

Федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение Высшего Образования  
**Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова**  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

*На правах рукописи*

**ЗЮЗИКОВА ЗИНАИДА СЕРГЕЕВНА**

**«Физическое, психосоматическое развитие и особенности эндокринного статуса у детей, рожденных в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий»**

(3.1.19 – Эндокринология)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Волеводз Н.Н.

Москва – 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	8
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	29
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	40
3.1 Анамнестический анализ детей, рожденных с помощью ВРТ.....	40
3.2 Клинико–антропометрическое исследование детей, рожденных с помощью ВРТ .....	49
3.3 Особенности психомоторного развития и неврологической патологии детей, рожденных с помощью ВРТ .....	57
3.4 Особенности эндокринного статуса детей, рожденных при помощи ВРТ.....	64
3.5 Особенности углеводного и липидного обмена детей, рожденных в результате применения ВРТ.....	68
3.6 Анализ структуры и частоты врожденных пороков развития детей, рожденных с помощью ВРТ.....	82
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	88
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	115
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	116
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	117
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	120

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

На сегодняшний день в современном мире насчитывается свыше 5 млн детей, которые рождены в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1-3].

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); 1,7 % в США; в Австралии каждый 25-й ребенок появляется на свет в результате применения данных технологий [3-6]. С каждым годом увеличивается применение методики внутриплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ): с 47,6% в 2000 году до 66% в 2010 году, а по данным некоторых исследователей процент использования данной методики превышает 90.

Начиная 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 – 33748 (2,0 % от всех рожденных); в 2018 году – 37987 (2,4 % от всех рожденных); в 2019 году – 36008 (2,4 % от всех рожденных). В настоящее время в России таких детей уже более 300 000 и имеется тенденция к неуклонному росту [7-8].

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 вспомогательных репродуктивных технологий.

### **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 были проведены: 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 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).

## **Публикации**

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

### **Личный вклад автора в получении научных результатов**

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, определены цель и задачи исследования, разработана программа исследования; собраны клинические данные и проведено обследование пациентов; проведен анализ полученных результатов с применением методов математико-статистического анализа. Формирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

### **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В современном мире свыше 5 млн детей рождены в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и внутриплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) [1-3]. Согласно последним статистическим данным, почти 5% рождающихся детей в Дании, зачаты методом ЭКО; 1,7% - в США; а в Австралии 1 из каждых 25 детей появляется на свет в результате применения данной технологии [3-6].

Начиная с 1995 г., в России ведется Национальный регистр результатов ВРТ, согласно которому в 2003 г. посредством ВРТ родились 1830 детей (0,12% от всех рожденных), в 2011 г. - 14 533 ребенка (0,81% от всех рожденных), в 2014 г. - 24 707 детей (1,27% от всех рожденных); в 2015 г. - 30 039 детей (1,5% от всех рожденных); в 2019 г. - 36008 (2,4 % от всех рожденных). К настоящему времени в России таких детей уже более 299349 и их количество неуклонно растет [7-8].

Актуальным остается вопрос, отличаются ли дети, рожденные с помощью ВРТ, от детей, зачатых естественным путем?

Существующие на сегодняшний день сведения противоречивы. С одной стороны, имеются данные, что после ВРТ увеличивается риск акушерских и перинатальных осложнений, врожденных пороков развития плода и редких импринтинговых заболеваний [9-12], с другой — опубликованы данные об отсутствии какой-либо разницы в физическом и психомоторном развитии детей [13, 14].

Факторы, влияющие на здоровье ребенка после ВРТ:

— методики ВРТ и медикаментозная коррекция: медицинские манипуляции, применяемые при стимуляции овуляции; среды, используемые для выращивания эмбрионов, т.е. все механические и химические воздействия на сперматозоид и ооцит, которые могут воздействовать на здоровье ребенка;



— условия переноса эмбриона (одиночный либо двойной, подсадка свежего либо криоконсервированного зародыша и др.). В XX веке при отсутствии криоконсервации эмбрионов в полость матки переносили несколько эмбрионов, с целью увеличения вероятности наступления беременности, что увеличивало частоту многоплодных беременностей. В современном мире общепринятой является методика переноса одного эмбриона [15]. Однако даже при одноплодной беременности при применении ВРТ возрастает риск мертворождения, внутриутробной задержки роста плода, преждевременных родов и необходимость привлечения дополнительного финансирования с целью выхаживания недоношенных младенцев [9];

— особенности генетического материала родителей;

— возраст пары при зачатии ребенка;

— состояние здоровья матери во время зачатия. Здоровье ребенка в долгосрочной перспективе в большой степени определяется данным фактором [16,17]. Так, у женщин с нарушениями репродуктивной функции значительно возрастают перинатальные риски для их потомства, хотя неясно, являются ли такие риски следствием возрастного фактора или сопутствующих клинических состояний (таких как синдром поликистозных яичников, наружный генитальный эндометриоз и др.);

— условия внутриутробного развития после проведения ВРТ также могут влиять на состояние здоровья ребенка. Важно проводить различие между «низкой массой для данного гестационного возраста», которая обычно обусловлена генетическими воздействиями и «задержкой внутриутробного развития плода», как следствия хронической плацентарной недостаточности или неудовлетворительного состояния здоровья женщины.

Трудности при оценке состояния детей после ВРТ

Как правило, ВРТ проводятся в центрах, которые отделены от женской консультации, где в дальнейшем наблюдается женщина; учреждений, в которых происходит родоразрешение, и поликлиник, где дети наблюдаются в последующие годы. Кроме того, 63% родителей скрывают способ наступления беременности. Таким образом, в Российской Федерации практически невозможно получить достоверную информацию о состоянии здоровья детей, рожденных после проведения ВРТ.

## **ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ**

Изучению процессов роста и физического развития детей, рожденных при помощи ВРТ, посвящено множество работ. В большинстве из них не выявлено различий в антропометрических показателях между детьми, рожденными при помощи ВРТ, и детьми, рожденными спонтанно [13, 18]. Есть сведения, указывающие на большую массу тела при рождении у новорожденных, зачатых путем переноса криоконсервированных эмбрионов, в сравнении с использованием свежего эмбриона [19]. Неизвестно, является ли это следствием состояния эндометрия во время зачатия или эффектом криоконсервации.

Некоторые исследователи указывают на отставание таких детей в физическом развитии. Согласно данным S. Koivurova и соавторов, дети, рожденные при помощи ВРТ, отстают в росте и массе тела в возрасте до 2 лет, что может быть связано с более высокой частотой многоплодных беременностей и преждевременных родов при применении ВРТ. Фактор недоношенности и массы тела при рождении авторами не учитывался [20].

Датское когортное исследование антропометрических показателей детей до 3-летнего возраста, родившихся после применения ВРТ, в том числе ИКСИ, и детей, зачатых естественным путем, показало, что дети, рожденные при помощи ИКСИ, отставали в физическом развитии от нормы, однако это отставание нивелировалось к 5-летнему возрасту [21]. При этом не было найдено корреляции физического развития детей с концентрацией ИФР-1 в сыворотке.

Аналогичные данные были получены в Финляндии [20], а также в крупномасштабном европейском исследовании [22], включающем часть когорты детей датского исследования в возрасте 5 лет.

М. Seleen и соавторы проанализировали показатели роста и массы детей в возрасте от 3 месяцев до 4 лет, рожденных при помощи ВРТ, сравнив эти показатели с данными детей, зачатых спонтанно субфертильными парами. Было выявлено, что дети, рожденные с помощью ВРТ, имели более низкие показатели SDS роста, массы тела и ИМТ в возрасте 3 месяцев, а также более низкий показатель SDS массы тела и до 6 месяцев [23].

Для определения влияния самой процедуры ВРТ на рост детей были проведены исследования, которые учитывали факторы недоношенности и массы тела при рождении [24, 25]. Н. Miles и соавторы, обследовав 69 детей, рожденных в результате переноса эмбрионов в свежем цикле, нашли, что в возрасте 5—6 лет они были выше детей из группы контроля (после поправки на возраст и рост родителей). При этом девочки в основной группе были выше мальчиков; также прослеживалась тенденция к более высокому уровню ИФР-1 и ИФР-2 при высокой концентрации ИФРСБ-3 [24]. Исследование было выполнено с поправкой на рост родителей и исключением из группы сравнения детей, рожденных преждевременно и с низкой массой тела. После переноса криоконсервированных эмбрионов были получены аналогичные данные [25].

Исследование детей в возрасте 7—9 и 10—12 лет, включающее анкетный опрос участников, показало, что рост детей, родившихся после ЭКО и естественного зачатия, существенно не различался, несмотря на то что дети 1-й группы рождались на более ранних сроках беременности (32 нед гестации) и с меньшей массой тела при рождении, чем дети контрольной группы [26].

Для подтверждения приведенных данных необходимы многоцентровые исследования с использованием современных статистических программ.

## ПСИХОМОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ

Психомоторное развитие детей является важным параметром, отражающим психическое и соматическое здоровье [27, 28]. Выявить начальные отклонения в развитии, выделить детей с глубокими множественными проявлениями отставания позволяет диагностика психомоторного развития с периода новорожденности [27-29].

В нашей стране и за рубежом существует много шкал для контроля за состоянием здоровья развития детей [27].

Оценку соматического состояния, нервнопсихического и моторного развития необходимо проводить на основании скорректированного возраста (разницы фактического возраста и недостающих до 37 полных недель гестации). Простое соотношение показателей развития с данными, характерными для доношенных сверстников, нередко приводит к ошибочной диагностике задержки психомоторного развития и нерациональному назначению специальной терапии [30].

Одной из стандартизированных шкал оценки психомоторного развития ребенка является Шкала КАТ/КЛАМС. Она разработана Американской академией педиатрии и представляет собой компиляцию всех распространенных шкал, максимально унифицированную и упрощенную. Данная методика позволяет оценить формирование навыков решения наглядных (раздел КАТ) и речевых (раздел КЛАМС) задач, а также развитие моторики ребенка (шкала развития макромоторики), и создана для тестирования детей до 2 лет. Сопоставляя возраст развития с фактическим возрастом, определяют коэффициент развития, который равен отношению возраста развития к фактическому возрасту, умноженному на 100. Коэффициент развития высчитывается отдельно по 3 описанным выше параметрам. При их совпадении и соответствии фактическому возрасту или если коэффициент развития больше либо равен 75, считается, что ребенок имеет нормальное развитие. Для

доношенных детей коэффициент развития ниже 75 свидетельствует об отставании ребенка, а при различных показателях в 3 системах говорит о диссоциации развития и позволяет выбирать соответствующую тактику коррекционных мероприятий [27, 28, 31].

