

ОБЗОР
REVIEW

АСИСТИРАНА РЕПРОДУКЦИЯ И ПОВИШЕН РИСК
ЗА МАЙКАТА И ДЕТЕТО

Иванета Йончева-Бисерова¹, Христина Ночева², Мариана Йончева-Михайлова³

¹УМБАЛ „Бургас“ АД – Бургас

²Медицински университет – София

³Военномедицинска академия – София

ASSISTED REPRODUCTION AND INCREASED RISK
FOR MOTHER AND CHILD

Ivaneta Yoncheva-Biserova¹, Hristina Nocheva², Mariana Yoncheva-Mihaylova³

¹University Multiprofile Hospital for Active Treatment Burgas AD, Burgas

²Medical University of Sofia

³Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Асистираната репродукция (АР) навлиза все по-широко, като честотата ѝ нараства от въвеждането на методиката в началото на 80-те години на XX в., варирайки между 2% и 8% от ражданията в зависимост от страната. Според обширно проучване на Международния комитет за мониторинг на асистираните репродуктивни технологии между 9,8 и 13 милиона бебета в света са родени чрез АР между 1978 г. и 2018 г., а над 150 милиона деца, или 1,4% от световното население, ще бъдат „асистирано“ заченати до края на века. Наблюденията върху нарастващия брой жени, прибягнали (със или без успех) до тази методика, от една страна, а от друга, върху все по-големия брой родени чрез АР, позволява вече да се направят достатъчно красноречиви изводи относно нейната безопасност. Данните показват, че АР се свързва с повишена честота на сърдечносъдови събития при майките и новородените, което поставя тази група пациенти в категория с повишен риск от дългосрочни инциденти и перипартални усложнения.

Предлаганият обзор прави сравнително задълбочено обобщение на доста от проведените към момента проследявания на жени, подлагани на АР методики, и деца, родени след успешно зачеване. Посочват се най-честите проблеми, както и възможните патогенетични механизми за тях.

Честотата на безплодието е с тенденция да нараства, предвид редица социално-икономически и екологични особености в съвременното общество. АР може да се окаже единствена опция за много двойки да сбъднат мечтата си да имат дете. Важно е при тези обстоятелства да е ясно какви са положителните страни и кои са рисковете, за да може в резултат на напредъка в медицината последните да се сведат до минимум.

Ключови думи: гестационна хипертония, инвитро процедури, хормонална стимулация

ABSTRACT

Assisted reproduction (AR) is becoming more widespread, with frequency increasing since the introduction of the methodology in the early 1980s, varying between 2% and 8% of births depending on the country. According to a comprehensive study by the International Monitoring Committee on Assisted Reproductive Technologies, between 9.8 and 13 million babies worldwide were born via AR between 1978 and 2018, and over 150 million children, or 1.4% of the world's population, will be „assisted“ conceived by the end of the century. Observations based on the growing number of women who resorted (with or without success) to this method, on the one hand, and, on the other, on the increasing number of births through AR, allow us to draw sufficiently eloquent conclusions about its safety. Data show that AR is associated with an increased incidence of cardiovascular events in mothers and newborns, which places this group of patients in a category with increased risk of long-term incidents and peripartum complications.

The presented review provides a relatively in-depth summary of many of the currently conducted follow-up studies of women undergoing AR methods and children born after successful conception. The most common problems are indicated, as well as the possible pathogenetic mechanisms for them.

Infertility incidence is increasing due to socio-economic and environmental factors in modern society. AR may be the only option for many couples to fulfill their dream of having a child. It is important in these circumstances to be clear about the positive aspects and the risks, so that as a result of advances in medicine, the latter can be minimized.

Keywords: gestational hypertension, in vitro procedures, hormonal stimulation

ВЪВЕДЕНИЕ

Асистираната репродукция (АР) навлиза все по-широко, като честотата на прилагането ѝ нараства постоянно от въвеждането на методиката в началото на 80-те години на миналия век (Abramowitz, 2014). Според Изпълнителната агенция „Медицински надзор“ в България през последните години процедурите по АР надхвърлят 13 000 случая годишно. По данни на Националния статистически институт за 2024 г. броят на ражданията е 53 727, което показва относително висок дял на случаите на раждане след този вид интервенции в Република България.

Данни от международни проучвания показват, че АР се свързва с повишена честота на сърдечно-съдови събития при майките (гестационна хипертония, артериална хипертония в периода след нея, тромботични съдови инциденти) и новородените, което поставя тази група пациенти в категория с повишен риск от дългосрочни инциденти и перипартални усложнения (Luke и съавт., 2020).

Асистираната репродукция (АР) е популярна интервенция в репродуктивната медицина, като тези процедури представляват от 2% до 8% от ражданията в зависимост от страната (ESHRE). Независимо от това че повечето новородени след АР са здрави, тези техники не са 100% безопасни: нараства броят на данните за повишена честота на заболяемост

при майките, от една страна, а от друга - за преждевременно раждане, ниско тегло при раждане и аномалии на родените след АР (Giorgione и съавт., 2018; Mani и съавт., 2019).

