

**ЗЮЗИКОВА  
ЗИНАИДА СЕРГЕЕВНА**

**ФИЗИЧЕСКОЕ, ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И  
ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ,  
РОЖДЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

3.1.19 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:** **Волеводз Наталья Никитична**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Малиевский Олег Артурович**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО  
Башкирского государственного медицинского  
университета Минздрава России

**Петряйкина Елена Ефимовна**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
факультетской педиатрии педиатрического  
факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.  
Пирогова Минздрава России, директор РДКБ  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное  
учреждение «Национальный медицинский  
исследовательский центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании  
диссертационного совета 21.1.045.01 при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ  
эндокринологии» Минздрава России - [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета, доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день в современном мире насчитывается свыше 5 млн детей, которые рождены в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

По данным Европейского консорциума по ЭКО-мониторингу (EIM ESHRE, 2014) ежегодно во всем мире рождаются около 350 000 детей, зачатие которых происходит при помощи ВРТ. Согласно последним статистическим данным почти 5% рождающихся детей в Дании зачаты методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО); в США - 1,7 %; в Австралии в результате применения данных технологий на свет появляется каждый 25-й ребенок.

С 1995 года в России создан Национальный регистр результатов вспомогательных репродуктивных технологий, согласно которому в 2003 году посредством ВРТ родилось 1830 детей (0,12 % от всех рожденных); в 2011 году - 14 533 детей (0,81% от всех рожденных); в 2014 году – 24 707 (1,27% от всех рожденных); в 2015 году - 30 039 детей (1,5 % от всех рожденных); в 2016 году – 30 770 детей (1,7% от всех рожденных); в 2017 году – 33 748 (2,0 % от всех рожденных); с 2018 года – 37 987 – 36 008 (2,4 % от всех рожденных). В настоящее время в России таких детей уже более 300 000 и имеется тенденция к неуклонному росту.

К настоящему времени проведено немало научно-исследовательских работ, посвященных состоянию здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ. С каждым годом методики проведения ВРТ совершенствуются и становятся менее травматичными как для матери, так и для будущего ребенка. Очевидно, что первые попытки успешного проведения ВРТ были сопряжены с более частыми неблагоприятными акушерскими и перинатальными последствиями. На современном этапе имеется предубеждение, что дети, рожденные при применении ВРТ, имеют в большей степени риск неблагоприятных перинатальных исходов, врожденных аномалий развития, эпигенетических

заболеваний и кардиометаболических нарушений, которые в дальнейшем могут приводить к хронизации заболеваний, в сравнении с детьми, зачатыми естественным путем.

### **Цель исследования**

Изучить закономерности и особенности физического, психосоматического развития, а также особенности эндокринного статуса у детей, рожденных в результате использования ВРТ.

### **Задачи исследования**

1. Оценить антропометрические показатели в неонатальном периоде и в разные возрастные периоды у детей, рожденных в результате использования ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми естественным путем.
2. Провести сравнительный анализ весоростовых параметров детей после проведения ВРТ и после спонтанного наступления беременности с неонатального периода до периода пубертата.
3. Оценить психомоторное развитие детей, рожденных в результате применения ВРТ.
4. Изучить особенности гормонального статуса детей, рожденных с помощью ВРТ.
5. Исследовать показатели углеводного и липидного обмена у детей после использования ВРТ.
6. Оценить частоту встречаемости врожденных пороков развития (ВПР) у детей, рожденных в результате ВРТ

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации была проведена оценка физического развития детей, зачатых при помощи ВРТ, в разные возрастные периоды жизни; сравнительный анализ психомоторного развития; оценка эндокринного статуса, частоты и структуры ВПР. Впервые в Российской Федерации разработана тактика динамического обследования и наблюдения за детьми в возрасте от 0 до 11 лет, зачатыми при помощи ВРТ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработаны практические рекомендации по динамическому обследованию и наблюдению за детьми в возрасте от 0 до 11 лет, рожденными в результате применения ВРТ. Учитывая сложность формирования крупных выборок в связи с ограничением сбора информации о детях, зачатых с использованием ВРТ, данное исследование обуславливает высокую теоретическую и практическую значимость для использования в практическом здравоохранении России.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Дети, рожденные от одноплодной беременности при помощи ВРТ, и дети, зачатые спонтанно, не отличаются по антропометрическим показателям при рождении и до наступления пубертата.
2. Частота задержки психомоторного развития (ПМР) у детей, рожденных с помощью ВРТ, обусловлена отягощенным акушерско-гинекологическим и перинатальным анамнезом.
3. Показатели гормонального статуса были сопоставимы между детьми независимо от метода зачатия.
4. Уровень глюкозы крови натощак, холестерина, триглицеридов, гликированного гемоглобина (HbA1c), индекса инсулинорезистентности (НОМА) были в пределах референсных значений в двух группах.
5. Частота ВПР у детей, рожденных после применения ВРТ, в основном не превышает популяционные значения.
6. Заболевания мочеполовой системы у мальчиков, рожденных при помощи ВРТ, обусловлены низкой массой тела при рождении, возрастом матери на момент зачатия, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Основные результаты исследования по материалам диссертации доложены 03 ноября 2020 года на расширенной конференции Института Детской эндокринологии (академик РАН – Петеркова В.А.) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России совместно с кафедрой «Эндокринологии» (зав. кафедрой – проф. Петунина Н.А.) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Материалы и основные положения диссертации были представлены на национальных и международных специализированных медицинских конгрессах и конференциях: «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика» (Санкт – Петербург, декабрь 2017г.); «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт – Петербург, май 2018г.); XXI конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, февраль 2019г.); European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE, Vena, 2019).

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рецензируемых в базе Scopus (Q4); ВАК РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Список использованной литературы включает 149 источников литературы (из них 18 отечественных и 131 зарубежных). Работа иллюстрирована 19 таблицами и 13 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В соответствии с поставленными задачами исследование включало несколько этапов: анамнестический анализ перинатального периода, в том числе семейный анамнез; оценка психомоторного развития детей, рожденных от одноплодной беременности; исследование гормонального и биохимического профиля детям, рожденным с применением ВРТ и зачатым спонтанно; оценка частоты и структуры врожденных пороков развития (ВПР) детей, рожденных с применением ВРТ; одноцентровое одномоментное наблюдательное контролируемое исследование с подбором участников по принципу «случай – контроль» с целью оценки физического развития.

В исследование включено 105 детей, рожденных при применении ВРТ (группа 1) от одноплодной (группа 1а) и многоплодной беременности (группа 1б), и 117 детей, зачатых естественным путем (группа 2), с момента рождения до наступления пубертата (до 11 лет). Все дети были европеоидной расы. Критериями исключения были дети, у которых началось половое развитие, возраст которых достиг 11 лет и старше.