Наиболее сложной задачей является определение «нормы» психомоторного развития недоношенных детей. С учетом степени недоношенности, морфофункциональной незрелости, перинатальных патологий их нормативы становления психомоторных функций отличаются от таковых у их доношенных сверстников.

При анализе развития детей Е.С. Кешишян с соавторами были установлены следующие закономерности, которые могут служить отправной точкой при обследовании любого недоношенного ребенка. Оценку психомоторного развития (ПМР) целесообразно начинать после достижения возраста 40 недель гестации (в среднем это 3 месяц фактического постнатального возраста для детей, рожденных на 26–28 неделе гестации). Нормой для таких детей может считаться соответствие 1 месяцу развития по шкале КАТ/КЛАМС [30].

В последующие 2-3 месяца жизни (практически до 5–6 месяцев фактического возраста) не отмечается значительного прироста психомоторных навыков — это «платообразный период развития недоношенного ребенка». Функциональные и электрофизиологические исследования показали, что отсутствие внешних проявлений формирования навыков не исключает того, что в головном мозге могут происходить сложные процессы, которые определяют дальнейшее скачкообразное развитие ребенка. Кроме того, данный период жизни недоношенного ребенка требует особого внимания к соматическим проблемам (вопросам вскармливания и адаптации желудочно-кишечного тракта, профилактики и лечения анемии, рахита, витаминно-минеральных нарушений и т. д.), которые чаще всего проявляются именно в это время и могут потенцировать замедление развития.

С 7-8-го месяца фактического возраста (скорректированный возраст — 4-5 месяцев) отмечается выраженный скачок в психомоторном развитии. Прирост функциональных возможностей начинает опережать скорректированный возраст на 3-4 недели, к 12-му месяцу жизни — на 5-6 недель, а к 18–20 месяцев дети ничем не отличаются по развитию от доношенных сверстников 12–14 месяцев. Достижение уровня доношенных сверстников по моторному развитию происходит к 18–20 месяцам фактической жизни, по познавательному — к 20-му месяцу, по речевому — к 24 месяцу жизни. Таким образом, к 2-м годам жизни ПМР сравнивается с доношенными сверстниками. Экспрессивная речь формируется медленно (к 36 месяцам и позднее), как правило, страдает артикуляция.

Сложность представляет оценка детей при фактическом возрасте 5—8 месяцев, в период диссоциации развития речи, познавательного развития и моторики. В этот период для определения отставания важно выявлять возможности ребенка, тенденцию, попытки приобретения навыков. В этот период приходится решать вопрос о целесообразности проведения стимулирующего лечения и его выборе в зависимости от наличия нарушений в той или иной сфере: медикаментозные средства, массаж, физиотерапия, развивающие занятия.

Таким образом, дети, родившиеся недоношенными с низкой массой тела, должны находиться под динамическим наблюдением специалистов для своевременного выявления признаков декомпенсации имеющихся когнитивных и поведенческих нарушений, которые служат показанием для проведения коррекционных мероприятий, включающих оптимальную медикаментозную терапию.

## ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Существенное внимание уделяется половому развитию и репродуктивной функции детей, рожденных в результате применения ВРТ. Так, ИКСИ применяется в основном для решения проблемы мужского бесплодия. Не исключено, что мальчики, рожденные при помощи ВРТ, могут наследовать нарушенную тестикулярную функцию своего отца. Влияет ли субфертильность родителей на репродуктивную функцию потомства до конца неизвестно, так как большая часть соответствующего поколения все еще относительно молода [17].

Показано, что мальчики, рожденные при помощи ИКСИ, имеют более высокую частоту дефектов репродуктивной системы, у них снижен уровень тестостерона в сыворотке и в возрасте 3 мес нарушено отношение ЛГ/тестостерон [32, 33]. Однако в возрасте от 8 до 14 лет у большинства таких мальчиков размеры яичек и полового члена, как и концентрации АМГ и ингибина В в крови и тестостерона в слюне, соответствовали норме [34-36].

Согласно данным голландского исследования OMEGA [37], различия во времени начала лобкового оволосения у мальчиков и девочек, родившихся после применения ЭКО, и у детей контрольной группы отсутствуют, несмотря на более высокие концентрации ЛГ и ДГЭА-С в сыворотке крови девочек 1-й группы по сравнению с контролем. Кроме того, масса тела, рост и ИМТ детей, рожденных в результате ВРТ, а также костный возраст девочек этой группы не отличались от соответствующих показателей в группе контроля. Как у мальчиков, так и у девочек основной группы, обследованных в возрасте от 8 до 18 лет, признаки ускоренного полового созревания отсутствовали, хотя эти дети были меньше при рождении и рождались на более ранних сроках беременности.

Среди детей с задержкой внутриутробного развития в группе ВРТ в дальнейшем чаще отмечалось преждевременное половое созревание и повышение уровня ДГЭА-С в сыворотке, чем в контрольной группе [38].

Поэтому выявленные нарушения могли быть связаны именно с задержкой внутриутробного развития, а не с самой процедурой ЭКО.

У девочек, родившихся в результате ИКСИ, появление лобкового оволосения и менархе происходило в соответствии с возрастом, тогда как развитие молочных желез несколько запаздывало по сравнению с их сверстницами, родившимися после естественного зачатия [39]. В американском исследовании, проводившемся путем анкетирования, не было зарегистрировано ни одного случая преждевременного лобкового оволосения либо раннего полового развития, и все основные показатели полового созревания формировались в соответствии с возрастными нормами (в этом исследовании отсутствовали группы контроля) [40].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у детей, рожденных в результате ЭКО, повышается риск преждевременной активации надпочечников, несмотря на нормальные сроки полового развития. Не исключено также ускорение костного возраста у девочек в сочетании с увеличением концентраций ЛГ и ДГЭА-С в крови. Неизвестно, связано ли это с определенной степенью задержки роста в этой когорте или с воздействием самой процедуры ЭКО [41].

Таким образом, пока еще недостаточно данных для однозначного ответа на вопрос, влияют ли ВРТ на половое и репродуктивное развитие детей. Требуется дальнейшего изучения и будущая фертильность этого поколения, особенно мужчин.

## **ЭНДОКРИННЫЙ СТАТУС**

В настоящее время эндокринный статус детей, рожденных при помощи ВРТ, остается в процессе изучения. Существуют единичные оценки тиреоидной функции. S. Sakka и соавторы показали, что распространенность субклинического гипотиреоза (в отсутствие антитиреоидных антител) после применения ВРТ значительно выше, чем в общей популяции [42]. Данный факт



чрезвычайно важен, поскольку известно, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с высоким риском развития метаболического синдрома [41].

По данным А. Gkourogianнi и соавторов, в группе ИКСИ уровень Т3 был значительно выше, чем у детей, зачатых естественным путем [43]. Более высокая концентрация Т3 может быть связана с эпигенетической модификацией генной экспрессии во время преимплантационных манипуляций, а также с ускоренным превращением Т4 в Т3 у пациентов, страдающих ожирением [43]. Интересно, что повышения уровня Т3 не отмечалось у детей, которые были зачаты методом классического ЭКО; у таких детей чаще отмечался повышенный уровень ТТГ на фоне нормальных показателей Т3 и Т4 [42,43].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что применение ВРТ повышает предрасположенность к заболеваниям щитовидной железы и нарушениям метаболических процессов в целом. Этот вопрос нуждается в более тщательном изучении.

## **МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Существует мнение, что дети, рожденные при помощи ВРТ, имеют больший риск сердечно-сосудистых заболеваний в подростковом возрасте [44,45].

Так, М. Seelen и соавторы обнаружили, что у детей, рожденных при помощи ВРТ, в возрасте от 8 до 18 лет повышены показатели систолического и диастолического артериального давления ( $109 \pm 11$  мм рт.ст. против  $105 \pm 10$  мм рт.ст. и  $61 \pm 7$  мм рт.ст. против  $59 \pm 7$  мм рт.ст. соответственно), содержание глюкозы в плазме натощак ( $5,0 \pm 0,4$  ммоль/л против  $4,8 \pm 0,4$  ммоль/л) и объем подкожной жировой клетчатки, по сравнению с группой контроля, сопоставимой по половозрастным признакам [44].

Кроме того, в возрасте от 6 до 10 лет дети, родившиеся недоношенными с очень низкой массой тела (<1500 г), в группе ВРТ были значительно крупнее детей из контрольной группы, хотя неизвестно, приведет ли в дальнейшем это увеличение массы тела к кардиометаболическим изменениям [18]. Существует мнение, что дети, быстро набиравшие массу тела в раннем возрасте, входят в группу риска развития повышенного артериального давления в более позднем возрасте [23].

В то же время данные о метаболическом профиле детей, рожденных при помощи ВРТ, крайне противоречивы. У таких детей отмечался более высокий уровень гликемии, тогда как содержание ЛПВП и триглицеридов значимо не отличалось от группы контроля [24, 38, 46].

U. Scherrer и соавторы нашли, что у детей, рожденных при помощи ВРТ, толщина слоя интима-медиа сонной артерии и систолическое давление в легочной артерии были выше, чем в контрольной группе [45].

Таким образом, дети, рожденные при помощи ВРТ, имеют более высокие риски развития кардиометаболических расстройств, что приводит к хронизации процесса в более позднем возрасте и требует длительного наблюдения и своевременной коррекции развивающихся отклонений.

## **СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И САМОЧУВСТВИЕ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВРТ**

Дети, рожденные в результате применения ВРТ, переносят те же самые заболевания, что и дети, зачатые спонтанно [13, 20, 22, 39, 40, 47].