Нарастването на честотата на АР в България през последните години е резултат от подобрената реимбурсация от НЗОК, създаването на специални центрове (с целево финансиране), увеличаването на средната възраст на родилките, както и повишената честота на стерилитет при млади двойки с комплексна етиология (Вакова и съавт., 2018). Процедурите по АР чрез трансфер на замразен ембрион или донорски ооцит са сред най-използваните методи. При тях, посредством приложение на естрадиол и прогестерон, се стимулира ендометриумът, като към момента на настъпване на бременността липсва образувано жълто тяло (corpus luteum) (Conrad и Baker, 2013). Според данни от проведени проучвания именно липсата на жълто тяло при настъпване на бременността се свързва с намалена адаптация на сърдечносъдовата система на бременната жена в ранните гестационни срокове и с повишен риск от хипертония - било то гестационна или новопоявила се артериална хипертония (von Versen-Höynck и съавт, 2019). Към момента съществуват противоречиви данни дали повишената честота на хипертония при бременни след АР се дължи на прилаганата медикаментозна стимулация, или е свързана с причи-

Total number and incidence per 10,000 person-years of diabetes, hypertension, coronary heart disease, and stroke in women who underwent in vitro fertilization (IVF) and healthy controls during 1990–2008.						
Condition	IVF women			Control women		
	n = 23,498	Incidence per 10,000 person-years	95% CI	n = 116,960	Incidence per 10,000 person-years	95% CI
Diabetes	201	9.95	8.65–11.4	1,111	11.1	10.47–11.77
Hypertension	520	2.58	2.36–2.80	2,129	2.13	2.04–2.22
Coronary heart disease	23	1.14	0.74–1.68	185	1.85	1.60–2.13
Stroke	79	3.91	3.12–4.85	319	3.19	2.85–3.55
Total	823	4.08	3.80–4.36	3,744	3.74	3.62–3.86

Westerlund. IVF and hypertension incidence. Fertil Steril 2014.

Фиг. 1. Брой събития на 10 000 човекогодини от захарен диабет, хипертония, коронарна болест и мозъчен инсулт при жени след асистирана репродукция в сравнение със здрави контроли за периода 1990–2008 г. (Westerlund и съавт., 2014)

ната за стерилитета, възрастта на жената и придружаващата патология (Kondapalli и Perales-Puchalt, 2013).

В кохортно проучване в Швеция от 1990–2008 г. се проследяват над 28 000 жени след АР за период средно 8,6 години и се сравняват с контролна група жени с естествено настъпило забременяване (фиг. 1) (Westerlund и съавт., 2014).

Резултатите установяват повишен риск от развитие на хипертония и исхемичен мозъчен инсулт в групата след АР в сравнение с контролната група. Това показва, че този вид процедури поставя жените в риск както от гестационна хипертония, така и от хипертония и мозъчносъдови инциденти в периода след раждането. Поради това тази група жени трябва да бъде мониторирана регулярно с цел ранно откриване на неблагоприятни събития.

По отношение на стойностите на артериалното налягане сред забременелите в резултат на АР се оформят две рискови групи. Едната включва жени с риск от развитие на гестационна хипертония, която може да ескалира в преекламписия. Другата група е с повишен сърдечносъдов риск и склонност към развитие на артериална хипертония и съдова патология, които могат да персистират и след постпарталния период. В основата на тези две групи обикновено стои различна патофизиология (Luke и съавт., 2020).

Данни от голямо ретроспективно популационно базирано проучване при 1357 жени с АР и 5190 контроли изследват връзката между изявата на преекламписия и процедури като втрематочна инсеминация, инвитро фертилизация (IVF) и овариална индукция (Chen и съавт., 2009). Резултатите показват категорично, че след IVF се наблюдава повишен риск от преекламписия, докато такава връзка не се установява при жените, подложени на инсеминация и овариална стимулация. Като възможна причина за тази разлика може да се предположи, че между групата с IVF и тези с инсеминация и овариална индукция съществуват различни подлежащи причини за стерилитет. От друга страна, се наблюдава вариация в риска от гестационна хипертония и преекламписия в групата с IVF, в зависимост от това дали се касае за трансфер на замразен собствен или донорски ембрион, или за оплождане на собствена яйцеклетка, последвано от трансфер без замразяване на материала. Това изследване установява категорично по-висок риск от гестационна хипертония и преекламписия във всички групи, с изключение на тези със собствени незамразени яйцеклетки (Luke и съавт., 2020). Като причина за вариацията в риска се изтъкват разлики в средната възраст и придружава-

щата патология при различните подгрупи родилки. Тези факти повдигат редица въпроси относно патофизиологичните промени в организма на жената, подложена на хормонална стимулация по време на АР.