Обследование детей проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период с 2016 по 2019 гг. Данные истории развития ребенка для детей, рожденных при помощи ВРТ, были собраны с использованием собственной базы данных центра и данных амбулаторных карт формы 112/у.

Группу контроля составили дети, которые проходили плановую диспансеризацию в раннем, дошкольном и школьном возрасте в кабинете «Здорового ребенка» в детских поликлиниках г. Москвы.

Оценка частоты и структуры ВПР проводилась в сравнении с популяционными данными (регистр ВПР РФ) и международными данными (регистр EUROCAT).

### **Клиническое обследование**

Всем детям проводилось общее клиническое обследование с детальным сбором анамнестических данных, измерением роста и массы тела на момент осмотра и ретроспективный сбор антропометрических данных за предшествующие годы жизни.

#### **Оценка физического развития**

Для оценки антропометрических показателей из группы 1 (дети, рожденные в результате применения ВРТ) были отдельно выделены дети, рожденные от одноплодной беременности, и проводился сравнительный анализ с детьми из группы 2 (дети, зачатые естественным путем). Каждая группа была поделена на подгруппы в соответствии с возрастом. Первую подгруппу составили дети до 1 года жизни; вторую – от 1 года до 3 лет; третью – от 3 до 11 лет. Подгруппы были подобраны парно-сопряженным методом и сопоставимы по полу и возрасту ребенка, шкале Апгар, антропометрическим показателям при рождении. Отдельно проводилась оценка антропометрических показателей у детей, рожденных при помощи ВРТ от многоплодной беременности. Оценка антропометрических показателей таким детям проводилась при рождении, в 6 месяцев, в 1 год, в 2 года, в 3 года и в возрасте от 3 до 11 лет.

Основными конечными точками исследования были антропометрические характеристики групп участников исследования: рост, SDS роста, масса тела, SDS массы тела, ИМТ, SDS ИМТ. Рост оценивался при помощи измерения длины тела с помощью электронного ростомера SECA 763 (Германия) с точностью до 0,1 см (норма  $\pm 2$  SD). Масса тела измерялась на весах SECA. ИМТ рассчитывался по формуле  $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / (\text{рост (м)})^2$ . Диагностическим критерием избыточной массы тела считалось значение  $\text{SDS ИМТ} > 1 < 2$ ; диагностическим критерием ожирения –  $\text{SDS ИМТ} \geq 2$ . Коэффициент среднего отклонения (standard deviation score - SDS) роста, массы тела, ИМТ рассчитывался при помощи приложения Aukology. Оценка стадии полового развития проводилась согласно классификации Tanner J.M. (1962).



## **Оценка психомоторного развития**

Для оценки психомоторного развития использовалась шкала КАТ / КЛАМС (от англ. CAT/CLAMS — The Clinical Adaptive Test/ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), разработанная американской академией педиатрии как унифицированное и скрининговое тестирование. Данная методика позволяет отдельно оценить развитие макромоторики, формирование навыков решения наглядных (КАТ) и речевых задач (КЛАМС). У доношенных детей тестирование проводилось с учетом возраста развития, который отражает уровень функциональной зрелости ребенка. Сопоставляя возраст развития ребенка с фактическим возрастом, высчитывался коэффициент развития, который равен отношению возраста развития к фактическому возрасту и умноженному на 100. Коэффициент развития высчитывался отдельно по 3 описанным выше параметрам. При их совпадении и соответствии фактическому возрасту (коэффициент развития при этом больше 75) — развитие ребенка расценивалось как удовлетворительное. Если коэффициент развития был равен или менее 75 — определялось отставание развития, а при различных показателях в 3 системах — диссоциация развития. Для оценки коэффициента развития у недоношенных детей учитывалась поправка на скорректированный возраст (разница между фактическим возрастом в неделях и недостающими до доношенного срока неделями гестации).

## **Лабораторное обследование**

### **Гормональные исследования**

Забор венозной крови проводился утром натощак, не менее чем через 8 часов после последнего приема пищи. Исследование гормонального профиля включало определение уровня ИФР-1, ТТГ, Т4 свободного, инсулина (ИРИ), кортизола. Количественное определение ИФР-1 в сыворотке крови проводилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON (DiaSorin, Италия/Германия). Дополнительно проводился анализ показателей SDS ИФР-1. Расчет SDS ИФР-1 проводился по формуле:  $SDS = (\text{фактический показатель} - \text{средний показатель для данного}$

возраста) / стандартное отклонение для данного возраста. Лабораторные исследования уровня ТТГ и Т4 свободного были выполнены на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT i2000sr (ABBOTT); показатели кортизола определены электрохемилюминесцентным методом, Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария). Диагноз субклинический гипотиреоз ставился при повышении уровня ТТГ при нормальных значениях тиреоидных гормонов согласно возрастным показателям. Определение уровня инсулина (ИРИ) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). Индекс инсулинорезистентности (НОМА) рассчитывался по формуле: глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л) x инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Патологическая инсулинорезистентность определялась при значении НОМА более 3,2.

### **Биохимическое исследование крови**

Биохимическое исследование крови (глюкоза крови натощак, триглицериды, общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) было выполнено с использованием стандартных наборов на анализаторе Architect 8000 (Abbott Diagnostics, США). Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе BioRad D-10 (BioRad Laboratories, США) с использованием набора того же производителя по стандартной методике. Референсные интервалы для показателей сыворотки крови: глюкоза натощак – 3,1-6,1 ммоль/л; HbA1c < 6,0%. Дислипидемией считалось повышение ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л, повышение ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л, снижение ЛПВП  $\leq 1,1$  ммоль/л. Данное определение было выбрано исходя из рекомендаций консенсуса ISPAD по клинической практике.

### **Методы статистического анализа**

Статистическая обработка данных проводилась при помощи прикладных программ Microsoft Excel и StatSoft Statistica 10.0 (США). Для непараметрических количественных признаков рассчитана медиана 25-й и 75-й перцентили (Me [25%; 75%]). Для сравнения двух независимых выборок по

количественным признакам использовался U-критерий Манна-Уитни. Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений, расчет проводился с использованием критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Анализ корреляционной связи между количественными переменными осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Расчет относительного риска (ОР) различных факторов проводился с определением 95% - ого доверительного интервала (ОР, 95% ДИ). Критический уровень значимости различий принимался равным 0,05.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Анамнестический анализ детей, рожденных с помощью ВРТ**

Анализ анамнестических данных биологических родителей и детей, участвующих в исследовании, включал 222 ребенка, из которых - 105 детей, рожденных с помощью ВРТ (группа 1), и 117 детей, рожденных в результате естественного (спонтанного) зачатия (группа 2). В исследование были включены дети в возрасте от 1-го дня жизни до периода пубертата. При анализе биологических родителей детей мужской фактор бесплодия был установлен в 7,6% случаев; женский – в 10,5% случаев; бесплодие неуточненного генеза выявлялось – в 81,9% случаев.