I. Plase и соавторы, сравнив состояние здоровья 66 доношенных детей от одноплодных беременностей, рожденных при помощи ИКСИ, 52 детей, рожденных после ЭКО, и 59 детей, зачатых естественным путем, не нашли ни каких различий между группами [47]. Не различались и частота обращений за

медицинской помощью (не считая физиотерапевтического лечения), частота возникновения детских и хронических заболеваний [13, 32].

A. Ludwig и соавторы сообщили, что физическое здоровье детей в возрасте 5,5 лет, рожденных при помощи ИКСИ, сопоставимо со здоровьем детей, зачатых естественным путем, но частота урогенитальных операций (в основном по поводу крипторхизма) у мальчиков, рожденных при помощи ИКСИ, была значительно выше [32]. При исследовании показателей здоровья и хронических заболеваний у молодых людей в возрасте от 18 до 26 лет, рожденных при помощи ВРТ, Н. Beydoun и соавторы получили данные, сопоставимые с общей популяцией [40].

Однако, по данным многоцентрового когортного исследования, охватывающего 540 детей, рожденных с помощью ИКСИ; 437 — с помощью ЭКО и 538, зачатых естественным путем, у детей, рожденных при помощи ВРТ, повышен риск заболеваний в детском возрасте, операций и состояний, требующих медицинской помощи, а также частота госпитализаций в специализированные учреждения [22].

При длительном наблюдении за детьми, появившимися на свет в результате ВРТ (после переноса двух или трех эмбрионов), S. Koivurova и соавторы нашли, что такие дети чаще и на более длительные сроки госпитализировались в стационары, чем дети, зачатые естественным путем [48]. Следует отметить, что авторы не учитывали случаи преждевременного рождения детей. Возможно, что родители детей, родившихся при помощи ВРТ, более внимательно относились к любым признакам заболеваний своего потомства.

В 2010 г. Н. Beydoun и соавторы опубликовали данные самого продолжительного исследования, которое проводилось путем анкетирования людей, рожденных посредством применения ВРТ (средний возраст когорты составил 21,2 года) [40]. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии повышения частоты хронических кардиометаболических,

респираторных, неврологических, желудочно-кишечных и мочеполовых заболеваний, а также поражений скелетной мускулатуры и нарушений репродуктивной функции. В то же время отмечалось увеличение частоты депрессивных состояний и потребления алкоголя женщинами.

## **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ**

Высказывается мнение, что среди детей, родившихся в результате применения ВРТ, повышена частота врожденных пороков развития (ВПР). Вероятность развития врожденных аномалий несколько возрастает даже при естественном зачатии у потомства женщин с нарушениями репродуктивной функции, а также у детей, родившихся после слабой стимуляции яичников или при использовании внутриматочной инсеминации [10]. Одной из причин этого могут быть генетические особенности родительской пары, нуждающейся в использовании ВРТ, а другой — медицинские вмешательства, необходимые для обеспечения зачатия (например, контролируемая гиперстимуляция яичников или состав среды для культивирования эмбриона) [17].

По данным рабочей группы ESHRE (Европейская ассоциация репродуктологов) 2014 г., риск рождения ребенка с врожденными аномалиями развития у субфертильной пары на 29% выше, чем у фертильной, и возрастает до 34%, если субфертильная пара использует для зачатия технологии ВРТ [6, 49]. По результатам метаанализа, относительный риск врожденных пороков развития в соответствующих случаях колеблется от 1,01 до 1,4.

J. Wen и соавторы провели анализ 46 исследований, оценивающих относительный риск пороков развития у детей, рожденных после применения ЭКО и ИКСИ (совокупная выборка составила 124 468 детей). Статистически значимой разницы между результатами применения двух методов выявлено не было [50]. Различий между группами ЭКО и ИКСИ не находили и другие исследователи, хотя отмечался увеличенный риск формирования дефектов развития уrogenитальной области при использовании тестикулярных

сперматозоидов [51, 52]. Относительный риск врожденных пороков развития в группе ИКСИ-ТЕЗЕ (извлечение сперматозоидов из ткани яичка) составлял 1,54 и 1,3 в группе ИКСИ по сравнению с фертильной популяцией [53]. Топический анализ врожденных пороков развития у детей, рожденных с помощью ВРТ, представлен в таблице 1.

**Таблица 1.**

**Врожденные пороки развития у детей, рожденных после ВРТ**

<b>Тип ВПР</b>	<b>Отношение шансов нарушений при ВРТ относительно самопроизвольной беременности</b>	<b>Примечание</b>
Все типы ВПР	1,01–1,5	Риски для групп ЭКО и ИКСИ одинаковы
Нарушения строения сердечно-сосудистой системы	2-4	Увеличена вероятность формирования дополнительных перегородок
Дефекты нервной трубки	5	
Волчья пасть, заячья губа	2	
Урогенитальные дефекты	2-5	Особенно гипоспадии в группе ИКСИ
Нарушения импринтинга	3-9	Особенно синдром Беквита-Видемана

По данным ряда исследований, риск развития врожденных пороков развития в большей степени определяется генетическими характеристиками пары, прибегающей к ЭКО, чем микроманипуляциями с гаметам [11, 22]. Так, например, мужчина с пониженной оплодотворяющей способностью сперматозоидов, используемых для интрацитоплазматической инъекции, может иметь сына с неопустившимися яичками вскоре после рождения, у которого в последующем возникнут нарушения свойств сперматозоидов, уменьшатся размеры яичек и возрастет риск развития рака яичек. Все эти риски являются следствием генетических характеристик данного человека, а не особенностью процедуры ЭКО, в результате которой произошло его зачатие.

Кроме того, по данным крупномасштабного исследования, проведенного в Китае, включавшего 15 405 случаев ВРТ, общий показатель врожденных пороков составил 1,23%, что соответствовало общепопуляционному уровню по стране (1,35%) [54].

Н.Н. Волеводз и соавторы сравнили частоту врожденных пороков развития среди 153 детей, рожденных в результате применения ВРТ, и 121 ребенка, зачатого естественным путем. В группе ВРТ от многоплодной беременности родились 39 (25,5%) детей; от одноплодной беременности — 114 (74,5%). В группе естественно зачатых детей от одноплодной беременности родились 113 (93,4%) детей; от двуплодной — 8 (6,6%). Частота врожденных пороков развития у детей 1-й группы составила 2,6%, а в группе сравнения — 2,5%. Таким образом, не выявлено значимой разницы между частотой ВПР у детей, рожденных в результате ВРТ и естественного зачатия [55].

Вопрос о том, связан ли повышенный риск врожденных пороков после ВРТ с причинами бесплодия или непосредственно с самой процедурой ВРТ, остается дискуссионным.

## РИСК ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С увеличением количества детей, родившихся с помощью применения ВРТ, появились сообщения о риске развития у них эмбриональных опухолей, лейкозов, нейробластомы, гистиоцитомы, ретинобластомы [18]. Анализ всех случаев ретинобластомы, зарегистрированных в Нидерландах на протяжении 12-летнего периода, не подтвердил эти подозрения. Когортные исследования, проводившиеся в Австралии, Голландии и Израиле, также не выявили увеличения риска развития рака на основании анализа генетических связей [41].

Последующие когортные исследования были проведены в Швеции с целью выявления всех потенциальных факторов, которые могли бы повышать риск возникновения рака в детском возрасте. Было установлено, что относительный риск рака в детском возрасте у детей, родившихся после использования ЭКО, составляет 1,42 (95% доверительный интервал 1,09—1,87) при явном преобладании гематологических злокачественных опухолей и особенно гистиоцитоза [56, 57].

К числу других факторов, обнаруживающих значимую ассоциацию с риском раннего развития рака, можно отнести недоношенность, массу тела при рождении более 4,5 кг и низкую оценку по шкале Апгар. Несколько более ранних исследований продемонстрировали связь избыточной массы тела при рождении, асфиксии новорожденных и ее разрешения посредством искусственной вентиляции легких с развитием рака в более поздние периоды жизни у детей, родившихся в результате естественного зачатия [41].

Вопреки мнению В. Kallen и соавторов имеющиеся в настоящее время данные указывают на то, что дети, рожденные в результате ВРТ, не входят в группу повышенного риска развития рака [56, 57]. Для надежного подтверждения повышенного риска рака в таких случаях потребовалось бы создать группу, насчитывающую почти 20 000 детей.

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Эпигенетика изучает изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванные механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Эпигенетические изменения сохраняются в ряде митотических делений соматических клеток, а также могут передаваться следующим поколениям. Примерами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов.

В процессы роста и развития плода вовлечено большинство генов. Нарушение импринтинга может вызывать различные пороки развития и заболевания [58]. С 2002 г. публикуются опасения повышенного риска нарушения импринтинга (таких как синдром Беквита—Видемана, синдром Ангельмана и ретинобластома) у детей, рожденных при помощи применения ВРТ [12].

Показано, что ВРТ влияют на ген импринтинга; клиническая картина синдрома LOF у овец и крупного рогатого скота напоминала синдром Беквит—Видемана у человека [18].

S. Katari и соавторы проанализировали более 700 генов из клеток пуповинной крови и плаценты и не нашли значительных изменений в уровне метилирования CpG сайтов у детей, рожденных в результате применения ВРТ. Часть этих изменений была связана с нарушением генной транскрипции, и некоторые из генов были причастны к хроническим нарушениям обмена веществ, таких как ожирение и сахарный диабет 2-го типа [59]. Некоторые авторы [18] предполагают, что субфертильное состояние родителей может влиять на изменения импринтинга.

Применение преимплантационной генетической диагностики при использовании ИКСИ решает ряд проблем, но полностью исключить возможность нарушений геномного импринтинга невозможно, так как нарушение метилирования ДНК чаще происходит в процессе гаметогенеза.



Многие авторы считают, что повышенный риск синдрома Беквита—Видемана при использовании ВРТ связан с нарушениями геномного импринтинга уже в гаметах, а не при проведении манипуляций ВРТ [60].

Однако до настоящего времени неизвестно, влияет ли ВРТ на процесс импринтинга у детей, рожденных при помощи данных технологий. Необходимы более масштабные исследования с длительным наблюдением за такими детьми.

