոր և ավելի ինվազիվ մեթոդ է, քան սովորական ԱՄԲ-ն, որը մասամբ անտեսում է սերմնահեղուկի բնական ընտրությունը և մասամբ պոտենցիալ վնասում է ձվաբջիջի ծրարը: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ICSI-ից հետո ծնված երեխաների մոտ վաղաժամ և ցածր քաշով ծնվելու ռիսկը փոքր-ինչ ավելի քիչ է, քան սովորական ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաները [12]: Ենթադրվում է, որ այս տարբերությունը պայմանավորված է նրանով, որ ICSI հղիության մայրերը վերարտադրողականորեն առողջ են, մինչդեռ սովորական ԱՄԲ-ում սովորաբար անպտղություն է լինում կնոջ մոտ, որն իր հերթին կարող է հանգեցնել երեխայի մի փոքր ավելի վատ ելքի:

Սառեցված/հալված սաղմերի վերադարձը (FET, frozen embryo transfer, սառեցված սաղմի տեղափոխում) զգալիորեն աճել է վերջին տարիներին, առաջին հերթին ծնելիության աճի շնորհիվ այն բանից հետո, երբ սառեցման նոր մեթոդը՝ ապակետումը, ներդրվեց երկար աճեցված սաղմերի համար (բլաստոցիստներ): Բացի այդ, միաժամանակ միայն մեկ սաղմը վերադարձնելու միտումը հանգեցնում է սառեցման ավելի շատ սաղմերի և FET-ների հաճախականության ավելացմանը: ԱՄՆ-ում FET-ն այսօր կազմում է բոլոր ԱՄԲ ցիկլների գրեթե 80%-ը [14], մինչդեռ Շվեդիայի համար համապատասխան ցուցանիշը 50%-ից քիչ է [14]: Մի քանի ուսումնասիրությունների համաձայն, FET-ից հետո ծնված երեխաների մոտ վաղաժամ ծննդաբերության և ցածր քաշի ավելի ցածր ռիսկ կա, քան այն երեխաները, որոնք ծնվել են թարմ սաղմերի վերադարձից հետո: Այնուամենայնիվ, ցույց է տրված, որ ավելի քան 4500 գրամ քաշով ծնվելու ռիսկը (LGA-large for gestational

age) ավելացել է 1.5–2 անգամ՝ համեմատած թարմ սաղմերից հետո ծնված և ինքնաբերական բեղմնավորմից հետո ծնված երեխաների [15–18]: Այս տարբերությունների մի քանի հնարավոր բացատրություններ են ընդգծվել. 1) միայն լավագույն որակի սաղմերը գոյատևում են և սառեցումից, և հալվելուց հետո, 2) էնդոմետրիալ էֆեկտը, որտեղ սառեցման վերականգնումը տեղի է ունենում բնական կամ թեթև հորմոնով խթանվող ցիկլում, մինչդեռ էնդոմետրիումը թարմ ցիկլերում, կամ 3) սաղմի էպիգենետիկ փոփոխությունները, որոնք պայմանավորված են հենց սառեցման գործընթացով, ինչը կարող է ազդել նրա ներարգանդային զարգացման վրա:

Սաղմերը 5-6 օրով մինչև բլաստոցիստական փուլ աճեցնելը լայն տարածում է ստացել, և բլաստոցիստի վերադարձն այսօր կազմում է սաղմի վերադարձի մոտավորապես 35 տոկոսը թարմ ցիկլերում և ավելի քան 90 տոկոսը սառեցված ցիկլերում [13]: տարբեր մետավերլուծություններ հաստատում են որ վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկը փոքր-ինչ ավելացել է բլաստոցիստի փոխանցումից հետո՝ համեմատած 2-3-րդ օրվա սաղմերի փոխանցման հետ, բայց երեխաների համար այլ էական տարբերություններ չկան [19–21]:

Նախահիմնականտացիոն գենետիկական թեստավորումը (PGT) ամենաինվազիվ պրոցեդուրան է ԱՄԲ, քանի որ այն մասամբ ներառում է բեղմնավորում ICSI-ով և մասամբ սաղմի բիոպսիա: PGT-ից հետո ծնված երեխաների համեմատաբար սակավաթիվ և փոքր են: ուսումնասիրությունները ցույց չեն տալիս, որ ավելացել են ռիսկերը՝ համեմատած ԱՄԲ-ի հետ: Վաղաժամ կամ ցածր քաշով ծնվելու ռիսկը չի տարբերվում, և արատների վտանգը նույնպես նույնն է թվում [22–26]:

Արատները չափազանց կարևոր են, որը պետք է հետևել, երբ խոսքը վերաբերում է ԱՄԲ-ի բուժման նոր մեթոդներին: Մի շարք ուսումնասիրություններ, ներառյալ մետա-անալիզները, ցույց են տվել, որ ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների մոտ նկատվում է արատների չափավոր բարձր ռիսկ՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների հետ [8, 9, 27, 28]: Ռիսկի աճը կազմել է մոտ 30-40 տոկոս: Մեծ սկանդինավյան հետազոտության մեջ, որին մասնակցել են ավելի քան 90,000 երեխաներ, որոնք ծնվել են ԱՄԲ-ից հետո, լուրջ արատների հաճախականությունը եղել է 3.4% ԱՄԲ երեխաների համար, որոնք ծնվել են միայնակ ծնված երեխաների մոտ (single pregnancy)՝ ընդհանուր բնակչության 2.9%-ի համեմատ [29]: Արատների հաճախականությունը չի տարբերվում ԱՄԲ-ից և ICSI-ից հետո ծնված երեխաների միջև [28, 30], ինչպես նաև թարմ և սառեցված սաղմերի վերադարձի միջև [18, 31]: 2010 թվականին հրապարակված շվեդական հետազոտությունը մտահոգություն է առաջացրել բլաստոցիստների հետադարձումից հետո արատների աճի ռիսկի վերաբերյալ՝ համեմատած 2-3-րդ օրվա սաղմերի հետ [32]: Այնուամենայնիվ, ավելի ուշ հրապարակված ավելի մեծ ուսումնասիրությունները չեն հաստատել այս բացահայտումը [33, 34]:

Սկանդինավյան բնակչության վերաբերյալ դեռևս չհրապարակված ուսումնասիրության մեջ հիմնական բացահայտումները եղել են այն, որ ԱՄԲ-ն կապված է խոշոր սրտի արատների, ինչպես նաև լուրջ սրտի արատների բարձր ռիսկի հետ կենդանի ծնված երեխաների մոտ: Բազմապտուղ հղիությունից ծնված երեխաները ունենին սրտի արատների ամենաբարձր ռիսկը, սակայն ԱՄԲ-ը նույնպես կապված էր միայնակ երեխաների մոտ ռիսկի բարձրացման հետ:

ICSI-ի և ԱՄԲ-ից հետո ծնված միայնակ երեխաների կամ թարմ և սառեցված սաղմի տեղափոխման միջև հայտնաբերված սրտի արատների ռիսկի էական տարբերություն չկար: Թեև ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների մոտ հիմնական սրտի արատների ռիսկն ավելի բարձր է, ռիսկերի բացարձակ աճը կարծես թե համեստ է:

Այժմ բոլորին հայտնի է, որ ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաները ավելի մեծ վտանգ ունեն վաղաժամ և ավելի ցածր քաշով ծնվելու, քան ինքնաբերական վարումից հետո ծնված երեխաները: Սա հիմնականում պայմանավորված է բազմակի ծնունդների հաճախականությամբ, բայց նաև միայնակ ծնված երեխաների մոտ ավելի մեծ ռիսկ կա՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների հետ [9]: Դրա հետ մեկտեղ ավելանում է ճանաչողական խանգարումների, ընթերցանության, գրելու և կենտրոնանալու դժվարությունների և ՄՈՒԿ-ի, ինչպես նաև սրտանոթային և նյութափոխանակային հիվանդությունների ավելի ուշ կյանքի ռիսկը [35, 36]:

### ՄՈՒԿ և նյարդահոգեբուժական ֆունկցիոնալ փոփոխություն

Շվեդական մեծ ուսումնասիրությունները ԱՄԲ երեխաների մոտ ԱՄԲ-ի վերաբերյալ հրապարակված մոտ հազարամյակի վերջին ցույց տվեցին ՄՈՒԿ-ի ռիսկի զգալի աճ [2]: Վերջերս հրապարակված համակարգված ակնարկներում և մետափերլուծություններում ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների մոտ ՄՈՒԿ-ի ռիսկի վերաբերյալ, այդ ցուցանիշը մոտ 2 անգամ էր ԱՄԲ-ով՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորման հետ (հարաբերական ռիսկ [RR] 1.82; 95 % CI 1.41–2.34, համապատասխանաբար, գործակիցը [OR] 2.17): Միայնակ հղիության մեջ ծնված երեխաների համար ռիսկն ավելի ցածր էր (OR 1.36; 95% CI 1.16–1.59) [37, 38]: 1990-ից 2014 թվականներին ԱՄԲ-ից հետո ծնված 82,000 երեխաների մեծ սկանդինավյան ռեգիստրային ուսումնասիրությունը ցույց է տվել 3.9/1000 և 3.4/1000 հաճախականություն ԱՄԲ-ից և ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո միայնակ ծնված երեխաների համար [39]: ԱՄԲ-ից հետո ՈՒԿ-ի վտանգը զգալիորեն նվազել է հետազոտության վերջին հատվածում և այնուհետև այլևս էականորեն չի տարբերվում ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների ռիսկից:

Մի համակարգված ակնարկում աուտիզմի սպեկտրի խանգարման (ASD), մտավոր հաշմանդամության կամ վարքային խանգարման վտանգ չի հայտնաբերվել ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների համար [37]: Ի հակադրություն, ICSI-ից հետո ծնված երե-

խաները ունենին ASD-ի (RR 1.49; 95% CI 1.05–2.11) և մտավոր հաշմանդամության (RR 1.46; 95% CI 1.03–2.08) ավելի բարձր ռիսկ՝ համեմատած սովորական ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների հետ:

Վերջերս հրապարակված մեծ սկանդինավյան ռեգիստրային ուսումնասիրությունը 100,000-ից ավելի երեխաների շրջանում նույնպես ցույց չի տվել ASD-ի կամ ուշադրության պակասության/գերակտիվության խանգարման (ADHD) վտանգը, սակայն ԱՄԲ-ից հետո միայնակ հղիության մեջ ծնված երեխաների մոտ ուսուցման դժվարությունների և շարժողական խանգարումների մի փոքր ավելացել է ռիսկը՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորման հետ (ճշգրտված վտանգի գործակից [HR] 1.17; 95% CI 1.11–1.24) [40]: Հետազոտության մեջ տարբերություն չկար ICSI-ի և սովորական ԱՄԲ-ի միջև:

Մի եվրոպական բազմակենտրոն հետազոտության մեջ համեմատվել է ICSI-ից, սովորական ԱՄԲ-ից կամ ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո միայնակ հղիության մեջ ծնված 5 տարեկան գրեթե 1500 երեխաների ճանաչողական և հուզական զարգացումը [41, 42]: Շատ վաղաժամ ծնված երեխաները բացառվել են: Երեք խմբերի միջև ճանաչողական զարգացման կամ վարքային շեղման առումով տարբերություն չի հայտնաբերվել:

9-րդ դասարանի դպրոցական կատարողականությունը ԱՄԲ-ից, ICSI-ից և սառեցված/հալված սաղմերի վերադարձից հետո միայնակ ծնված երեխաների մոտ հետազոտվել է մի քանի սկանդինավյան ռեգիստրի ուսումնասիրություններում [43–46]: Չճշգրտված արդյունքները ցույց են տվել, որ ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաները ավելի լավ են գործել, քան ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաները: Կարևոր շփոթեցնող գործոնների ճշգրտումից հետո, ինչպիսին է ծնողների կրթության մակարդակը, եղել են փոքր, բայց էական տարբերություններ ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների օգտին: Ոչ մի տարբերություն չի հայտնաբերվել ICSI-ի և սովորական ԱՄԲ-ի կամ սառեցված/հալված սաղմերի և թարմ սաղմերի վերադարձի միջև:

Չնայած ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների մոտ վաղաժամ և ցածր քաշով ծնվելու ավելի մեծ վտանգ կա, նրանց համար դա սովորական է առաջին մի քանի տարիներին: Դանիայում իրականացված մի համակարգված ակնարկ և մետափերլուծություն, որը համեմատում է քաշի և հասակի զարգացումը մինչև 22 տարեկան երեխաների միջև ԱՄԲ-ից հետո (գրեթե 4000 երեխա) և ինքնաբերական հղիությունից հետո ծնված երեխաների միջև, էական տարբերություններ չեն հայտնաբերվել [47]: Վերջերս հրապարակված նորվեգական կոհորտային հետազոտությունը (մոտ 1700 երեխա ծնված ԱՄԲ-ից հետո) նույնպես տարբերություն չի գտել հասակի, քաշի և մարմնի զանգվածի ցուցի (ՄՁՑ) մեջ 5 և 17 տարեկանում [48]:

### Մանկական քաղցկեղ

Մանկական քաղցկեղը հազվադեպ է, և, հետևաբար, անհրաժեշտ են մեծ ուսումնասիրություններ՝ հնարավոր աճող ռիսկը ցույց տալու համար: Կոհոր-

տային հետազոտությունների մեծամասնությունը ցույց չի տվել, որ ԱՄԲ-ից հետո ծնված երեխաների մոտ քաղցկեղի ընդհանուր ռիսկը չի աճում [49-54], մինչդեռ որոշ կոհորտային ուսումնասիրություններ նկատում են ընդհանուր առմամբ քաղցկեղի բարձր ռիսկ [55, 56] և քաղցկեղի որոշ տեսակների համար [49, 50, 53, 55]: Վերջերս մի սկանդինավյան ռեգիստրային ուսումնասիրություն ցույց է տվել մանկական քաղցկեղի ավելի մեծ ռիսկ սառեցված/հալված սաղմերի վերադարձից հետո՝ համեմատած ինքնաբերական բեղմնավորման հետ, սակայն դա հիմնված է համեմատաբար քիչ դեպքերի վրա [53]: Հնարավոր մեխանիզմը կարող է լինել այն, որ սառեցված/հալեցված սաղմի տեղափոխումից հետո ծնված երեխաներն ունենան ավելի բարձր քաղցկեղի ռիսկը կապված է մանկական քաղցկեղի ավելի բարձր ռիսկի հետ [57, 58]: Ցուցադրվել է կապ բնածին արատների և քաղցկեղի ռիսկի միջև և ԱՄԲ-ից

հետո, և ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո ծնված երեխաների մոտ՝ ենթադրելով, որ արատները կարող են լինել ԱՄԲ-ից հետո քաղցկեղի ռիսկի ևս մեկ կարևոր միջնորդ [54]:

Ներկայումս ԱՄԲ-ից հետո ծնված երիտասարդների վերարտադրողական առողջության մասին քիչ բան է հայտնի: Բելգիական հետազոտական խումբը ուսումնասիրել է սեռական հասունացման զարգացումը և սեռական հորմոնների մակարդակը դեռահասների մոտ, ովքեր ծնվել են ICSI-ից հետո [59-61]: Տղաների մոտ հայտնաբերվել են սերմնահեղուկի որակի վատթարացման նշաններ՝ համեմատած հասակակիցների հետ, որոնք ծնվել են ինքնաբերական բեղմնավորումից հետո: Աղջիկների մոտ տարբերություններ չեն հայտնաբերվել: Նաև գերմանական մի ուսումնասիրություն, որը հետևել է 14-18 տարեկան (միջին տարիքը՝ 16.5 տարեկան) երեխաների, որոնք ծնվել էին ICSI-ից հետո, ցույց տվեց նորմալ սեռական զարգացում և տղաների, և աղջիկների մոտ [62]:

HEALTH OF CHILDREN BORN THROUGH IVF

**Nona Sargisian**

Senior consultant, Gynecology department, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg University, Sweden

**Abstract**

Although most pregnancies resulting from IVF proceed without complications for both mother and baby, the primary concern remains multiple births, which pose the greatest

risk. Even singleton pregnancies from IVF are more prone to premature birth and low birth weight compared to those conceived spontaneously. While there is a slight increase in the incidence of defects, the overall risks are relatively low. Most IVF-conceived babies grow up healthy and develop normally. However, both low and high birth weights can potentially lead to increased morbidity later in life. It is believed that both the underlying infertility issues and the IVF treatment itself contribute to these differences in risk.

ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, РОЖДЁННЫХ С ПОМОЩЬЮ ЭКО

**Нона Саркисян**

Старший консультант, отделение гинекологии, Университетская больница Сальгренска, Гётеборгский университет, Швеция

**Абстракт**

Хотя большинство беременностей, наступивших в результате ЭКО, протекают без осложнений как для матери, так и для ребенка, основной проблемой остаются многоплодные роды, которые представляют наибольший риск. Даже одноплодные беременности после ЭКО более

склонны к преждевременным родам и низкому весу при рождении по сравнению с беременностями, наступившими естественным путем. Хотя отмечается незначительное увеличение частоты врожденных дефектов, общие риски остаются относительно низкими. Большинство детей, зачатых с помощью ЭКО, вырастают здоровыми и развиваются нормально. Однако как низкий, так и высокий вес при рождении может привести к повышенной заболеваемости в более позднем возрасте. Считается, что на эти различия в рисках влияют как основные проблемы с фертильностью, так и само лечение ЭКО.

## Գրականության ցանկ

- Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, et al. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet*. 1999;354(9190):1579-85.
- Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet*. 2002;359(9305):461-5.
- Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2392-402.
- European UUF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(3):hoab026.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of con-trolled studies. *BMJ*. 2004;328(7434):261.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):551-63.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al; Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(2):138-48.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from UUF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):485-503.
- Qin JB, Sheng XQ, Wu D, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(2):285-301.
- Westvik-Johari K, Romundstad LB, Lawlor DA, et al. Separating parental and treatment contributions to perinatal health after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: a cohort study with within-sibship analysis. *PLoS Med*. 2021;18(6):e1003683.
- Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, et al. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2015;30(3):710-6.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have ad-verse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(2):87-104.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics. Is twin childbearing on the decline? Twin births in the United States, 2014–2018. NCHS Data brief No 351, October 2019. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db351.htm>
- Nationellt kvalitetsregister för assisterad befruktning (Q-UUF). <https://www.medscinet.com/qUUF/>
- Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, et al. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum Reprod*. 2014;29(3):618-27.
- Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2545-53.
- Berntsen S, Pinborg A. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART). *Birth Defects Res*. 2018;110(8):630-43.
- Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, et al. 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.
- Dar S, Lazer T, Shah PS, et al. Neonatal out-comes among singleton births after blastocyst versus cleavage stage embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):439-48.
- Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, et al. Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2561-9.
- Alviggi C, Conforti A, Carbone IF, et al. 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.
- He H, Jing S, Lu CF, et al. Neonatal outcomes of live births after blastocyst biopsy in preimplantation genetic testing cycles: a follow-up of 1,721 children. *Fertil Steril*. 2019;112(1):82-8.
- Liebaers I, Desmyttere S, Verpoest W, et al. Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 2010;25(1):275-82.
- Sunkara SK, Antonisamy B, Selliah HY, et al. Pre-term birth and low birth weight following preimplantation genetic diagnosis: analysis of 88 010 singleton live births following PGD and UUF cycles. *Hum Reprod*. 2017;32(2):432-8.
- Zhang WY, von Versen-Höyneck F, Kapphahn KI, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with trophectoderm biopsy. *Fertil Steril*. 2019;112(2):283-90.e2.
- Zheng W, Yang C, Yang S, et al. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies resulting from preimplantation genetic testing: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(6):989-1012.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):330-53.
- Zhao J, Yan Y, Huang X, et al. 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):322-33.
- Henningsen AA, Bergh C, Skjaerven R, et al. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(7):816-23.
- Wen J, Jiang J, Ding C, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1331-7.e1-4.
- Pelkonen S, Hartikainen AL, Ritvanen A, et al. Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995-2006. *Hum Reprod*. 2014;29(7):1552-7.
- Källén B, Finnström O, Lindam A, et al. Blastocyst versus cleavage stage transfer in in vitro fertilization: differences in neonatal outcome? *Fertil Steril*. 2010;94(5):1680-3.
- Dar S, Librach CL, Gunby J, et al; UUF Directors Group of Canadian Fertility and Andrology Society. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst



- versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(4):924-8.
34. Ginström Ernstad E, Bergh C, Khatibi A, et al. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):378.e1-10.
  35. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008;359(3):262-73.
  36. Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, et al. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(4):253-60.
  37. Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, et al. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different IVF treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):33.
  38. Wang FF, Yu T, Chen XL, et al. Cerebral palsy in children born after assisted reproductive technology: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2021;17(4):364-74.
  39. Spangmose AL, Christensen LH, Henningsen AA, et al. Cerebral palsy in UUP children has declined substantially over time: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2021;36(8):2358-70.
  40. Rönö K, Rissanen E, Bergh C, et al. The neurodevelopmental morbidity of children born after assisted reproductive technology: a Nordic register study from the Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety group. *Fertil Steril.* 2022;117(5):1026-37.
  41. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, et al. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics.* 2005;115(3):e283-9.
  42. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, et al; European Study. The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1480-7.
  43. Spangmose AL, Malchau SS, Schmidt L, et al. Academic performance in adolescents born after ART – a nationwide registry-based cohort study. *Hum Reprod.* 2017;32(2):447-56.
  44. Norrman E, Petzold M, Bergh C, et al. School performance in singletons born after assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2018;33(10):1948-59.
  45. Spangmose AL, Malchau SS, Henningsen AA, et al. Academic performance in adolescents aged 15-16 years born after frozen embryo transfer compared with fresh embryo transfer: a nationwide registry-based cohort study. *BJOG.* 2019;126(2):261-9.
  46. Norrman E, Petzold M, Bergh C, et al. School performance in children born after ICSI. *Hum Reprod.* 2020;35(2):340-54.
  47. Bay B, Lyngsø J, Hohwü L, et al. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(2):158-66.
  48. Magnus MC, Wilcox AJ, Fadum EA, et al. Growth in children conceived by ART. *Hum Reprod.* 2021;36(4):1074-82.
  49. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1819-27.
  50. Sundh KJ, Henningsen AK, Källén K, et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic UUP and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod.* 2014;29(9):2050-7.
  51. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ, et al. Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics.* 2016;137(3):e20152061.
  52. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, van den Heuvel-Eibrink MM, et al; OMEGA-steering group. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2019;34(4):740-50.
  53. Sargisian N, Lannering B, Petzold M, et al. Cancer in children born after frozen-thawed embryo transfer: A cohort study. *PLoS Med.* 2022 Sep 1;19(9):e1004078.
  54. Luke B, Brown MB, Nichols HB, et al. Assessment of birth defects and cancer risk in children conceived via in vitro fertilization in the US. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2022927.
  55. Spector LG, Brown MB, Wantman E, et al. Association of in vitro fertilization with childhood cancer in the United States. *JAMA Pediatr.* 2019;173(6):e190392.
  56. Bal MH, Harlev A, Sergienko R, et al. Possible association between in vitro fertilization technologies and offspring neoplasm. *Fertil Steril.* 2021;116(1):105-13.
  57. Magnusson Å, Laivuori H, Loft A, et al. The association between high birth weight and long-term outcomes – implications for assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2021;9:675775.
  58. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 2003;158:724-35.
  59. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2811-20.
  60. Belva F, Roelants M, De Schepper J, et al. Reproductive hormones of ICSI-conceived young adult men: the first results. *Hum Reprod.* 2017;32(2):439-46.
  61. Belva F, Roelants M, Vloeberghs V, et al. Serum reproductive hormone levels and ultrasound findings in female offspring after intracytoplasmic sperm injection: first results. *Fertil Steril.* 2017;107(4):934-9.
  62. Sonntag B, Eisemann N, Elsner S, et al. Pubertal development and reproductive hormone levels of singleton ICSI offspring in adolescence: results of a prospective controlled study. *Hum Reprod.* 2020;35(4):968-76.