Освен преекламписия в групата с IVF се наблюдава повишен риск от венозна или артериална тромбоза в резултат на прилаганата контролирана овариална стимулация с полови хормони. Причините за тези потенциално опасни усложнения включват промени в коагулационната система на третираната жена, хемоконцентрация и повишени нива на провъзпалителни фактори. Това изисква стриктно проследяване и при необходимост включване на нискодозова антикоагулантна профилактика (Niazi и Dumanski, 2023).

Усложненията, свързани с АР, могат да се разделят най-общо на ранни, усложнения по време на самата бременност и такива, които настъпват години след раждането и повлияват дългосрочната прогноза при тези пациентки (Voese и съавт., 2017).

Няколко полови хормона, ключови за протичането на контролираната овариална стимулация, имат директна роля в модулирането на сърдечносъдовата функция. Ендогенният естроген упражнява многопосочен ефект върху съдовата хомеостаза, включително индуциране на вазодилатация и понижаване на артериалното налягане, предимно посредством стимулиране на ендотелната синтеза на азотен оксид и потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) (фиг. 2) (Knowlton и Lee, 2012).

Естрогеновата сигнализация играе съществена роля и в регулацията на липидния метаболизъм, като допринася за поддържането на благоприятен липиден профил, както и в потискането на възпалителни процеси, което осигурява протекция срещу развитието на атеросклеротична сърдечносъдова болест. Смята се, че рязкото намаляване на ендогенния естроген в постменопаузалния период е основен фактор за нарастването на сърдечносъдовия риск при тази популация (Santoro и Randolph, 2011). За разлика от ендогенния ролята на екзогенния естроген върху сърдечносъдовото здраве не е напълно изяснена. Оралните форми на екзогенен естроген, включително хормоналната контрацепция и хормонозаместителната терапия, са свързани с повишен сърдечносъдов риск, въпреки че ефектите на неоралните форми остават по-слабо проучени (Kalenga и съавт., 2023). При поява на нежелана лекарствена реакция от такъв медикамент медицинския специалист, който я е установил, е желателно да я докладва



Фиг. 2. Положителен ефект на ендогенния естроген при естествено оплождане

на регулаторния орган, използвайки системата за спонтанно съобщаване на НЛР (Stoynova и съавт., 2013).

Гонадотропният хормон FSH (фоликулостимулиращ хормон) също е независимо свързан със сърдечносъдовите заболявания при жените. Макар менопаузата да е добре установен рисков фактор за повишен сърдечносъдов риск - най-вероятно отчасти поради намалените нива на естроген, нарастващ брой данни сочат, че повишените нива на FSH също могат самостоятелно да допринасят за менопаузално свързания сърдечносъдов риск. Високите стойности на FSH се асоциират и с неблагоприятни промени в липидния профил, което води до повишаване на 10-годишния риск от неблагоприятни атеросклеротични събития (Wang и съавт., 2017). Има данни, че FSH-рецептори са открити в съдовия ендотел, което предполага, че този хормон участва директно в ендотелната функция и развитието на атеросклерозата (Zhu и съавт., 2018).

В процеса на АР се използват редица полови хормони на различните етапи на процеса от добиване на зряла яйцеклетка до успешното износване и раждането на здраво дете. Едно от най-честите ранни усложнения на контролираната овариална стимулация е синдромът на овариална хиперстимулация (OHSS), който се характеризира с екстремно уголемяване на яйчниците, повишен съдов пермеабилитет с преминаване на течности от съдовото русло в междуклетъчното пространство, последвано от хемоконцентрация (Binde и съавт., 2007). Честотата

на умерената до тежка OHSS варира от 1 до 5% от случаите на АР, като може да достигне до 20% при високорисковите пациенти, особено при тези с известен синдром на поликистозни яйчници (Palomba и Caserta, 2023). Също така при жени, подложени на АР, развили синдрома на OHSS, се установяват повишени нива на ренин и алдостерон, което води до активиране на РААС и се последва от вазоконстрикция, повишен вътресъдов обем и активиране на възпалението (Conrad и съавт., 2019). Артериалната и венозната тромбоза са чести усложнения при синдрома на OHSS, като най-вероятният патофизиологичен механизъм включва хемоконцентрация, възпаление, хиперкоагулабилност, както и високите нива на естроген, характерни за състоянието (Stoev и съавт., 2019). При жени, подложени на АР, усложнени с OHSS, рискът от тромботични инциденти е до 100 пъти по-висок в сравнение с бременни жени, заченали спонтанно (Sennström и съавт., 2017).

Усложненията, свързани с АР, които се регистрират по време на самата бременност, са най-вече свързани с хипертензивните състояния (Bajrai и съавт., 2023). Рискът от развитие на гестационна хипертония и прееклампсия е значимо повишен при тези жени (Rossberg и съавт., 2016). Редица проведени изследвания потвърждават нарастване на честотата на хипертензивни разстройства на бременността при жени, заченали чрез АР. Най-новите данни, включително метаанализ от 2021 г., обхващащ 85 проучвания, демонстрират статистически значимо увеличение на риска от хипертония при бременности след АР в сравнение със спонтанно настъпилите, като тази тенденция се наблюдава както при многоплодните, така и при едноплодните гестации (Almasi-Hashiani и съавт., 2019). Други усложнения, които могат да се споменат, са повишена честота на спонтанни аборти, гестационен захарен диабет и плацентарни аномалии, за които също има данни, че имат връзка с повишен сърдечносъдов риск (Yu и съавт., 2022).