## **НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ**

По данным Национального регистра рождаемости и нетрудоспособности Швеции, у детей, родившихся в результате одноплодной беременности после применения ВРТ, риск заболевания детским церебральным параличом (ДЦП) почти в 5 раз выше, чем у детей, зачатых естественным путем. Однако после внесения поправок на недоношенность и низкую массу тела при рождении это различие исчезает; точно так же исчезают различия в частоте задержки умственного и общего развития, а также в частоте расстройств поведения [14]. Эти наблюдения дают основание считать, что неврологические последствия при использовании ВРТ обусловлены не столько воздействием данной технологии, сколько сопутствующими неблагоприятными перинатальными факторами [14].

Проведенное в Дании проспективное исследование подтвердило связь ДЦП с применением ВРТ при учете случаев преждевременных родов и многоплодных беременностей (отношение шансов 2,30, 95% доверительный интервал 1,12—4,73) [61].

В 2009 г. D. Hvidtjorn и соавторы опубликовали результаты метаанализа данных о связи развития ДЦП, задержки психомоторного развития, возникновения аутизма, формирования поведенческого статуса со всеми формами лечения бесплодия [62]. В большинстве исследований наблюдалось значимое увеличение частоты развития ДЦП у детей, родившихся в результате применения ВРТ, при большом количестве многоплодных беременностей. После

отбора случаев одноплодной беременности относительный риск ДЦП у детей, рожденных в результате применения ВРТ, составил 1,82 (1,31—2,52). Однако при анализе не учитывались другие перинатальные факторы, такие как задержка роста и недоношенность [63]. В более ранних исследованиях риск ДЦП составлял 2,18 (1,71—2,77), что, вероятнее всего, обусловлено улучшением работы неонатальной службы [63].

По мнению некоторых авторов, существенное влияние на частоту ДЦП у детей, родившихся после одноплодной беременности, оказывают недоношенность и синдром «исчезновения близнеца» после переноса двух эмбрионов [64]. Хотя в Австралии, где подсадка одного эмбриона используется очень широко, практически любой случай ДЦП ассоциируется в первую очередь с низкой массой тела при рождении или преждевременными родами.

D. Hvidtjorn и соавторы подтвердили увеличение числа документированных случаев аутизма после применения ВРТ [62, 65]. Однако критерии диагностики аутизма сильно варьируют [62]. Кроме того, выяснилось, что у детей с аутизмом матери были старше, чаще первородящие, курили; дети от таких матерей рождались преждевременно и с низкой массой тела. Именно эти осложняющие факторы могли обуславливать ассоциацию между развитием аутизма и применением ВРТ [65].

Большинство публикаций, проанализированных D. Hvidtjorn, свидетельствовали об отсутствии различий в уровне умственного развития у детей, родившихся в результате ВРТ и естественного зачатия [65].

В продолжение голландского исследования OMEGA сравнивали успеваемость школьников и потребность в дополнительных занятиях у детей, родившихся после одноплодной беременности в результате применения ВРТ, и зачатых естественным путем. Исследование не выявило никакой разницы между детьми на уровне начального и/или среднего школьного образования [64, 66].

Что касается синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), то частота данного синдрома у детей, рожденных с помощью ВРТ, в школьном возрасте не отличается от таковой у детей, рожденных после естественного зачатия [67]. Однако СДВГ нередко диагностируется у детей, рожденных более молодыми женщинами, курящими и пережившими период вынужденной бездетности, имеющими высокий ИМТ, перенесшими преэклампсию или кесарево сечение, а также у преждевременно родившихся детей с задержкой внутриутробного развития. Таким образом, СДВГ обусловлен скорее вышеперечисленными осложняющими факторами, чем самой процедурой ВРТ [68].

Получены обнадеживающие сведения об отсутствии повышенного риска ухудшения нейрокогнитивных функций, отклонений в поведении в подростковом возрасте, снижения успеваемости в школе или уровня жизни у детей, родившихся в результате применения ВРТ. Кроме того, ряд данных позволяет предположить, что такие дети могут даже лучше успевать в школе, чем их сверстники, родившиеся в результате естественного зачатия, хотя это отличие, скорее всего, является следствием разного уровня образования родителей [64].

Любая возможная ассоциация ВРТ с ДЦП, аутизмом или СДВГ требует подтверждения, поскольку эти состояния очень часто развиваются у детей, родители которых имеют нарушения репродуктивной функции, но не прибегают к применению ВРТ [64].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Данные литературы позволяют сделать вывод, что состояние физического здоровья детей, родившихся в результате ВРТ и естественного зачатия, практически не отличается, за исключением случаев неблагоприятного воздействия факторов, ассоциирующихся с многоплодной беременностью и недоношенностью. Опубликованы обнадеживающие результаты относительно отдаленных последствий ВРТ в плане риска развития рака в детском возрасте и ухудшения качества жизни. Тем не менее есть основания считать, что факторы риска сердечно-сосудистых и метаболических расстройств, проявляющиеся в детском возрасте, могут усугубляться в течение последующей жизни и приводить к хроническим кардиометаболическим заболеваниям. До настоящего времени остается открытым вопрос о фертильной способности у мужского населения популяции ВРТ, что требует подтверждения дополнительными исследованиями. Поскольку в настоящее время трудно установить, являются ли отдельные результаты следствием генетических особенностей, либо следствием непосредственного воздействия ВРТ как таковых, и/или опосредованных через него неблагоприятных перинатальных исходов, в будущих исследованиях необходимо выяснить причинно-следственную связь между ВРТ и фертильностью.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Дизайн исследования

В соответствии с поставленными задачами исследование включало несколько этапов:

- ✓ анамнестический анализ перинатального периода, в том числе семейный анамнез
- ✓ одноцентровое одномоментное обсервационное контролируемое исследование с подбором участников по принципу «случай – контроль» с целью оценки физического развития
- ✓ оценка психомоторного развития детей, рожденных от одноплодной беременности
- ✓ исследование гормонального и биохимического профиля детям, рожденным с помощью ВРТ и зачатым спонтанно
- ✓ оценка частоты и структуры врожденных пороков развития (ВПР) детей, рожденных с помощью ВРТ

В исследование вошли 105 детей, рожденных при помощи ВРТ (группа 1) от одноплодной (группа 1а) и многоплодной беременности (группа 1б), и 117 детей, зачатых естественным путем (группа 2), с момента рождения до 11 лет до наступления пубертата. 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) [69].

### **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 SDS ИМТ  $>1 < 2$ ; диагностическим критерием ожирения – SDS ИМТ  $\geq 2$  [70].

Коэффициент среднего отклонения (standard deviation score - SDS) роста, массы тела, ИМТ рассчитывался при помощи приложения Auxology.

Оценка стадии полового развития проводилась согласно классификации Tanner J.M. (1962).

## **Оценка психомоторного развития**

Оценка психомоторного развития проводилось детям, рожденным от одноплодной беременности методами ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми спонтанно. Группы были подобраны парно-сопряженным методом и сопоставимы по полу и возрасту ребенка, шкале Апгар, антропометрическим показателям при рождении.

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 [27, 30]. Данная методика позволяет отдельно оценить развитие макромоторики, формирование навыков

решения наглядных (КАТ) и речевых задач (КЛАМС). Учитывая, что в большинстве общеизвестных шкал развития почти отсутствуют разбросы нормативов, методика по КАТ/КЛАМС позволяет быстро и объективно оценить грани развития, выявить способности ребенка выполнить тот или иной тест. Шкала КАТ/КЛАМС может быть использована для оценки развития всех детей первых 3 лет жизни (табл.2).

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 нормальное. Если коэффициент развития был равен или менее 75 — определялось отставание развития, а при различных показателях в 3 системах — диссоциация развития. Полученный результат позволял выбирать соответствующую тактику коррекционных мероприятий.

Для недоношенных детей подсчет коэффициента развития на фактический возраст не дает объективной оценки состояния развития ребенка, поскольку показатели длительное время значительно снижены. 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).



Таблица 2.

## Шкала КАТ / КЛАМС

Возраст	КЛАМС язык/речь	КАТ решение задач	Моторика
1 месяц	Реагирует на звук. Затихает на руках	Фиксирует взгляд на кольцо (погремушке)	Поднимает подбородок, лежа на животе
2 месяца	Улыбается	Следует за кольцом горизонтально и вертикально	Поднимает грудь
3 месяца	Гулит (гласные звуки)	Следит за кольцом по кругу, горизонтально, вертикально. В положении на животе держится на предплечьях	Приподнимается на предплечьях
4 месяца	Ориентируется на голос. Громко смеется	Держится на кистях в положении на животе. Манипулирует кистями	Переворачивается с живота на спину, со спины на живот
5 месяцев	Поворачивается в сторону звонка. Говорит «АГУ», дразнит	Тянет кольцо вниз. Перемещает объекты.	Сидит с поддержкой

		Рассматривает маленький красный шарик	
6 месяцев		Радиальное сгребующее движение. За маленькие предметы берется большим указательным и средним пальцами кисти	Сидит
7 месяцев	Ориентируется на звонок сверху вниз и в направлении вверх	Пытается взять шарик. Вынимает колышек из доски с колышками	Ползает
8 месяцев	«ДА-ДА» не к месту. «МА-МА» не к месту	Тянет веревку, чтобы достать кольцо. Берет шарик. Исследует колокольчик	Садится
9 месяцев	Поворачивается прямо на звонок. Игра жестов (печет пирожки)	Берет тремя пальцами. Звонит в колокольчик. Смотрит за край в поисках игрушки	Ползает

10 месяцев	Понимает слово «НЕТ». «ДА-ДА», «МА-МА» осмысленно	Составляет кубик и чашку. Открывает закрытый колокольчик	Подтягивается, чтобы встать
11 месяцев	Одно слово	Захват сверху вниз. Находит кубик под чашкой	Ползает, путешествуя
12 месяцев	Односложная команда жестов. Словарь из двух слов	Кладет кубик в чашку. Пытается провести линию на бумаге	Ходит
14 месяцев	Словарь из трех слов. Невнятное бормотание	Решает задачу со стеклом (находит игрушку за стеклом). Вставляет и вынимает колышки (захват тремя пальцами сверху)	
16 месяцев	Словарь из 4 – 6 слов. Односложная команда без жеста	Решает задачу с шариком и бутылкой. Сопоставляет два круга. Имитирует каракули на бумаге	Бегает
18 месяцев (1,5 года)	Внятное бормотание. Словарь из 7 – 10 слов.	Кладет 10 кубиков в чашку. Спонтанно рисует каракули.	18 месяцев (1,5 года)