Анализ анамнестических данных показал, что среди детей, рожденных в результате применения ВРТ, 61 (58,1%) ребенок был рожден от одноплодной беременности (группа 1а) и 44 (41,9%) ребенка – от многоплодной беременности (группа 1б). В группе 2 - все дети (n=117) были рождены от одноплодной беременности, наступившей спонтанно. При сравнении возраста родителей на период зачатия было выявлено, что родители новорожденных детей, рожденных с применением ВРТ, были старше по возрасту (средний возраст матерей  $33,4 \pm 1,6$  и  $27,2 \pm 1,3$  лет,  $p=0,003$ ; отцов  $35,5 \pm 2,2$  и  $28,7 \pm 1,4$  лет, соответственно,  $p=0,016$ ). Для исключения влияния фактора многоплодности сравнение состояния здоровья детей проводилось между детьми группы 1 от одноплодной беременности (группа 1а) и группы 2. В 1а группе 63,9%

беременностей протекало на фоне отягощенного акушерско-гинекологического, эндокринного и соматического анамнеза. Так, в 30,8% выявлялись эндокринные заболевания (10,25% гипотиреоз, 10,25% гестационный сахарный диабет, 7,7% избыточная масса тела, 2,6% ожирение); в 12,85% случаев - заболевания крови (анемия, тромбоцитопения, гиперфибриногенемия); в 7,7% - сердечно-сосудистые заболевания; в 12,85% - соматическая и гинекологическая патология (в виде обострения хронических заболеваний). У 10,25% женщин течение беременности осложнялось токсикозом; в 5,1% случаев беременность протекала на фоне маловодия; а у 20,5% женщин выявлялся гестоз. Анализируя анамнестические показатели родителей, зачавших детей естественным путем, только 8,7% беременностей наступило на фоне эндокринной патологии в анамнезе (гипотиреоз); в 69,6% случаев - на фоне гинекологической патологии; а отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у родителей детей группы 2 в 3,2 раза реже встречался по сравнению с детьми группы 1а (ОР 3,2; 95% ДИ 2,15-4,91). При этом лишь 8,7% беременностей протекало на фоне токсикоза; 13,0% - на фоне гестоза. В целом же в группе 2 только 19,7% беременностей протекало патологически. Средний гестационный возраст в группе 1а составил –  $38,1 \pm 1,7$  недель; в группе 2 –  $39,0 \pm 1,4$  недель ( $p=0,02$ ). Дети из группы 1а статистически чаще рождались путем кесарева сечения по сравнению с детьми группы 2 (68,9% и 28,2% соответственно,  $p<0,001$ , ОР 2,4; 95% ДИ 1,7-3,4); а так же дети из группы 1а статистически чаще рождались меньшего гестационного возраста, чем дети из группы 2,  $p=0,02$  (табл.1). В ходе проведения исследования в случае применения ВРТ дети рождались недоношенными при одноплодной беременности статистически чаще, чем при одноплодной спонтанной беременности (18,0% и 7,7% соответственно,  $p=0,039$ ; ОР 2,3; 95% ДИ 1,02-5,35). 10 (16,4%) детей из группы 1а длительно находились на втором этапе выхаживания (табл.1).

Таблица 1.

**Характеристика исследуемых групп**

	<b>Группа 1а (n=61)</b>	<b>Группа 2 (n=117)</b>	<b>p</b>
Возраст, лет	4,11±0,8	4,65±0,9	
Пол (м/ж), %	55,7/44,3	62,4/37,6	
Гестационный возраст, нед	38,1±1,7	39,0±1,4	p=0,02
Преждевременные роды, %	18,0	7,7	p=0,039
Кесарево сечение, %	68,9	28,2	p<0,001
Отягощенный акушерско – гинекологический анамнез, %	63,9	19,7	p<0,05

При анализе заболеваемости в неонатальном периоде у детей, рожденных от одноплодной беременности с помощью ВРТ и зачатых спонтанно, отмечалась некоторая тенденция к увеличению частоты ЗВУР (8,2% и 5,1%,  $p>0,05$ ; ОР 1,5; 95% ДИ 0,5-5,02), перинатального поражения ЦНС (6,5% и 4,2%,  $p>0,05$ ; ОР 1,5; 95% ДИ 0,4-5,5), но данное увеличение не было статистически значимым. С одинаковой частотой диагностировались внутриутробная пневмония (1,6% и 0,8%,  $p>0,05$ ; ОР 1,9; 95% ДИ 0,1-30,1), патология сердечно-сосудистой системы и заболевания крови (1,6% и 2,56%,  $p>0,05$ ; ОР 0,6; 95% ДИ 0,07-6,02). Среди патологии сердечно-сосудистой системы и заболеваний крови преобладали анемии новорожденных, ДВС - синдром, а также внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК).

В процессе работы мы отдельно анализировали данные детей, рожденных с применением ВРТ от многоплодной беременности (группа 1б). Средний возраст матерей составил 34,2±1,4; отцов - 35,6±1,7 лет; средний гестационный возраст составил 34,7±1,3 недель. В 56,8% случаев беременность протекала на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. На фоне токсикоза беременность протекала в 12,0% случаев; на фоне гестоза – в 28%; на фоне

гинекологических заболеваний в анамнезе (СПЯ) – 20,0%; эндокринной патологии (ожирение, избыточная масса тела) – 20%; соматической патологии – 20,0%. Все дети были рождены путем кесарева сечения (ОР 1,45; 95% ДИ 1,2-1,7). Недоношенными родилось 28 детей (63,6%); с низкой массой тела (<2500г) – 24 (54,5%) ребенка. Многоплодие, наступившее во время беременности при использовании ВРТ, являлось независимым фактором риска преждевременных родов (ОР 3,5; 95% ДИ 1,9-6,3) и низкой массы тела при рождении (ОР 3,025; 95% ДИ 1,66-5,5) (табл.2). Во время проведения исследования в данной группе (группа 1б) 1 ребенок умер на 3-е сутки жизни.

При анализе частоты заболеваемости в неонатальном периоде в группе детей из многоплодной беременности чаще встречались: ЗВУР (29,5%), внутриутробная пневмония (27,3%), перинатальное поражение ЦНС и синдром мышечной дистонии (25,0%). Однако, полученные данные, вероятно, не были связаны с использованием при зачатии метода ВРТ, а имели зависимость от наличия «многоплодности». Однако, при дальнейшем проведении исследования было установлено, что многоплодная беременность, наступившая с помощью применения ВРТ, повышает риск ЗВУР (ОР 2,3; 95% ДИ 1,07-5,2); внутриутробной пневмонии (ОР 16,6; 95% ДИ 2,2-123,0); перинатального поражения ЦНС (ОР 3,8; 95% ДИ 1,3-11,2) в сравнении с одноплодной беременностью. Статистический анализ факторов риска, оказывающих неблагоприятное воздействие на перинатальные исходы, выявил отрицательную корреляционную связь между возрастом женщины на период зачатия и сроком гестации ( $r=-0,6$ ,  $p<0,05$ ); отрицательную корреляционную зависимость между возрастом матери и низкой массой тела при рождении ( $r=-0,5$ ,  $p<0,05$ ) (табл.3).