Дългосрочните ефекти на АР върху сърдечносъдовата (СС) система обаче остават неясни, като наличните данни в литературата са все още недостатъчни. Резултатите от голямо популационно базирано кохортно проучване при над 240 000 жени показват повишен дългосрочен СС риск при жените, подложени на АР, в сравнение с тези със спонтанно забременяване (Westerlund и съавт., 2014). От друга страна, изследване при над 115 000 жени не установява връзка между АР и изява на артериална хипертония в по-късен етап от живота (Farland и съавт., 2015).

Едно интересно проучване проследява връзката между неуспешния изход на АР и риска от последващ СС инцидент. Проследени са над 28 000 жени, преминали през средно 3 (1–5) АР процедури, като успешна бременност и раждане са наблюдавани в 32,9%. Сред останалите 67,1% е отчетен годишен процент на СС събития с 19% по-висок в сравнение с групата с успешен АР завършек (Udell и съавт., 2017). Повишеният риск е за сметка на изява на сърдечна недостатъчност и инсулт. Тези наблюдения дават основание за спекулации, че принципната предразположеност на пациентките към сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) има отношение и към самото безплодие. В известна степен това се подкрепя от най-често срещания и добре изучен синдром, свързан с безплодие и вродени сърдечни заболявания - синдрома на Търнър (Folsom и Fuqua, 2015). Възможно е и стратегиите за узряване на ооцитите преди *in vitro* оплождането да имат сериозни последици за индивиди със ССЗ, тъй като те често водят до супрафизиологични нива на циркулиращ естроген и драматични промени в нивата на течностите. Ситуацията се усложнява допълнително от факта, че жените със стерилитет, които се подлагат на АР, често имат повишен СС рисков профил, чиито вредни ефекти могат да се засилят след провеждане на хормоналната стимулация. Обичайно това са жени в по-напреднала възраст, с наднормено тегло или с предшестваща фармакотерапия за ССЗ (Senapati, 2018).

Според обширно проучване на Международния комитет за мониторинг на асистиран репродуктивни технологии (ICMART) между 9,8 и 13 милиона бебета в света са родени чрез АР между 1978 г. и 2018 г. (Adamson и съавт., 2025), а над 150 милиона деца, или 1,4% от световното население, ще бъдат заченати с АР до края на века (Faddy и съавт., 2018).

Оказва се обаче, че раждането на живо дете не е краят на притесненията за родителите. В литературата има нарастващ брой данни, че родените в резултат на АР деца представляват рисков контингент за конкретни заболявания, сред които сърдечно-съдови и метаболитни (Auger и съавт., 2024; Guo и съавт., 2017).

Известна е т. нар. Теория за развитие на здравето и болестите на Barker, според която промените в микросредата на зачеването както по време на вътрематочния, така и по време на постнаталния период могат да доведат до дългосрочни увреждания, особено под формата на сърдечно-съдови и метаболитни заболявания (Romundstad и съавт., 2008; Hansen и съавт., 2013). Има и наблюдения, показващи как

излагане на ооцитите на неблагоприятна околна среда през предгестационния период има трайни ефекти върху потомството (Pinborg и съавт., 2013), което подсказва, че и АР крие рискове в този аспект.

АР включва редица процедури, които могат да увредят гаметите или ембриона. Така напр. „получаването“ на яйцеклетките от яйчниците или на сперматозоидите се осъществява в условия, различаващи се от естествените, независимо от напредъка на технологиите. АР включва допълнителни, несвойствени за спонтанното оплождане процедури: суперовулация (Gao и съавт., 2014), криоконсервация (Johansson и съавт., 2005; Kaijser и съавт., 2008), излагане на различни видове светлина (De Jong и съавт., 2012), колебания в рН и температурата (Bay и съавт., 2014; Xu и съавт., 2014), промени в налягането на кислорода (Seggers и съавт., 2013), хранителни среди, които съдържат специфични вещества като Fe^{2+} и Cu^{2+} (Bouillon и съавт., 2016). Освен това тези процедури се извършват в периода на гаметоимпринтирано генно репрограмиране и деметилиране на ембрионални гени (Desmyttere и съавт., 2009a). АР включва и трансфер (вътрематочен или вътрефалопиев) на вече образувания ембрион, в някои случаи се налага вътрецитоплазмено инжектиране на сперматозоида, провеждат се предимплантационни генетични тестове. Тези неизбежни етапи на АР се осъществяват в периоди, критични за развитието на ембриона, пъпната връв и плацентата, и могат да предизвикат механични/биохимични/епигенетични промени в тях (Mani и съавт., 2019; Zegers-Hochschild и съавт., 2017; Argyraiki и съавт., 2019).