	Показывает на одну картинку. Показывает на одну часть тела.	Собирает простейшую составную игру	
24 месяца (2 года)	Словарь из 50 слов. Предложение из двух слов (существительное + глагол). Двухступенчатая команда. Неправильное употребление местоимений.	Пытается сложить лист бумаги. Строит поезд из 4-х кубиков. Имитирует штрихование карандашом	24 месяца (2 года)
30 месяцев	Правильно употребляет местоимения. Понятие о единице. Вспоминает две цифры. Показывает на семь картинок	Горизонтальная / вертикальная черта карандашом. Строит поезд с трубой. Складывает бумагу, проглаживает перегиб	
36 месяцев (3 года)	Словарь из 250 слов. Предложения в три слова. Вспоминает 3 цифры. Следует двум командам	Строит мост из 3-х кубиков. Рисует круг. Называет один цвет. Рисует человека (голова + другая часть тела)	Нажимает на педали

## 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:

$$SDS = (\text{фактический показатель} - \text{средний показатель для данного возраста}) / \text{стандартное отклонение для данного возраста}$$

Лабораторные исследования уровня ТТГ и Т4 свободного были выполнены на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHИТЕСТ i2000sr (АВВОТТ); 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). Референсные интервалы - 2,3-26,4 Ед/л. 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

Рутинные биохимические исследования крови (глюкоза крови натощак, триглицериды (ТГ), общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)) были выполнены 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 крови: глюкоза натощак – 3,1-6,1 ммоль/л; общий холестерин – 3,3-5,2 ммоль/л; ЛПВП -1,15- 2,6 ммоль/л; ЛПНП – 1,1-3,0 ммоль/л; триглицериды – 0,1-1,7 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 (2014) [71].

## 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 (Ме [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% - го доверительного интервала (ОР, 95% ДИ). Критический уровень значимости различий принимался равным 0,05.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Анализ анамнестических данных биологических родителей и детей, участвующих в исследовании, включало 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 и группы 2 от одноплодной беременности. В 1а группе 39 (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 23 (19,7%) беременности протекали 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.3).

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.3).

Таблица 3.

## Характеристика исследуемых групп

	Группа 1а (n=61)	Группа 2 (n=117)	p
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) (рис.1, табл.4).

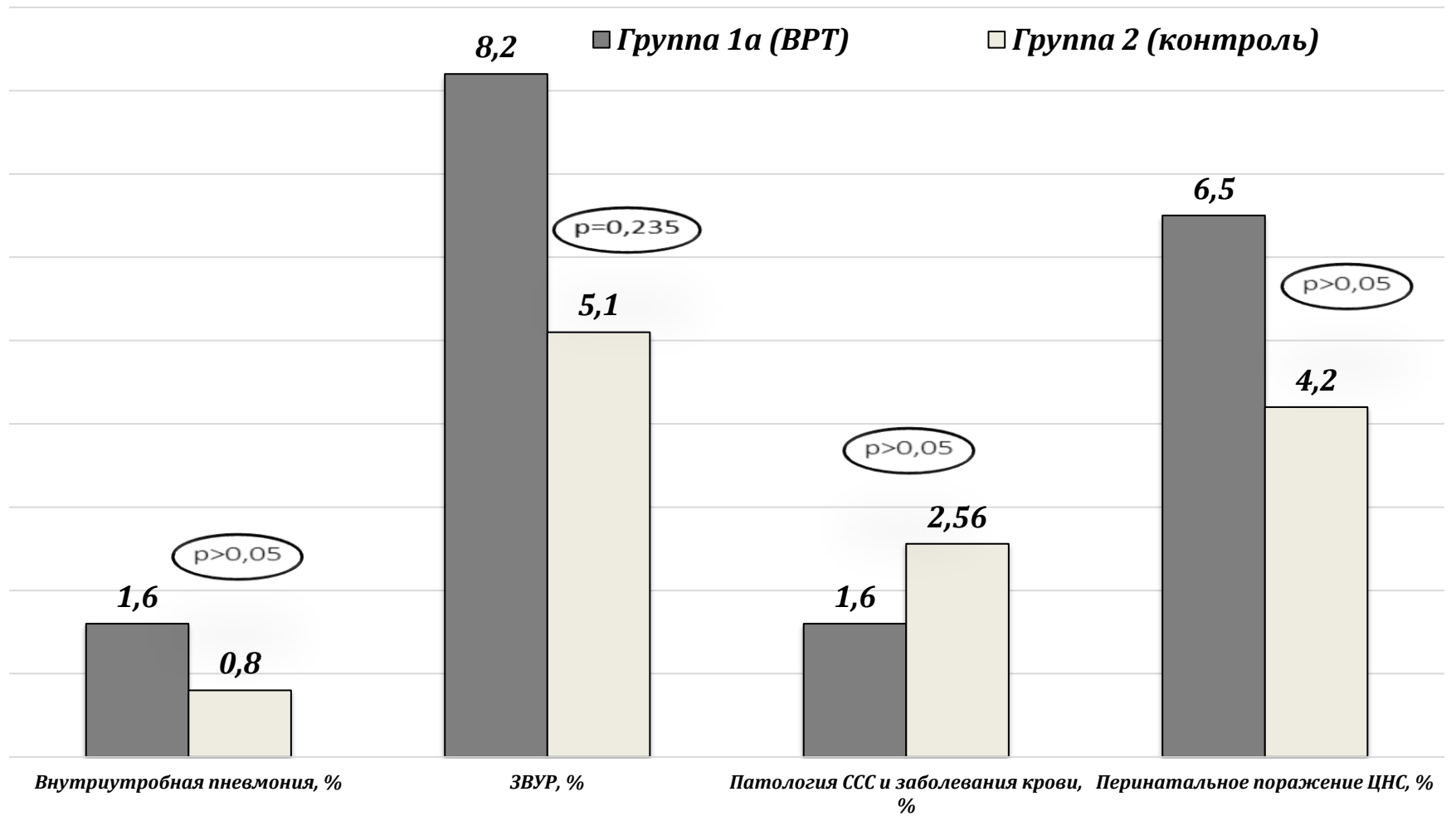


Рисунок 1. Заболеваемость детей, рожденных от одноплодной беременности в неонатальном периоде

Таблица 4.

**Заболеваемость новорожденных по нозологическим формам**

Патология	Группа 1а	Группа 2	р
Внутриутробная пневмония, %	1,6	0,8	p>0,05
ЗВУР, %	8,2	5,1	p=0,235
Патология сердечно-сосудистой системы и заболевания крови, %	1,6	2,56	p>0,05
Перинатальное поражение ЦНС, Синдром мышечной дистонии, %	6,5	4,2	p>0,05

В процессе работы мы отдельно анализировали данные детей, рожденных с помощью ВРТ от многоплодной беременности (группа 1б). Средний возраст матерей составил  $34,2 \pm 1,4$ ; отцов -  $35,6 \pm 1,7$  лет. Средний гестационный возраст составил  $34,7 \pm 1,3$  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.5). Во время проведения исследования в данной группе (группа 1б) 1 ребенок умер на 3-е сутки жизни.

**Таблица 5.**

**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

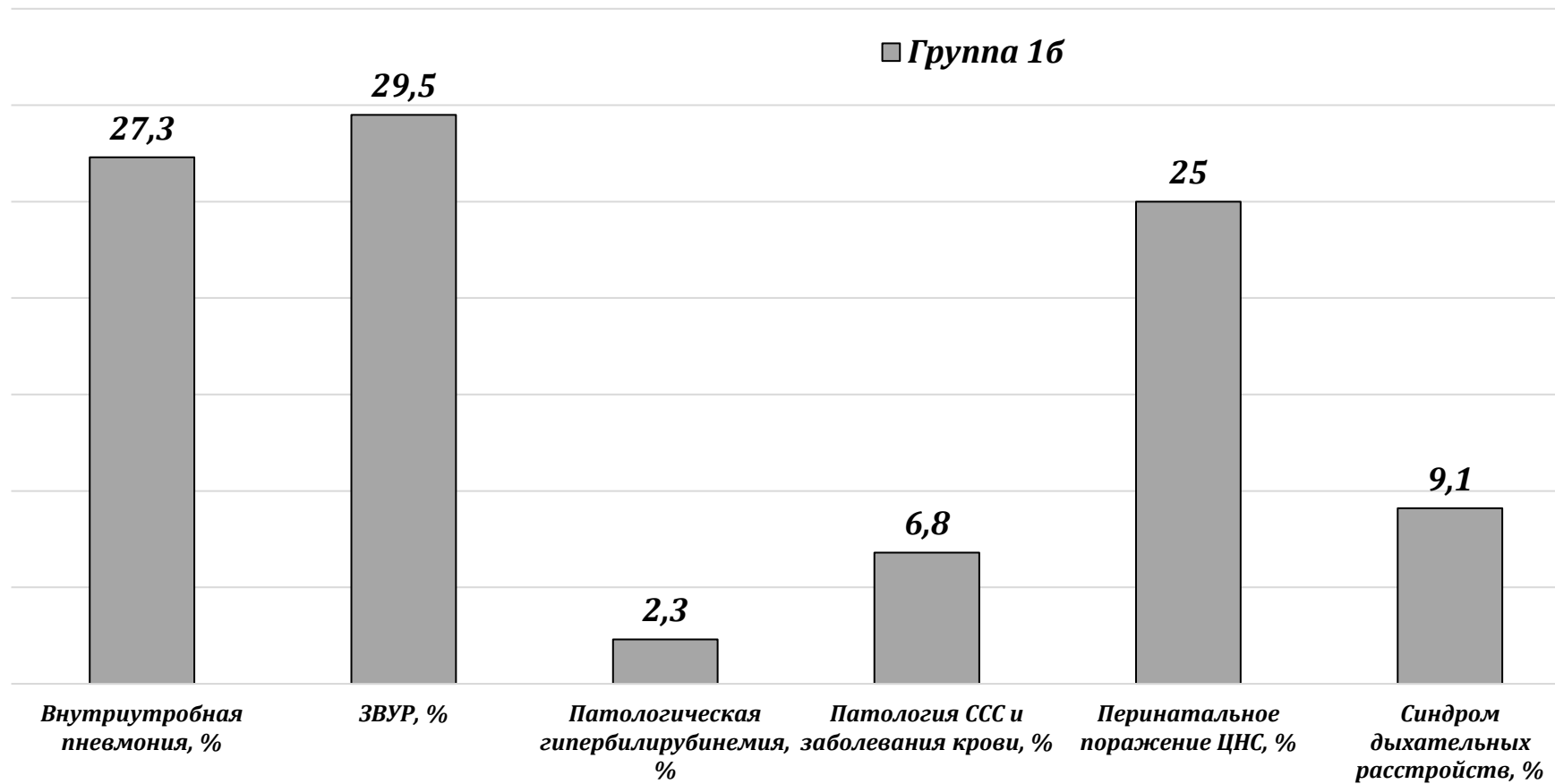
При анализе частоты заболеваемости в неонатальном периоде в группе детей из многоплодной беременности чаще встречались: ЗВУР (29,5%), внутриутробная пневмония (27,3%), перинатальное поражение ЦНС и синдром мышечной дистонии (25,0%). Однако, полученные данные, вероятно, не были связаны с использованием 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. Спектр патологических состояний, характерных для перинатального периода, у детей, рожденных от многоплодной беременности, представлен в таблице 6 и рисунке 2.