Так же было выявлено, что в возрастной группе женщин старше 29 лет чаще наступала многоплодная беременность (ОР 3,6; 95% ДИ 1,9-6,8) и чаще рождались дети с малым гестационным сроком (ОР 2,3; 95% ДИ 1,3-4,1) (табл.4).

Таблица 2.

**Характеристика группы детей, рожденных от многоплодной беременности**

	<b>Группа 1б</b>
Возраст, лет	3,43±0,7
Пол (м/ж), %	50,0/50,0
Гестационный возраст, нед	34,7±1,3
Масса тела при рождении <2500 г, %	54,5
Преждевременные роды, %	63,6
Кесарево сечение, %	100
Отягощенный акушерско – гинекологический анамнез, %	56,8

Таблица 3.

**Срок гестации и масса тела при рождении детей, рожденных с помощью ВРТ, в зависимости от возраста матери**

	<b>Возраст матерей (до 29 лет)</b>	<b>Возраст матерей (от 29 лет)</b>
Срок гестации (нед)	38±0,38	36±0,48
Масса тела при рождении (г)	3100±75	2260±70

Таблица 4.

**Плодность и доношенность беременности в зависимости от возраста женщин**

<b>Возраст</b>	<b>Одноплод ная бер-ть</b>	<b>Многоплод ная бер-ть</b>	<b>ОР</b>	<b>Доношен ные дети</b>	<b>Недоношен ные дети</b>	<b>ОР</b>
до 29 лет	42 (68,9%)	9 (20,5%)	1	42 (63,6%)	12 (30,8%)	1
от 29 лет	19 (31,1%)	35 (79,5%)	3,6	24 (36,3%)	27 (69,2%)	2,3

### **Клинико – антропометрическое исследование детей, рожденных с применением ВРТ**

Проанализированы данные 88 детей, рожденных в результате применения ВРТ (группа 1), и 117 детей, зачатых естественным путем (группа 2), с момента рождения до 11 лет. В группе 1 было 50 (56,8%) мальчиков и 38 (43,2%) девочек; в группе 2 – 73 (62,4%) мальчика и 44 (37,6%) девочки. В 1 группе 60,0% детей были рождены от одноплодной беременности и 40,0% детей – от многоплодной (двуплодной) беременности. Все дети из группы 2 были от одноплодной беременности. Для исключения влияния фактора многоплодности сравнение состояния здоровья детей проводилось между детьми группы 1 от одноплодной беременности (группа 1а) и группы 2. Статистически достоверной разницы по антропометрическим показателям на момент рождения между группами сравнения выявлено не было (табл.5). Показатели длины тела, SDS длины тела, массы тела, SDS массы тела при рождении положительно коррелировали с гестационным возрастом у детей, рожденных с применением ВРТ ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ).

Анализируя антропометрические показатели на момент осмотра в разных возрастных подгруппах, разницы в SDS роста и SDS ИМТ между детьми, рожденными от одноплодной беременности выявлено не было (табл.5). При этом, дальнейшая статистическая обработка выявила, что показатель SDS роста положительно коррелировал с SDS ИМТ у детей в возрасте до 1 года ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ), с 1 года до 3 лет ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ) и с 3 до 11 лет ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ).

Отдельно были проанализированы данные 35 детей, рожденных при помощи ВРТ от многоплодной беременности. Массу тела при рождении менее 1000 г имели 3 ребенка (8,6%); 1001–1500 г – 1 (2,8%) ребенок; 1501–2000 г – 3 (8,6%) ребенка; 2001–2500 г – 8 (22,9%) детей. С массой тела более 2500 г родилось 14 (40,0%) детей. В 6 (17,1%) случаях ранний неонатальный период неизвестен (ретроспективный сбор анамнеза).

Выявлена положительная корреляция между массой тела, SDS массы тела, длиной тела, SDS длины тела при рождении и гестационным возрастом



( $r = 0,9$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,89$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Масса тела при рождении положительно коррелировала с длиной тела при рождении ( $r = 0,9$ ,  $p < 0,05$ ); аналогичные данные были получены между SDS массы тела и SDS длины тела при рождении ( $0,67$ ,  $p < 0,05$ ). В дальнейшем отмечалась положительная корреляция между показателями SDS роста и SDS ИМТ в возрасте 6 месяцев ( $r = 0,9$ ,  $p < 0,05$ ), в 1 год ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,05$ ), в 2 года ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ), в 3 года ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ) и с 3 до 11 лет ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 5.

**Антропометрические показатели детей от одноплодной беременности обследуемых групп**

	Группа 1а	Группа 2	p
<b>При рождении (n=53; n=117)</b>			
Масса тела	3200 [2745;3580]	3230 [2895;3610]	p=0,82
SDS массы тела	0,17 [-0,53;0,9]	-0,11 [-0,94;0,635]	p=0,37
Длина тела	51,0 [49,0;53,0]	51 [49;53]	p=0,78
SDS роста	0,82 [0,1;1,83]	0,5 [-0,35;1,75]	p=0,62
<b>0 – 1 лет</b>			
	<b>(n=40)</b>	<b>(n=54)</b>	
SDS роста	-0,63 [-1,04;0,07]	-0,5 [-0,81;0,14]	p=0,3
SDS ИМТ	-0,295[-0,97;0,315]	-0,275 [-0,765;0,035]	p=0,92
<b>1 – 3 лет</b>			
	<b>(n=26)</b>	<b>(n=37)</b>	
SDS роста	-0,41 [-1,2;0,91]	-0,12 [-0,57;0,55]	p=0,29
SDS ИМТ	-0,36 [-0,9;0,01]	-0,27 [-0,78;0,53]	p=0,29
<b>3 – 11 лет</b>			
	<b>(n=26)</b>	<b>(n=87)</b>	
SDS роста	0,18 [-0,63;1,18]	0,05 [-0,89;1,19]	p=0,85
SDS ИМТ	0,05 [-0,81;0,83]	-0,012 [-0,85;0,4]	p=0,6

8 (22,9%) детей с ЗВУР в первые 3 года жизни имели весоростовые показатели ниже нормы (ниже 5 перцентиль) и только после 3 лет стали догонять сверстников. Семеро (20,0%) детей, рожденных с массой тела менее 2000 г, только к 3-му году жизни достигли нижней границы нормы по антропометрическим показателям (25 перцентиль). 10 (28,6%) детей, рожденных с массой тела 2501–2900 г, к 1-му году жизни достигли нижней границы нормы весоростовых показателей (25 перцентиль). Четыре (11,4%) ребенка, рожденных с массой тела более 3000 г (на раннем сроке гестации произошла самопроизвольная редукция второго плода), к 1-му году жизни превысили нормальные показатели.