В последните години изучаването на епигенетичните промени на генната експресия придобива все по-голямо значение. Оказва се, че минимални модификации на структурата на хроматина (напр. метилиране/деметилиране) променят „достъпността“ на ДНК, респ. генетичната експресия, а оттук и фенотипната изява (Desmyttere и съавт., 2009a). Проучванията също така категорично доказват, че модификациите могат да бъдат повлияни от фактори на околната среда и могат да имат дълготрайни ефекти върху фенотипа на организма (Wennerholm и съавт., 2006). Провеждани са и целенасочени проследявания на връзката и зависимостта между епигенетиката, развитието на сърдечно-съдовата система и възникването на болести (Foix-L'Hélias и съавт., 2014).

Друга линия в патогенезата на повишения риск от заболявания при родените чрез АР е опасността от чрезвичеен оксидативен стрес. Естественото оплождане осигурява оптимална среда - в т.ч. и ан-

тиоксидантна защита на гаметите и ембриона чрез тубарната течност. AP не може да предостави същото ниво на защита, а в същото време са налице редица (вече споменати) рискови фактори - хормонална стимулация за индуциране на суперовулация, криоконсервация, излагане на светлина (за разлика от „тъмната“ естествена среда, изкуствено получените ембриони са изложени на дневна светлина, светлинен микроскоп, флуоресцентно осветяване). Освен това се налагат промени в pH, температурата, налягането на кислорода; наличните в средата йони (Fe^{2+} и Cu^{2+}) също се явяват стимули за образуване на реактивни продукти на кислорода (ROS). ROS могат да повлияят множество клетъчни процеси, в т.ч. и да предизвикат епигенетични модификации в ембриона в резултат на ДНК хипер-/хипометилиране (Bonduelle и съавт., 2004; Beydoun и съавт., 2010; Beydoun и съавт., 2011).

Теорията за геномния импринтинг обяснява защо децата могат да „приличат“ изключително на единия родител по отношение на дадени характеристики (напр. умения, поведение и т.н.). Съществуват определени „импринтирани“ гени, които се унаследяват от единия родител и те се експресират „с предимство“ пред съответните гени от другия родител. „Разпознаването“ на импринтираните гени е чрез тяхното маркиране под формата на крайно метилиране (Belva и съавт., 2012). В проучвания при мишки, заченати чрез AP, е наблюдавана абнормна експресия на множество гени, свързани със синтеза на РНК, контрола и развитието на сърдечносъдовата система (Scherrer и съавт., 2015). Суперовулацията при възрастни мишки се свързва с повишена вариативност в импринтираните локуси в бластоцистите (Ceelen и съавт., 2008). Абнормният импринтинг в определени локуси участва в патогенезата на CC3 (Desmyttere и съавт., 2009б). Проведено проучване с проследяване на 7-годишни деца, родени след AP, показва, че тенденцията за абнормна експресия се запазва във времето (Gkourogianни и съавт., 2014).

Не са изненадващи следователно резултатите от проведените множество епидемиологични изследвания, показващи, че AP се асоциира с повишен риск от сърдечни и други вродени аномалии (Tararbit и съавт., 2011; Hansen и съавт., 2013; Mani и съавт., 2019). Обобщените данни от над 70 проучвания, обхващащи общо над 110 000 деца, родени след AP, и над 3 500 000 деца, заченати по естествен път, показват 32% повишена честота на вродени аномалии, като проучването в частност на сърдечните нарушения показва повишение с 45% - описани са различни по тежест малформации, засягащи

сърдечните стени, съдовете и клапите (Giorgione и съавт., 2018). Ремоделирането на сърдечните стени често е свързано с дисфункция (Rizzo и съавт., 2020; Vi и съавт., 2022). Наблюдават се различни по клиничната си значимост промени: от лекостепенни септални дефекти, неизискващи намеса, до транспозиция на големите съдове (Wei и съавт., 2024). Сред най-актуалните е проведеното от Sargisian и съавт. проучване, включващо над 7,5 милиона деца от скандинавските държави, в т.ч. и 171 735 деца, заченати след AP - отчетен е 30% по-висок риск от сърдечни дефекти в сравнение с родените след спонтанно зачеване (Sargisian и съавт., 2024).

Сред изследваните показатели при деца, родени след AP, са артериалното кръвно налягане (AKH), въглехидратната обмяна, липидният профил (Belva и съавт., 2007; Ceelen M и съавт., 2008; Scherrer и съавт., 2012; Chen и съавт., 2014). С потенциално клинично значение са резултатите, показващи лека, но статистически значима тенденция за повишено AKH. Проучванията показват, че понижение на AKH дори и с 2 mmHg се асоциира с 6% по-нисък риск от инсулт, 4% по-нисък риск от инфаркт на миокарда и с 3% намаление на общата заболяемост при възрастен индивид (Cook и съавт., 1995; Whelton и съавт., 2002). В същото време проучванията показват, че анамнезата за артериална хипертония при много от възрастните пациенти може да се проследи до детска възраст (Morrison и съавт., 2012). Следователно, макар и минимална, тенденцията към повишено AKH не бива да се подценява, още повече в случаите, в които се съпътства от промяна в съдовата стена и диастолна дисфункция (Valenzuela-Alcaraz и съавт., 2013; Liu и съавт., 2015).