Таблица 6.

### Заболеваемость новорожденных по нозологическим формам

Патология	Группа 1б
Внутриутробная пневмония, %	27,3
ЗВУР, %	29,5
Патологическая гипербилирубинемия, %	2,3
Патология сердечно-сосудистой системы и заболевания крови, %	6,8
Перинатальное поражение ЦНС, Синдром мышечной дистонии, %	25,0
Синдром дыхательных расстройств, %	9,1



**Рисунок 2. Заболеваемость детей, рожденных от многоплодной беременности в неонатальном периоде**

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.7).

Таблица 7.

**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

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.8).

Таблица 8.

**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>
до29 лет	42 (68,9%)	9 (20,5%)	1	42 (63,6%)	12 (30,8%)	1
от29 лет	19 (31,1%)	35 (79,5%)	3,6	24 (36,3%)	27 (69,2%)	2,3



### 3.2 Клинико – антропометрическое исследование детей, рожденных с помощью 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 53 (60,0%) ребенка были рождены от одноплодной беременности и 35 (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. В группу 1а входили 53 ребенка; в группу 2 – 117 детей.

Анализ весоростовых показателей детей, рожденных от одноплодной беременности, в группе 1а включал данные 40 детей в возрасте до 1 года, 26 детей в возрасте от 1 года до 3 лет и 26 детей в возрасте от 3 до 11 лет; в группе 2 – 54, 37 и 87 детей соответственно. На момент рождения массу тела менее 1000 г имели 1 (1,9%) ребенок в группе 1а и 1 (0,8%) ребенок в группе 2. Массу тела 1001–1500 г в группе 1а имели 2 (3,8%) ребенка; в группе 2 – 1 (0,8%) ребенок. Массу тела 1501–2000 г в группе 1а имели 5 (9,4%) детей; в группе 2 – 1 (0,8%) ребенок. Массу тела 2001–2500 г в группе 1а имели 3 (5,7%) ребенка; в группе 2 – 5 (4,3%) детей. Массу тела более 2500 г в группе 1а имели 42 (79,2%) ребенка; в группе 2 – 109 (93,2%) детей. Разницы между группами по антропометрическим показателям на момент рождения выявлено не было (табл.9). Показатели длины тела, SDS длины тела, массы тела, SDS массы тела при рождении положительно коррелировали с гестационным возрастом у детей, рожденных с помощью 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 1 и 2 группы от одноплодной беременности выявлено не было (табл.9). Показатель SDS роста положительно коррелировал с SDS ИМТ 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 ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ).

Таблица 9.

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

	Группа 1а	Группа 2	р
<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

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).

Медиана массы и длины тела при рождении составила 2450 [2080;2690] и 44,2 [43,0;47,0]; медиана SDS массы и длины тела при рождении составила -1,04 [-2;0,25] и -1,54 [-2,65;0,23] соответственно. Показатели SDS роста и массы тела в возрасте 6 месяцев составили -1,61 [-3,06;-1,14] и -0,92 [-1,5;-0,16]; в 1 год - -1,56 [-2,34;-0,66] и -0,26 [-0,86;0,33]; в 2 года - -1,15 [-1,78;0,17] и -0,26 [-0,56;0,19]; в 3 года - -0,58 [-1,05;0,52] и -0,66 [-1,05;-0,23]; с 3 до 11 лет - -0,39 [-1,24;0,19] и -0,63 [-1,63;-0,03] соответственно (табл.10). 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 ( $r= 0,67$ ,  $p<0,05$ ). 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 ( $r= 0,6$ ,  $p<0,05$ ).

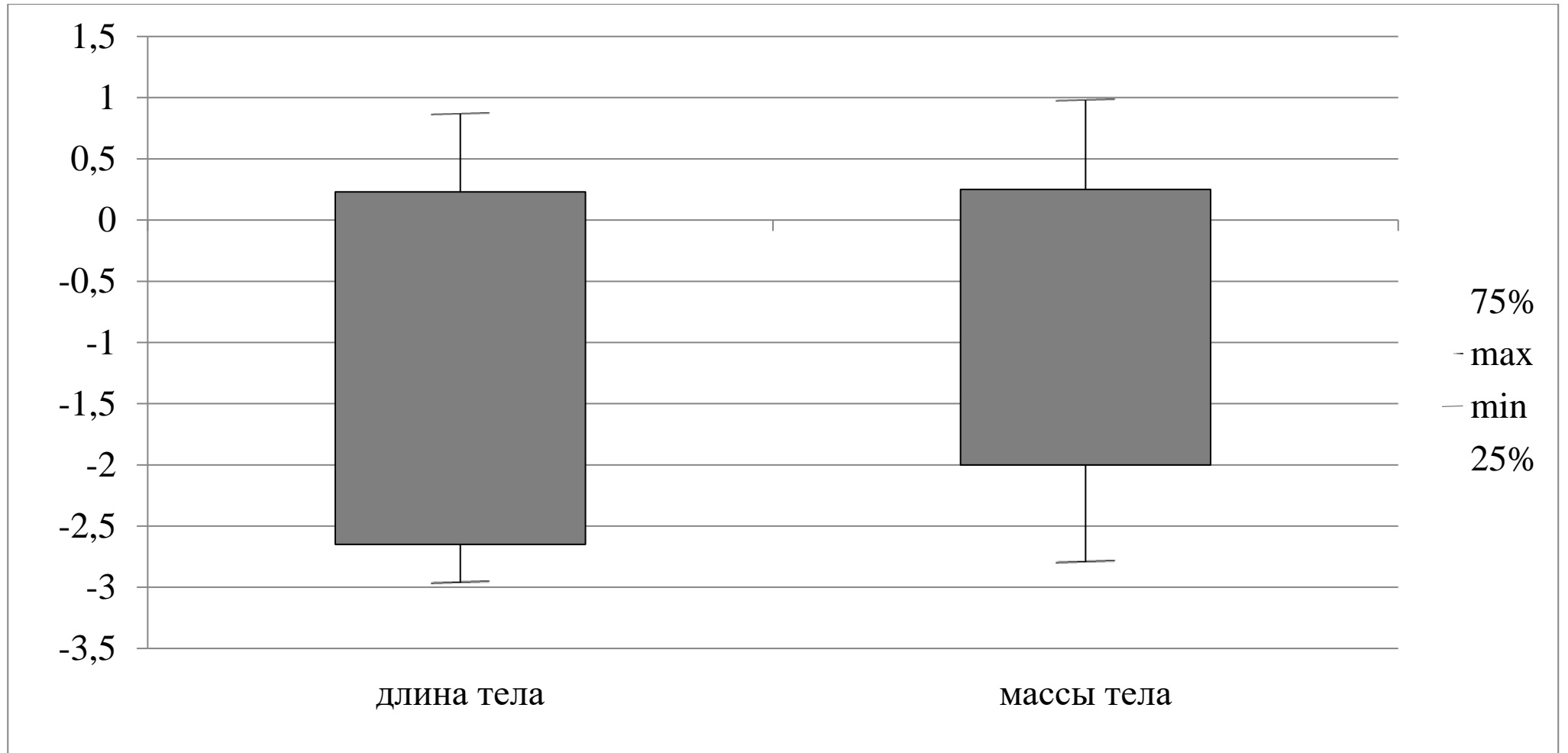
Таблица 10.

## Антропометрические показатели детей от многоплодной беременности

	Медиана (Q 25-75)
<b>При рождении (n=29)</b>	
Масса тела	2450 [2080;2690]
SDS массы тела	-1,04 [-2;0,25]
Длина тела	44,2 [43,0;47,0]
SDS длины тела	-1,54 [-2,65;0,23]
<b>6 месяцев (n=29)</b>	
SDS роста	-1,61 [-3,06;-1,14]
SDS ИМТ	-0,92 [-1,5;-0,16]
<b>1 год (n=35)</b>	
SDS роста	-1,56 [-2,34;-0,66]
SDS ИМТ	-0,26 [-0,86;0,33]
<b>2 года (n=35)</b>	
SDS роста	-1,15 [-1,78;0,17]
SDS ИМТ	-0,26 [-0,56;0,19]
<b>3 года (n=35)</b>	
SDS роста	-0,58 [-1,05;0,52]
SDS ИМТ	-0,66 [-1,05;-0,23]
<b>3 – 11 лет (n=17)</b>	
SDS роста	-0,39 [-1,24;0,19]
SDS ИМТ	-0,63 [-1,63;-0,03]

8 (22,9%) детей с ЗВУР в первые 3 года жизни имели весоростовые показатели ниже нормы (ниже 5 перцентилья) и только после 3 лет стали догонять сверстников. 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. 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).

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 (табл.10, рис.3,4).