Таким образом, дети от многоплодных беременностей при рождении по всем антропометрическим показателям были меньше общепопуляционных норм (согласно референсным таблицам ВОЗ) и становились сопоставимыми со сверстниками, рожденными от одноплодных беременностей, по росту и SDS ИМТ после 3 лет.

### **Особенности психомоторного развития и неврологической патологии детей, рожденных с применением ВРТ**

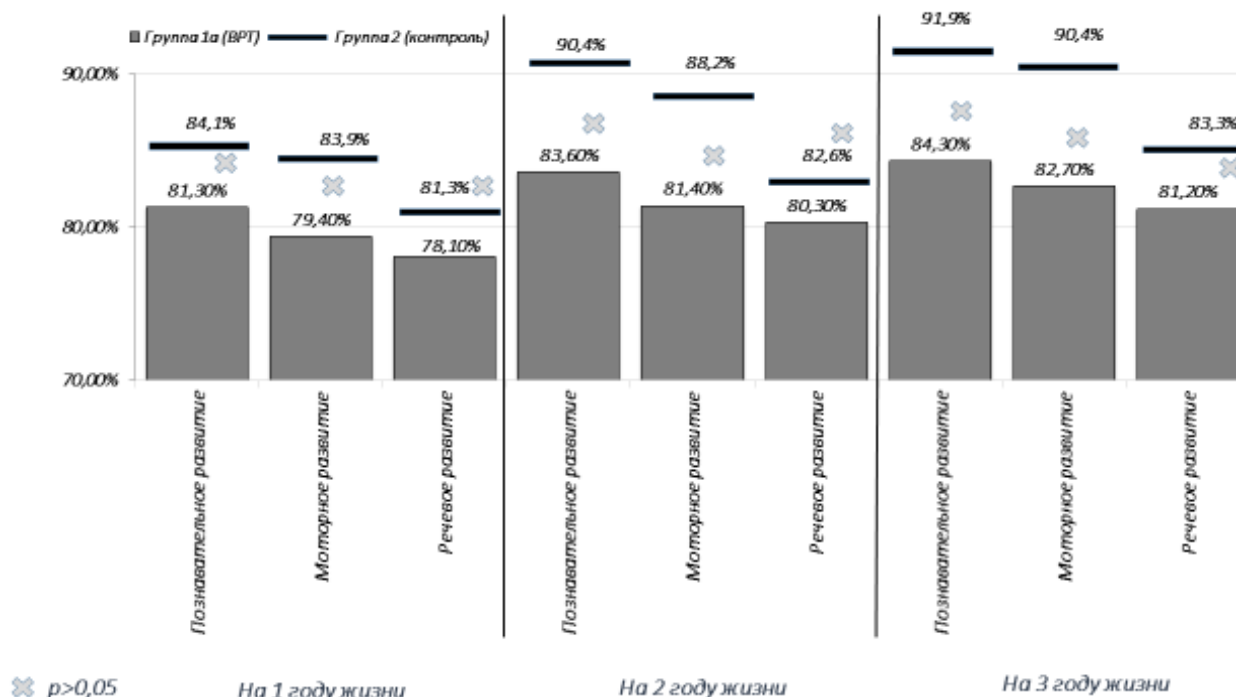
Анализ психомоторного развития проводился 83 детям, рожденным от одноплодной беременности с помощью ВРТ (группа 1а, n=29), и детям, рожденным спонтанно (группа 2, n=54) до 3 лет. На момент рождения массу тела менее 2500 г имели 5 (17,25%) детей в группе 1а и 4 (7,4%) ребенка в группе 2. Массу тела более 2500 г в группе 1а имели 24 (82,75%) ребенка; в группе 2 – 50 (92,6%) детей. В группе 1а ЗВУР была диагностирована у 5 (17,25%) детей; в группе 2 – 6 (11,1%) детей.

Показатели познавательного и моторного развития на первом году жизни в группе 1а составили  $81,3 \pm 11,34\%$  и  $79,4 \pm 10,96\%$ , соответственно, и не отличались от группы 2 -  $84,1 \pm 11,12\%$  и  $83,9 \pm 11,46\%$ , соответственно ( $p > 0,05$ ). Аналогичные данные по познавательному и моторному развитию были получены при обследовании детей на втором году жизни:  $83,6 \pm 12,46\%$  и  $81,4 \pm 11,62\%$  (группа 1а);  $90,4 \pm 12,68\%$  и  $88,2 \pm 12,68\%$  (группа 2). Анализируя

познавательные и моторные навыки на третьем году жизни между детьми исследуемых групп были получены схожие результаты:  $84,3 \pm 11,96\%$  и  $82,7 \pm 12,36\%$  (группа 1а);  $91,9 \pm 13,04\%$  и  $90,4 \pm 12,93\%$  (группа 2) ( $p > 0,05$ ).

Показатель речевого развития на первом году жизни у детей в группе 1а составил  $78,1 \pm 10,96\%$ ; у детей в группе 2 -  $81,3 \pm 11,35\%$ , и свидетельствовал о достаточном коэффициенте речевого развития у всех исследуемых. В дальнейшем на втором / третьем году жизни статистически значимой разницы между показателями коэффициентов развития также выявлено не было ( $80,3 \pm 11,36\%$  и  $82,6 \pm 11,68\%$  /  $81,2 \pm 11,96\%$  и  $83,3 \pm 12,08\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ) (рис.1). В целом анализ состояния познавательного и моторного развития в группе 1а показал, что у 6,9% детей показатели оказались меньше 75, что указывало на задержку психомоторного развития. Коэффициент речевого развития оказался ниже порогового уровня 75% у 10,2% детей группы 1а. В группе 2 задержка познавательного и моторного развития диагностировалась в 3,7% случаев; задержка речевого развития – 7,4%.

**Рисунок 1. Показатели коэффициентов психомоторного развития на 1, 2 и 3 году жизни**



Среди детей с задержкой психомоторного развития низкую массу тела при рождении (менее 2500 г) имели 5 детей группы 1а и 5 детей группы 2. Выявлена ассоциация между низкой массой тела при рождении и показателями речевого развития ( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ). Полученные нами результаты наблюдения за детьми, рожденными с применением ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно, свидетельствовали о том, что нормальное ПМР регистрировалось в 83% и 88,9% случаев (ОР 1,5; 95% ДИ 0,52-4,65;  $p=0,433$ ).

В рамках нашей работы мы также исследовали частоту заболеваемости неврологической патологией, которая могла непосредственно влиять на психосоматическое развитие. Данный анализ проводился всем детям, рожденным с применением ВРТ от одноплодной и многоплодной беременности ( $n=61$  и  $44$ , соответственно), и детям, рожденным спонтанно ( $n=117$ ).