Въпреки тези на пръв поглед красноречиви резултати, допълнителни анализи на получените данни повдигат отново въпроса за връзката между повишената честота на различните аномалии и причината за инфертилитета в двойката. Така напр. не е отчетена асоциация между интрацитоплазматичното инжектиране на сперматозоиди, при което се налага допълнителна манипулация на гаметите, и честотата/тежестта на наблюдаваните аномалии. Затова авторите търсят (и откриват) асоциация с други фактори, като сърдечни пороци и по-напреднала възраст на майката, прегестационен диабет, тютюнопушене, наднормено тегло, дори образованието и броя на ражданията (Sargisian и съавт., 2024).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В наши дни стерилитетът засяга голяма група двойки, което налага все по-широкото навлизане на

методите за АР. Тези методи се базират на хормонална стимулация в няколко етапа, което провокира редица промени в организма на жената, както и в използваните гамет, респ. в ембриона. Някои от тези промени се свързват с повишен риск от сърдечносъдови заболявания на майката (гестационна хипертония, артериална хипертония в дългосрочен план, както и съдови тромботични инциденти) и на роденото дете (сърдечни малформации, повишено артериално налягане).

От друга страна, асистираната репродукция дава шанс на хиляди двойки в България да се сдобият с дългоочаквана рожба, което налага провеждането на допълнителни проучвания с цел подобряване на профилактиката и прогнозата при тези групи пациенти.

ЛИТЕРАТУРА

- Abramowitz J. Turning back the ticking clock: The effect of increased affordability of assisted reproductive technology on women's marriage timing. *Journal of Population Economics* 2014; 27:603-633.
- Adamson G D, Creighton P, de Mouzon J, Zegers-Hochschild F, Dyer S, Chambers G M. How many infants have been born with the help of assisted reproductive technology? *Fertility and Sterility* 2025; 124(1) 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.02.009>.
- Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19:149.
- Argyaki M, Damdimopoulou P, Chatzimeletiou K, Grimbizis G, Tarlatzis B, Syrrou M, et al. In-utero stress and mode of conception: impact on regulation of imprinted genes, fetal development and future health. *Hum. Reprod Update* 2019; 25:777-801. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz025>.
- Bajpai D, Popa C, Verma P. Evaluation and management of hypertensive disorders of pregnancy. *Kidney* 360 2023; 4: 1512-1525.
- Bakova D, Mihaylova A, Semerdjieva M, et al. Study of the attitude of Bulgarian society towards surrogacy. *Biomedical Research - India* 2018; 29:3835-3841.
- Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Is subfertility or fertility treatment associated with long-term growth in the offspring? A cohort study. *Fertil. Steril.* 2014; 102:1117-1123.
- Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born R32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum. Reprod.* 2007; 22:506-515.
- Belva F, Roelants M, De Schepper J, Roseboom TJ, Bonduelle M, Devroey P, et al. Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum. Reprod.* 2012; 27: 3100-3108.
- Beydoun HA, Sicignano N, Beydoun MA, Bocca S, Stadtmayer L, Oehninger S. Pubertal development of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil. Steril.* 2011; 95:528-533.
- Beydoun HA, Sicignano N, Beydoun MA, Matson DO, Bocca S, Stadtmayer L, et al. A cross-sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil. Steril.* 2010; 94:2043-2049.
- Bi W, Xiao Y, Wang X, Cui L, Song G, Yang Z, et al. The association between assisted reproductive technology and cardiac remodeling in fetuses and early infants: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2022; 20(1):104. doi: 10.1186/s12916-022-02303-6.
- Binder H, Dittrich R, Einhaus F. Update on ovarian hyperstimulation syndrome: part 1—incidence and pathogenesis. *Int. J. Fertil Womens Med.* 2007; 52:11-26.
- Boese AC, Kim SC, Yin KJ. Sex differences in vascular physiology and pathophysiology: estrogen and androgen signaling in health and disease. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 313:H524-H545.
- Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB, Collaborative Study Group B. Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Reprod. Biomed. Online* 2004; 9:91-101.
- Bouillon C, Leandri R, Desch L, Ernst A, Bruno C, Cerf C, et al. Does embryo culture medium influence the health and development of children born after in vitro fertilization? *PLoS One* 2016; 11:e0150857.
- Coelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Dele-marre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 1682-1688.
- Chen M, Wu L, Zhao J, Wu F, Davies MJ, Wittert GA, et al. Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF. *Diabetes* 2014; 63: 3189-3198.
- Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2009; 28:1-12.
- Conrad KP, Baker VL. Corpus luteal contribution to maternal pregnancy physiology and outcomes in assisted reproductive technologies. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2013; 304:R69-R72.
- Conrad KP, Graham GM, Chi YY. Potential influence of the corpus luteum on circulating reproductive and volume regulatory hormones, angiogenic and immunoregulatory factors in pregnant women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019; 317:E677-E685.
- Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155:701-709.
- De Jong F, Monuteaux MC, Van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012; 59:226-234.
- Desmyttere S, Bonduelle M, Nekkebroeck J, Roelants M, Liebaers I, De Schepper J. Growth and health outcome of 102 2-year-old children conceived after preimplantation genetic diagnosis or screening. *Early Hum. Dev.* 2009a; 85:755-759.
- Desmyttere S, De Schepper J, Nekkebroeck J, De Vos A, De Rycke M, Staessen C, et al. Two-year auxological and medical outcome of singletons born after embryo biopsy applied in preimplantation genetic diagnosis or preimplantation genetic screening. *Hum. Reprod.* 2009b; 24:470-476.
- European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Smeenk J, Wyns C, De Geyter C, Kupka M, Bergh C, et al.

- ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE†. *Hum Reprod* 2023; 38:2321–2338. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead197>.
27. Faddy MJ, Gosden MD, Gosden RG. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth. *Reprod. Biomed. Online* 2018; 36(4):455–458. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.01.006.
 28. Farland LV, Grodstein F, Srouji SS, et al. Infertility, fertility treatment, and risk of hypertension. *Fertility and Sterility* 2015; 104:391–397.
 29. Foix-L'Heliass L, Grynberg M, Ducot B, Frydman N, Kerbrat V, Bouyer J, et al. Growth development of French children born after in vitro maturation. *PLoS One* 2014; 9:e89713.
 30. Folsom LJ, Fuqua JS. Reproductive issues in women with Turner syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2015; 44:723–737.
 31. Gao Q, Pan HT, Lin XH, Zhang JY, Jiang Y, Tian S, et al. Altered protein expression profiles in umbilical veins: insights into vascular dysfunctions of the children born after in vitro fertilization. *Biol. Reprod.* 2014; 91:71.
 32. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51:33–42. <https://doi.org/10.1002/uog.18932>.
 33. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51:33–42. <https://doi.org/10.1002/uog.18932>.
 34. Gkourogianni A, Kosteria I, Telonis AG, Margeli A, Mantzou E, Konsta M, et al. Plasma metabolomic profiling suggests early indications for predisposition to latent insulin resistance in children conceived by ICSI. *PLoS One* 2014; 9:e94001.
 35. Guo X-Y, Liu X-M, Jin L, Wang T-T, Ullah K, Sheng J-Z, Huang H-F. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2017; 107(3):612–631.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.007>.
 36. Hansen M, Kurinczuk J, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2013; 19: 330–353. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt006>.
 37. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 2005; 112:3430–3436.
 38. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: Disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008; 117:405–410.
 39. Kalenga CZ, Metcalfe A, Robert M. Association between the route of administration and formulation of estrogen therapy and hypertension risk in postmenopausal women: a prospective population-based study. *Hypertension* 2023; 80:1463–1473.
 40. Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol. Ther.* 2012; 135:54–70.
 41. Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birthweight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertility and Sterility* 2013; 99:303–310.
 42. Liu H, Zhang Y, Gu HT, Feng QL, Liu JY, Zhou J, et al. Association between assisted reproductive technology and cardiac alteration at age 5 years. *JAMA Pediatr.* 2015; 169:603–605.
 43. Luke B, Brown MB, Eisenberg ML, Callan C, Botting BJ, Pacey A, Sutcliffe AG, Baker VL. In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020; 222:350.e1–350.e13.
 44. Mani S, Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Epigenetic changes and assisted reproductive technologies. *Epigenetics* 2019; 15:12–25. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1646572>.
 45. Morrison JA, Glueck CJ, Wang P. Childhood risk factors predict cardiovascular disease, impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, and high blood pressure 26 years later at a mean age of 38 years: the Princeton-lipid research clinics follow-up study. *Metabolism* 2012; 61:531–541.
 46. Auger N, Healy-Profits J, Wei S Q. Assisted reproductive technology and heart defects: what's real and what's not? *European Heart Journal* 2024; 45:4859–4861 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae549>.
 47. Niazi E, Dumanski SM. Change of HeART: Cardiovascular implications of assisted reproductive technology. *CJC Open* 2023; 6:142–152.
 48. Palomba S, Caserta D. Ovarian hyperstimulation syndrome. In: Guglielmino A, Lagana AS, eds. *Management of Infertility*. Philadelphia: Elsevier; 2023:223–239.
 49. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomäki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2013; 19:87–104.
 50. Rizzo G, Pietrolucci ME, Mappa I, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsariya A, et al. Fetal cardiac remodeling is affected by the type of embryo transfer in pregnancies conceived by in vitro fertilization: a prospective cohort study. *Fetal Diagn. Ther.* 2020; 47(10):772–778. doi: 10.1159/000508987.
 51. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Duering V, Skjærven R, Gunnell D, et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 2008; 372:737–743.
 52. Rossberg N, Stangl K, Stangl V. Pregnancy and cardiovascular risk: a review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 23:1953–1961.
 53. Santoro N, Randolph JF. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol. Clin. North Am.* 2011; 38:455–466.
 54. Sargisian N, Petzold M, Furenäs E, Gissler M, Spangemose AL, Laugesgaard SM, et al. Congenital heart defects in children born after assisted reproductive technology: a CoNARTaS study. *Eur. Heart. J.* 2024; 45:4840–4858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae572>.
 55. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, Sartori C, Rimoldi SF. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur. Heart. J.* 2015; 36:1583–1589.
 56. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125:1890–1896.
 57. Seggers J, Haadsma ML, Bastide-Van Gemert SL, Heineman MJ, Kok JH, Middelburg KJ, et al. Blood pressure and