**Рис.3. Показатели длины тела (SDS) и массы тела (SDS) при рождении**

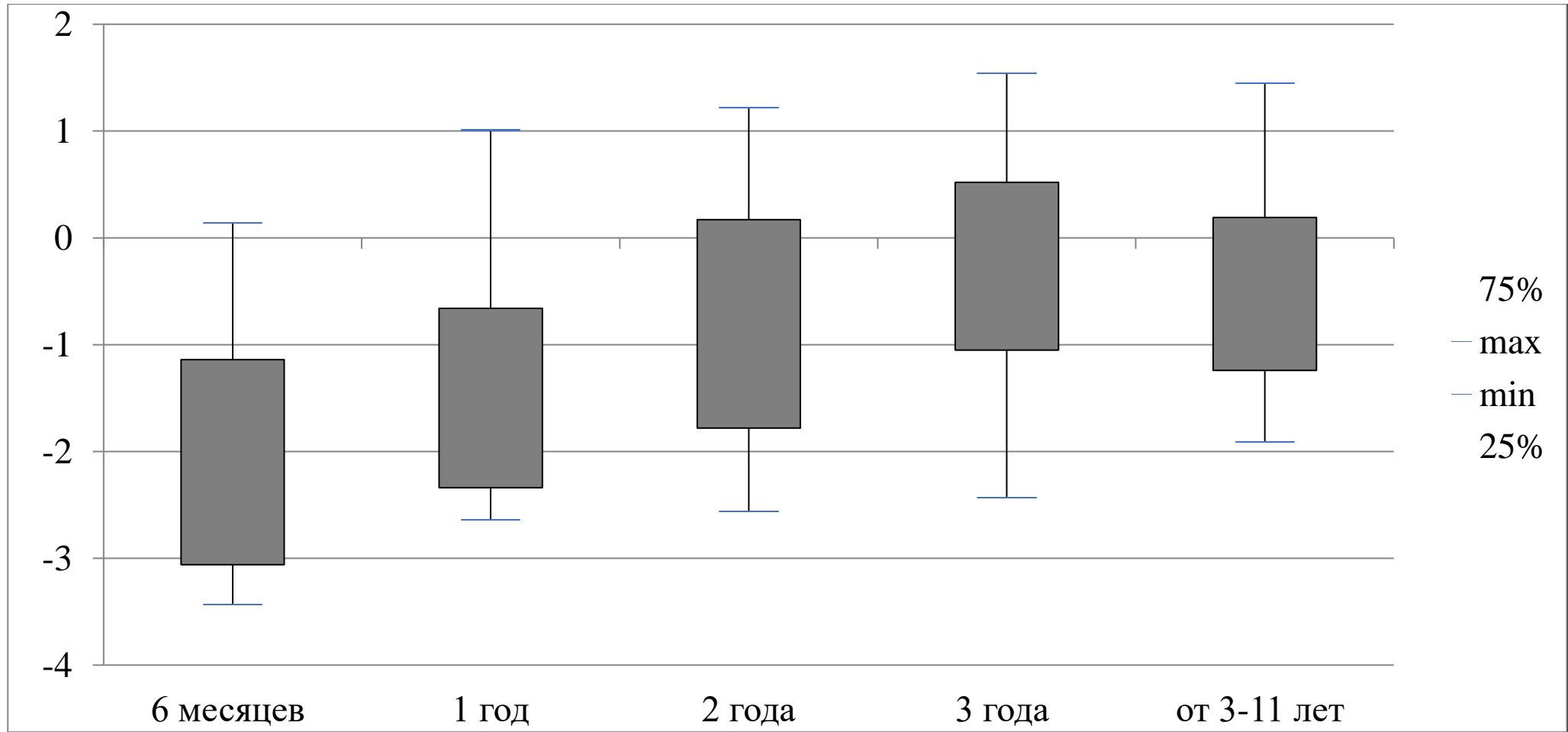


Рис.4. Показатели роста (SDS)



### 3.3 Особенности психомоторного развития и неврологической патологии детей, рожденных с помощью 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) соответственно ( $p > 0,05$ ).

Показатель речевого развития на первом году жизни у детей в группе 1а, составил  $78,1 \pm 10,96\%$ ; у детей в группе 2 -  $81,3 \pm 11,35\%$ , что свидетельствует о достаточном коэффициенте речевого развития. 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.5).

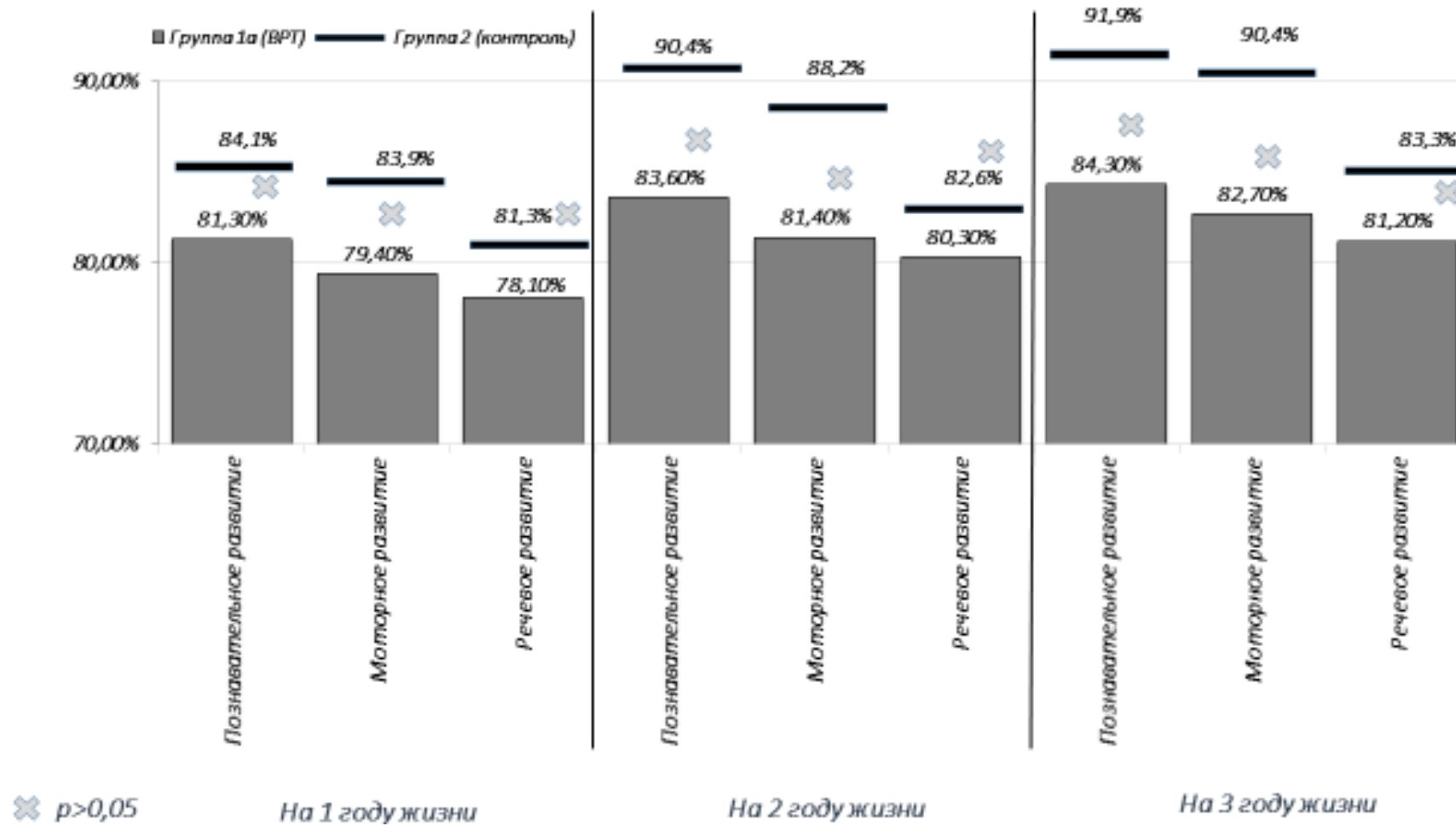


Рисунок 5. Показатели коэффициентов психомоторного развития на 1, 2 и 3 году жизни

В целом анализ состояния познавательного и моторного развития в группе 1а показал, что у 6,9% детей показатели оказались меньше 75, что указывает 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%.

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 ( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, полученные нами результаты наблюдения за детьми, рожденными с помощью применения ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно, свидетельствуют 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 литературе широко обсуждается вопрос оценки психомоторного развития у глубоконедоношенных детей. Для иллюстрации предлагается клинический случай развития ребенка, находящегося под наблюдением в течение 3 лет.

### *Клинический случай*

Недоношенная девочка, рожденная женщиной 44 лет, от первой беременности, наступившей с помощью ЭКО, протекавшей с угрозой прерывания, от первых оперативных родов на 30 неделе гестации. Масса тела при рождении 900 г, длина 37 см. Оценка по шкале Апгар не проводилась ввиду тяжелого состояния ребенка за счет выраженной морфофункциональной незрелости, по поводу чего проводилась ИВЛ в течение 12 дней. На этом фоне девочка перенесла двухстороннюю пневмонию. На НСГ отмечались признаки отека паренхимы, расширение боковых желудочков. В лечении применялась ИВЛ с высоким содержанием кислорода, инфузионная и антибактериальная

терапия. В течение первых дней жизни девочка находилась на парентеральном питании, затем получала питание через зонд и к 60-м суткам начала полноценно самостоятельно сосать и удерживать тепло без кувезного содержания. Антропометрические показатели были следующими: в 1 месяц жизни масса тела составила 1050 г, длина — 41 см, в 2 месяца масса тела — 1390 г, длина тела — 44 см; в 3 месяца масса тела — 2080 г, длина 46 см. К 3,5 месяцам ребенок был подготовлен к выписке домой с массой тела 2300 г, длиной — 47 см.