Последствия перинатального поражения ЦНС и синдром мышечной дистонии с одинаковой частотой встречались в группе 1а и группе 2 (6,5% по сравнению с 4,2%,  $p>0,05$ ; ОР 1,5; 95% ДИ 0,4-5,5); тогда как в группе 1б частота данной патологии составила – 25%. Заболевания аутического спектра встречались у детей, рожденных от многоплодной беременности методами ВРТ (4,5%), и у детей, рожденных спонтанно (0,85%); эпилептические приступы встречались только у детей, рожденных методами ВРТ от многоплодной беременности – 3,3%. Проведенный анализ изучения частоты неврологических заболеваний выявил, что в большем проценте случаев заболеваемость встречалась у детей, рожденных от многоплодной беременности, которую сопровождает осложненный перинатальный анамнез (внутриутробная пневмония, ЗВУР, анемия), являющихся факторами риска развития патологии ЦНС и требующих проведение реабилитации на раннем этапе жизни.

### **Эндокринный статус детей, рожденных с применением ВРТ**

Одной из задач настоящей работы стало изучение встречаемости различных эндокринопатий, а также анализ гормонального профиля детей, рожденных при помощи ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми естественным путем.

## Исследование системы СТГ – ИФР-1

Исследование ИФР-1 в группе 1 (n=33) и группе 2 (n=42) показало, что медиана SDS ИФР-1 в группе 1 составила -0,16 [-0,5; 0,567]; медиана SDS ИФР-1 в группе 2 составила 0,04 [-1,05; 0,56]. При сравнении показателей ИФР-1 у детей в двух группах статистической значимой разницы выявлено не было ( $p=0,63$ ).

**Тиреоидный статус** был исследован у 40 детей, рожденных при помощи ВРТ, и 62 детей, рожденных спонтанно. Средний возраст детей, рожденных в результате применения ВРТ, составил  $4,9 \pm 0,7$  лет; детей, рожденных при естественном зачатии, -  $5,1 \pm 0,9$  лет. При анализе функции щитовидной железы показатели ТТГ у детей, рожденных с применением ВРТ, составили 2,43 [2,09;5,875]; у детей, зачатых спонтанно, - 2,6 [1,98;3,72] ( $p=0,66$ ). Показатели Т4 свободного у детей в исследуемых группах составили 13,77 [13,1;14,72] и 14,3 [12,7;15,4], соответственно ( $p=0,71$ ). В ходе исследования мы не получили достоверной разницы в показателях ТТГ и Т4 свободного между детьми, рожденными после применения ВРТ, и рожденными спонтанно. Анализируя частоту заболеваний щитовидной железы среди всех детей, рожденных при помощи ВРТ от одноплодной беременности, отклонения от нормы имели 7 детей. Наиболее часто встречался первичный гипотиреоз, узловые образования щитовидной железы и хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ). Все дети имели нормальное физическое развитие (SDS роста и SDS ИМТ в пределах  $\pm 2SD$ ); у 1 ребенка вторичный гипотиреоз сопровождался СТГ-дефицитом. В группу детей, рожденных спонтанно, входили практически здоровые дети, которые проходили плановую диспансеризацию. У 2 детей отмечалась эктопия тимуса; у 2 детей – ХАИТ, эутиреоз; у 1 ребенка – узловое образование щитовидной железы, требующее динамического наблюдения. У всех детей функция щитовидной железы была в норме. В рамках нашей работы при обследовании 44 детей, рожденных от многоплодной беременности, наступившей с применением ВРТ, патологию щитовидной железы имели 5 детей: у 3 детей был выявлен субклинический гипотиреоз; у 2 детей - ХАИТ,

эутиреоз. У 1 ребенка имелась сочетанная патология - у мальчика с синдромом Дауна в возрасте 2 лет манифестировал субклинический гипотиреоз.

У 40 детей, рожденных вследствие применения ВРТ (группа 1а), и 62 детей, рожденных спонтанно (группа 2), был исследован **уровень кортизола** в сыворотке крови. Показатели кортизола в группе 1а и группе 2 составили 220,35 [102;318,3] и 259,8 [180;344] соответственно, и достоверно не отличались между исследуемыми группами ( $p>0,05$ ).

### **Особенности углеводного и липидного обмена у детей, рожденных при применении ВРТ**

В исследование включено 105 детей, рожденных с помощью ВРТ, в возрасте до наступления пубертата. Из них 61 (58,1%) ребенок был рожден от одноплодной беременности (группа 1а): 34 (55,7%) мальчика и 27 (44,3%) девочек. Средний возраст детей составил  $4,11\pm 0,8$  лет. Группу контроля составили дети, рожденные спонтанно (группа 2,  $n=117$ ): 73 (62,4%) мальчика и 44 (37,6%) девочки. Средний возраст детей составил  $4,65\pm 0,9$  лет. Показатели SDS ИМТ были сопоставимы между исследуемыми группами: в группе 1а -  $0,08[-1,45;0,45]$  и в группе 2  $-0,22[-1,04;0,44]$  ( $p=0,97$ ). Пол ребенка не оказывал значимого влияния на данный показатель. Показатели SDS ИМТ  $\pm 1SD$  имели 55,7% детей в группе 1а и 66,7% детей в группе 2; SDS ИМТ  $>1<2$  имели 9,8% детей в группе 1а и 10,2% детей в группе 2. Показатели SDS ИМТ  $\geq 2SD$  имели 2 ребенка (3,3%) в группе 1а. В группе 2 SDS ИМТ  $\geq 2SD$  не были зафиксированы (табл.6).

У 6 (9,8%) детей, рожденных с помощью ВРТ, была диагностирована избыточная масса тела в возрасте 3, 4 и 6 лет; у 2 (3,3%) детей – ожирение в возрасте 6 и 7 лет. Нормальные показатели SDS ИМТ имели 34 (55,7%) ребенка. В группе детей, рожденных спонтанно, 12 (10,2%) детей имели избыточную массу тела; у 78 (66,7%) детей SDS ИМТ соответствовали норме.

В результате проведенного нами исследования статистической значимой разницы в показателях SDS ИМТ между детьми двух групп выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Таблица 6.

**Показатели SDS ИМТ исследуемых групп**

	<b>Группа 1а (n=61)</b>	<b>Группа 2 (n=117)</b>	<b>p</b>
SDS ИМТ	-0,08[-1,45;0,45]	-0,22[-1,04;0,44]	p=0,97
SDS ИМТ <-1, %	31,14	23	p>0,05
-1 < SDS ИМТ < +1, %	55,7	66,7	p>0,05
SDS ИМТ >1<2, %	9,8	10,2	p>0,05
SDS ИМТ ≥2, %	3,3	-	

Отдельно были проанализированы данные 44 (41,9%) детей, рожденных от многоплодной беременности; численность мальчиков и девочек была в равном соотношении по 50%; средний возраст пациентов составил  $3,43 \pm 0,7$  лет; медиана SDS ИМТ составила -0,197 [-0,82;0,65]. У 3 (6,8%) детей диагностировано ожирение ( $\text{SDS ИМТ} \geq 2$ ) в возрасте 2 и 4 лет; у 4 (2,3%) детей – избыточная масса тела ( $\text{SDS ИМТ} >1<2$ ) в возрасте 3-5 лет. У 27 (61,4%) детей показатели SDS ИМТ соответствовали норме ( $\pm 1\text{SD}$ ).