- anthropometrics of 4-y-old children born after preimplantation genetic screening: Follow-up of a unique, moderately sized, randomized controlled trial. *Pediatr. Res* 2013; 74:606–614.
58. Senapati S. Infertility: a marker of future health risk in women? *Fertil. Steril.* 2018; 110:783–789
59. Sennström M, Rova K, Hellgren M. Thromboembolism and in vitro fertilization—a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96:1045–1052.
60. Stoev S, Getov I, Timeva T, Naseva E, Lebanova H, Petkova B. Study of clinical experience with different approaches to controlled ovarian hyperstimulation: a focus on safety and efficacy. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2019; 28(1):33–37. doi: 10.1136/ejpharm-2019-001870.
61. Stoyanova V, Getov I, Naseva E, Lebanova H, Grigorov E. Physicians' knowledge and attitude towards adverse event reporting system and result to intervention--randomized nested trial among Bulgarian physicians. *Medicinski Glasnik.* 2013;10(2): 365-72.
62. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, De Vigan C, Lelong N, Goffinet F, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur. Heart J.* 2011; 32:500–508. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq440>.
63. Udell JA, Lu H, Redelmeier DA. Failure of fertility therapy and subsequent adverse cardiovascular events. *Canadian Medical Association Journal* 2017; 189:E391-E397.
64. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijnsens B, Cruz-Lemini M, Creus M, Sitges M, et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation* 2013; 128:1442–1450.
65. von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi YY, Chiu KH, Liu J, Lingis M, Williams SR, Rhoton-Vlasak A, Nichols WW, Fleischmann RR, Zhang W, Winn VD, Segal MS, Conrad KP, Baker VL. Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum. *Hypertension* 2019; 73:640-649.
66. Wang N, Shao H, Chen Y. Follicle-stimulating hormone, its association with cardiometabolic risk factors, and 10-year risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6:e005918.
67. Wei SQ, Paradis G, Ayoub A, Lewin A, Auger N. Assisted reproductive technology and cardiovascular outcomes in parents and offspring. *Can. J. Cardiol.* 2024; 40:130–137. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.09.013>.
68. Wennerholm UB, Bonduelle M, Sutcliffe A, Bergh C, Niklasson A, Tarlatzis B, et al. Paternal sperm concentration and growth and cognitive development in children born with a gestational age more than 32 weeks after assisted reproductive therapy. *Hum. Reprod.* 2006; 21:1514–1520.
69. Westerlund E, Brandt L, Hovatta O, Wallén H, Ekblom A, Henriksson P. Incidence of hypertension, stroke, coronary heart disease, and diabetes in women who have delivered after in vitro fertilization: a population-based cohort study from Sweden. *Fertility and Sterility* 2014; 102:1096-1102.
70. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288:1882–1888.
71. Xu GF, Zhang JY, Pan HT, Tian S, Liu ME, Yu TT, et al. Cardiovascular dysfunction in offspring of ovarian-hyperstimulated women and effects of estradiol and progesterone: a retrospective cohort study and proteomics analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99:E2494–503.
72. Yu Y, Soohoo M, Sørensen HT. Gestational diabetes mellitus and the risks of overall and type-specific cardiovascular diseases: a population- and sibling-matched cohort study. *Diabetes Care* 2022; 45:151–159.
73. Zegers-Hochschild F, Adamson G, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum. Reprod.* 2017; 32: 1786–1801. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>.
74. Zhu D, Li X, Macrae VE. Extragonadal effects of follicle-stimulating hormone on osteoporosis and cardiovascular disease in women during menopausal transition. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29:571–580.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
д-р Мариана Йончева-Михайлова, дм
Военномедицинска академия
ул. „Св. Георги Софийски“ 3
София, 1606
e-mail: m.yoncheva@vma.bg

ORCID: 0009-0003-1263-0675