**Исследование углеводного обмена у детей, рожденных с применением ВРТ**

Углеводный профиль был исследован у 40 детей, рожденных с помощью ВРТ, и у 62 детей, рожденных при естественном зачатии. У всех детей на момент обследования отсутствовали признаки пубертата (стадия I по Таннеру). В обследованной группе детей, рожденных при помощи ВРТ, уровень глюкозы крови натощак составил 4,26 [4,1;4,59] и был сопоставим с аналогичными показателями у детей, рожденных спонтанно, 4,45 [4,3;4,68] ( $p=0,34$ ). При анализе HbA1c между детьми в исследуемых группах статистической значимой разницы получено не было,  $p=0,83$ . Медиана HbA1c у детей, рожденных в группе ВРТ, составила - 5,2 [5,1;5,4]; в группе детей спонтанного зачатия - 5,2 [5,05;5,55]. Содержание ИРИ в сыворотке крови у детей, рожденных с помощью ВРТ, составило 2,7 [2,4;3,5], и не отличалось от аналогичных показателей у детей, рожденных при естественном зачатии - 1,2 [0,9;1,6]

( $p=0,06$ ). При оценке инсулинорезистентности индекс НОМА был сопоставим между исследуемыми группами: 0,49 [0,4;0,65] и 0,23 [0,21;0,31] соответственно ( $p=0,11$ ). В группе детей, рожденных с помощью ВРТ, у 1 ребенка диагностировалась инсулинорезистентность. При анализе структуры и частоты заболеваний эндокринной системы у детей, рожденных при помощи ВРТ, у 1 мальчика из двойни в возрасте 2 лет манифестировал сахарный диабет 1 типа. Таким образом, статистически значимой разницы в показателях углеводного профиля между детьми, рожденными с помощью ВРТ, и детьми, зачатыми спонтанно, выявлено не было.

### **Исследование липидов в сыворотке крови у детей, рожденных с применением ВРТ**

Исследование липидного профиля было проведено 40 детям, рожденным с помощью ВРТ (группа 1а), и 62 детям, рожденным естественным путем (группа 2). Показатели липидного обмена анализировались согласно возрастному периоду: до 1 года, с 1 до 3 лет и с 3 до 11 лет. В возрасте до 1 года, в группу 1а входило 7 детей, в группе 2 – 15 детей; в возрасте от 1 года до 3 лет – 12 и 22 ребенка; в возрасте от 3 до 11 лет – 21 и 25 детей соответственно.

Концентрация триглицеридов, определяемая в сыворотке крови, была сопоставима между детьми, рожденными с применением ВРТ, и детьми, рожденными при естественном зачатии во всех возрастных периодах: до 1 года - 0,69 [0,5;1,2] и 0,75 [0,56;1,12]; с 1 года до 3 лет - 0,8[0,54;1,1] и 0,64 [0,44;1,35]; с 3 до 11 лет - 0,73 [0,54;1,2] и 0,72 [0,65;1,3] соответственно ( $p>0,05$ ). Содержание общего холестерина в сыворотке крови детей, рожденных с применением ВРТ, в 3 возрастных подгруппах составило: 4,76 [4,34;5,18], 4,41 [4,055;4,68], 4,15 [4,02;4,62], и не отличалось от аналогичных показателей у детей, рожденных при спонтанном зачатии в те же возрастные периоды: 4,56 [4,34;5,07], 4,43 [3,82;4,86], 4,84 [3,82;4,86] ( $p>0,05$ ). При анализе показателей ЛПНП и ЛПВП у детей, рожденных с помощью ВРТ, и детей, зачатых спонтанно, статистически значимой разницы получено не было ( $p>0,05$ ).



Показатели ЛПНП у детей в группе 1а согласно возрастным подгруппам, составили 1,7 [1,5;2,27], 2,0[1,8;2,57], 2,05[1,95;2,57]; в группе 2 - 1,9 [1,7;1,11], 2,3 [1,8;2,74], 2,2 [2,0;2,41]. Показатели ЛПВП между исследуемыми группами в возрасте до 1 года составили 1,13[1,03;1,71] и 1,3 [1,01;1,54]; в возрасте от 1 года до 3 лет - 1,11 [0,995;1,75] и 1,3 [1,01;1,64]; в возрасте от 3 до 11 лет - 1,3 [1,03;1,9] и 1,5 [1,2;1,8] ( $p>0,05$ ). Изучая особенности липидного обмена у детей, рожденных при помощи ВРТ, до наступления пубертата во всех возрастных периодах статистически значимой разницы выявлено не было по сравнению со сверстниками, рожденными при естественном зачатии ( $p>0,05$ ). У 1-го ребенка, рожденного с помощью ВРТ, диагностирована дислипидемия.

### **Анализ частоты и структуры врожденных пороков развития**

Анализ частоты и структуры ВПР проводился у 100 детей (53 мальчиков и 47 девочек), рожденных в результате применения ВРТ, с момента рождения до 11 лет. 59 (59%) детей были рождены от одноплодной беременности (группа 1а); 41 (41%) ребенок – от многоплодной беременности (группа 1б). В исследование включены 53 (53%) мальчика и 47 (47%) девочек. В группе 1а было 34 (57,6%) мальчика и 25 (42,4%) девочек; в группе 1б – 19 (46,3%) и 22 (53,7%), соответственно. В группе 1а недоношенными родилось 12 (20,3%) детей; в группе 1б - 17 (41,5%) детей. Самопроизвольная редукция второго плода на ранних сроках гестации произошла в 6 (14,6%) случаях; неонатальная гибель второго ребенка на 3-е сутки жизни – 1 (2,4%) случай. Массу тела при рождении менее 2500 г имели 33 (33,0%) ребенка (в группе 1а - 7 (7,0%) детей; в группе 1б – 26 (26,0%) детей). Массу тела при рождении менее 1000 г имели 4 (4,0%) ребенка, из них 3 ребенка от многоплодной беременности и 1 ребенок от одноплодной беременности. 62 (62,0%) беременности протекали на фонеотягощенного акушерско-гинекологического анамнеза: в группе 1а – 36 беременностей; в группе 1б – 26 беременностей. Средний возраст матерей в группе 1а составил  $33,4\pm 1,6$  года; в группе 1б -  $34,2\pm 1,4$  года (по данным Росстата средний возраст матерей на момент зачатия первого ребенка в РФ на 2016 год составил  $28,4\pm 1,3$  лет, ( $p < 0,05$ )).

Врожденные аномалии регистрировались у 35,5% детей с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г); с массой тела при рождении менее 1000 г у 2 из 4 детей диагностировались ВПР. У мальчиков ВПР регистрировались в 20,0% случаев, тогда как у девочек только в 6,0% случаев ( $p < 0,05$ ). При этом врожденную аномалию половой системы имели 8 (15,1%) мальчиков из 53. Из них низкую массу тела при рождении (менее 2500 г) имели 75,0% мальчиков.

Частота врожденных пороков сердца (ВПС) в группе 1а составила 15,3%, в группе 1б – 19,8% (по данным регистров РФ и EUROCAT данные аномалии встречаются в 33,89% и 20,63% случаев). Наиболее часто среди пороков сердечно-сосудистой системы (ССС) в группе 1а и группе 1б встречались: ложные хорды 3,4% и 2,5%; дополнительная трабекула в желудочках 1,7% и 4,9%; дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) 5,1% и 2,5%; дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) 1,7% и 4,9%; открытый аортальный проток (ОАП) 3,4% и 2,5%, соответственно. Стеноз клапана легочной артерии встречался в 2,5% в группе 1б. Большую часть ВПС составили дефекты перегородок сердца (44,4%), т.е. почти половина всех зарегистрированных аномалий СССР.

Частота пороков мочеполовой системы в группе 1а и группе 1б составили 16,9% и 21,0% (по данным регистров РФ и EUROCAT - 17,18% и 15,17%). В группе 1а врожденные пороки мочеполовой системы были представлены: гидронефрозом (1,7%), асимметрией почек (1,7%), неполным удвоением чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) (1,7%), гипоспадией (5,9%), крипторхизмом (5,9%). В группе 1б все врожденные пороки мочеполовой системы были представлены крипторхизмом (21,0%). При анализе ВПР других органов и систем были выявлены пороки ЖКТ (3,4%), такие как диафрагмальные грыжи (1,7%) и долихосигма (1,7%) в группе 1а (в РФ – 8,16% (Единый регистр РФ); Европейский регистр - 12,78% (EUROCAT)).

Таким образом, частота ВПР у детей, рожденных после применения ВРТ, в целом не превышала популяционные значения.

## ВЫВОДЫ

1. Дети, рожденные при помощи ВРТ от одноплодной беременности, были сопоставимы по массе и длине тела при рождении с детьми, рожденными от спонтанной одноплодной беременности, с поправкой на гестационный возраст и пол ребенка.
2. Антропометрические показатели детей, рожденных с применением ВРТ, в разные возрастные периоды (с рождения до 1 года, с 1 года до 3-х лет, с 3-х до 11 лет) не отличались от детей, зачатых естественным путем.
3. В 83% случаев дети, рожденные от одноплодной беременности методами ВРТ, имели нормальное психомоторное развитие.
4. Дети, появившиеся на свет при помощи ВРТ, имели нормальный гормональный статус в разные возрастные периоды.
5. Показатели гликемии венозной плазмы натощак, триглицеридов, холестерина, гликированного гемоглобина у детей групп сравнения были сопоставимы и соответствовали возрастным нормам.
6. Частота ВПР у детей, рожденных при помощи ВРТ, в основном не превышала популяционные значения и преимущественно была представлена малыми пороками сердечно-сосудистой, мочеполовой системы и пороками желудочно-кишечного тракта.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем детям, рожденным при применении ВРТ, при отсутствии жалоб и клинической картины необходимо динамическое наблюдение физического и полового развития при рождении, в возрасте 1 года, перед поступлением в детское дошкольное учреждение (3года), школьное учреждение (7 лет), в период начала пубертата.
2. Всем детям, рожденным с помощью ВРТ, до становления пубертата при отсутствии жалоб и клинической картины исследование гормонального/ углеводного и липидного обменов рекомендовано по показаниям.
3. С целью снижения риска неблагоприятных перинатальных исходов необходимо структурировать проведение акушерско- гинекологического / андрологического / неонатологического / педиатрического консультирования в семьях, планирующих проведение ВРТ, на этапе амбулаторного звена.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Волеводз Н.Н., Зюзикова З.С., Григорян О.Р., Дегтярева Е.И. Вспомогательные репродуктивные технологии: анализ частоты врожденных пороков развития у детей. Большие акушерские и неонатальные синдромы – Патофизиология и клиническая практика. – 2017. – С.8
2. Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н. Частота встречаемости различной патологии у детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7. - № 1 – С.128
3. Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Дегтярева Е.И., Дедов И.И. Состояние здоровья детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий: позиция эндокринолога. // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — № 4. — С. 235-243. doi: 10.14341/probl9470
4. Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Шестакова М.В., Дедов И.И. Особенности физического развития детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – №3. – С. 148-154. doi.org/10.14341/probl10029
5. Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Шестакова М.В., Дедов И.И. Физическое развитие детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Сборник тезисов XXI конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – 2019. – С. 92
6. Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Шестакова М.В., Дедов И.И. Анализ структуры и частоты врожденных пороков развития у детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. Т. 18. – 6. – С. 85–91. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-85-91
7. Zinaida Zyuzikova, Natalya Volevodz, Marina Shestakova. Urogenital abnormalities in children conceived by assisted reproductive technologies. Horm Res Paediatr 2019;91(suppl 1):231 DOI: 10.1159/000501868

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЕ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**ESHRE** – European Society of Human Reproduction and Embryology

**EUROCAT** – Европейский международный регистр ВПР (EURO - CA – congenital anomalies - T – twins)

**HbA1c** – гликированный гемоглобин

**HOMA** – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

**SDS** – standard deviation score

**ВПР** – врожденные пороки развития

**ВПС** – врожденные пороки сердца

**ВРТ** – вспомогательные репродуктивные технологии

**ДМЖП** – дефект межжелудочковой перегородки

**ДМПП** – дефект межпредсердной перегородки

**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт

**ЗВУР** – задержка внутриутробного развития

**ИМТ** – индекс массы тела

**ИРИ** - инсулин

**ИФР – 1** – инсулиноподобный фактор роста типа 1

**ЛПВП** – липопротеины высокой плотности

**ЛПНП** – липопротеины низкой плотности

**ОАП** – открытый аортальный проток

**ПМР** – психомоторное развитие

**ССС** – сердечно-сосудистая система

**T4** – тироксин

**ТТГ** – тиреотропный гормон

**ХАИТ** – хронический аутоиммунный тиреоидит

**ЦНС** – центральная нервная система

**ЧЛС** – чашечно-лоханочная система

**Шкала КАТ / КЛАМС** – CAT/CLAMS — The Clinical Adaptive Test/ Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale

**ЭКО** – экстракорпоральное оплодотворение