В Центр обратились через 1 месяц после выписки домой. Мы наблюдали ребенка в дальнейшем в течение 2 лет. Показатели физического развития девочки были ниже нормы и низкими. В первые месяцы это было связано с незрелостью ребенка и трудностями адаптации. Впоследствии девочка ела плохо небольшими порциями. В рацион включались высококалорийные смеси, с целью стимуляции энергообмена клетки — препараты L-карнитина. К 12 месяцам девочка весила 6900 г, длина ее составляла 69 см, что соответствовало ниже нормы. К 18 месяцам вес составил 8000 г, рост — 73 см; а к 2 годам — 10 кг и 82 см соответственно (физическое развитие низкое, 5 перцентиль). На средние показатели (25 перцентиль) стали выходить только после 2 лет жизни.

Оценка психомоторного развития ребенка производилась по шкале КАТ/КЛАМС. Показателям прироста психомоторных навыков уделялось особое значение как главным критериям развития. До 5 месяцев жизни (скорректированный возраст 3 месяца) развитие было медленным, в этом возрасте ребенок соответствовал 1 месяцу для доношенных детей. К этому возрасту коэффициент развития на фактический возраст составлял 20%, на скорректированный возраст — 33%. К 6 месяцу (скорректированный возраст 4 месяца) девочка хорошо удерживала голову, улыбалась в ответ, фиксировала взгляд и хорошо прослеживала за предметом, опиралась на предплечья, что свидетельствовало о 3-месячном развитии (прирост навыков 2 возрастных сроков за 1 месяц). К этому возрасту коэффициент развития на фактический возраст составлял 50%, на скорректированный возраст — 67%. В 7 месяцев

(скорректированный возраст 5 месяцев) девочка перевернулась на живот, гулила, брала игрушки и манипулировала ими, у нее появился комплекс оживления. Коэффициент развития на фактический возраст составлял 67%, на скорректированный возраст — 80%. Постепенно начали угасать рефлексы новорожденных и формироваться мышечный тонус. В дальнейшем также отмечался прирост психомоторных навыков и к 18 месяцам жизни соответствовал развитию годовалого ребенка (коэффициент развития на фактический возраст составлял 67%; на скорректированный возраст — 85%), а к 2 годам соответствовал доношенным сверстникам (коэффициент развития на фактический возраст составил 96%; на скорректированный возраст — 104%).

С помощью функциональных методов исследования были выявлены следующие особенности: со стороны сердечно-сосудистой системы в раннем адаптационном периоде отмечались признаки персистирующей фетальной коммуникации (внутри- и внесердечное шунтирование крови слева направо через овальное окно, что подтверждалось проведением ЭхоКГ и ЭКГ). Изменения сохранялись до 12 месяцев жизни. Со стороны ЦНС: на НСГ при рождении были признаки отека и незрелости головного мозга, в дальнейшем нормальные показатели; в неврологическом статусе в первое полугодие жизни сохранялась выраженная гипотония периферической мускулатуры, затем постепенно начали угасать рефлексы новорожденных с формированием нормального физиологического мышечного тонуса. Вакцинация проводилась по календарю, утвержденному МЗ РФ, в соответствии со скорректированным возрастом, переносилась хорошо. Таким образом, к двум годам жизни хронической патологии у девочки выявлено не было. Ребенок полностью сравнивался с доношенными сверстниками по психомоторному развитию.

В рамках нашей работы мы также исследовали частоту заболеваемости **неврологической патологии**, которая может непосредственно влиять на психосоматическое развитие.

Данный анализ проводился всем детям, рожденным с помощью ВРТ, от одноплодной и многоплодной беременности (n=61 и 44 соответственно), и детям, рожденным спонтанно (n=117).

Заболевания аутистического 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% (табл.11).

Из анамнестических данных известно, что последствия перинатального поражения ЦНС (ПППЦНС) 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% (табл.11, рис.6).

**Таблица 11.**

**Частота заболеваний неврологической патологии исследуемых групп**

Патология	Группа 1а	Группа 2	$p_{1а-2}$	Группа 1б
Заболевания аутистического спектра, %	-	0,85		4,5
Эпилептические приступы	-	-		3,3
ПППЦНС, синдром мышечной дистонии, %	6,5	4,2	$p>0,05$	25,0

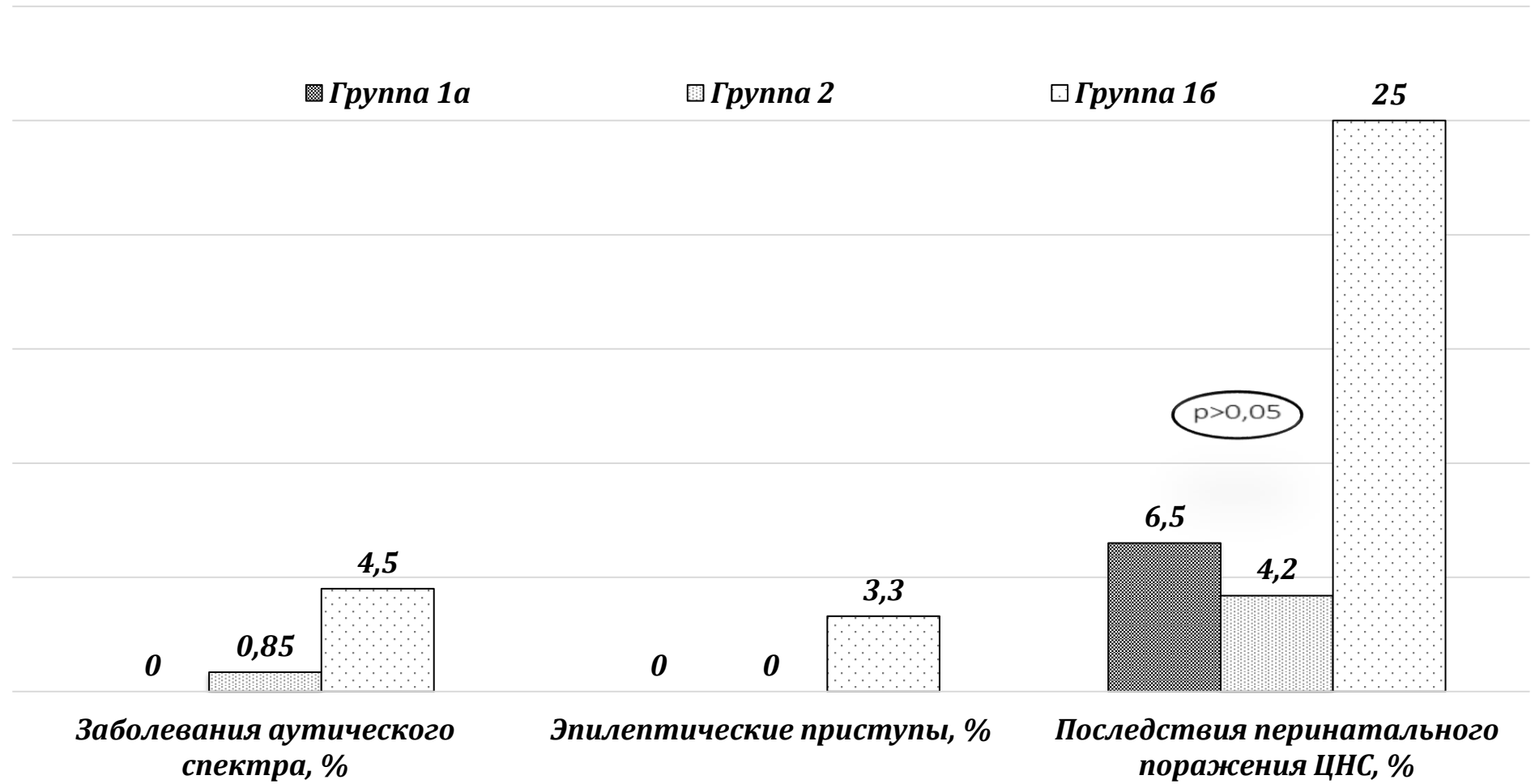


Рисунок 6. Частота заболеваний неврологической патологии исследуемых групп

### 3.4 Особенности эндокринного статуса детей, рожденных при помощи ВРТ

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

#### Исследование системы СТГ – ИФР-1

Исследование ИФР-1 в группе 1а (n=33) и группе 2 (n=42) показало, что медиана SDS ИФР-1 в группе 1а 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 не выявлено (p=0,63). Показатели SDS ИФР-1 представлены в табл.12.

**Таблица 12.**

**Показатели SDS ИФР-1 у детей, рожденных в результате применения ВРТ, и детей, зачатых естественным путем**

	<b>Группа 1а (n=33)</b>	<b>Группа 2 (n=42)</b>	<b>р</b>
<b>SDS ИФР-1</b>	0,1	-0,21	p=0,63
<b>Медиана (Q 25-75)</b>	-0,16 [-0,5;0,567]	0,04 [-1,05;0,56]	
<b>Минимум ÷ Максимум</b>	-1,682÷2,42	-2,497÷1,65	

При обследовании детей, рожденных от одноплодной беременности методами ВРТ, 2 мальчика были с синдромальной задержкой роста – синдром Рассела – Сильвера, у 1 ребенка диагностировался гипопитуитаризм: СТГ-



дефицит, вторичный гипотиреоз. Все 3 ребенка находились на терапии рекомбинантным гормоном роста. На момент осмотра дети с синдромом Рассела – Сильвера имели задержку роста. Ребенок с СТГ-дефицитом в возрасте 6 лет имел низкое физическое развитие и был ниже нормы ввиду позднего начала терапии (5 лет).

**Тиреоидный статус** 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 помощью 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 ( $p=0,71$ ). Таким образом, мы не получили достоверной разницы в показателях ТТГ и Т4 свободного между детьми, рожденными после применения ВРТ и рожденными спонтанно (табл.13).

**Таблица 13.**

**Тиреоидный статус детей исследуемых групп**

	<b>Группа 1а</b> <b>(n=40)</b>	<b>Группа 2</b> <b>(n=62)</b>	<b>p</b>
<b>ТТГ, мМЕ/л</b>	2,43 [2,09;5,875]	2,6 [1,98;3,72]	P=0,66
<b>Т4 св, пмоль/л</b>	13,77 [13,1;14,72]	14,3 [12,7;15,4]	P=0,71

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 помощью 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 ( $p>0,05$ ) (табл.14).

**Таблица 14.**

**Гормональный профиль детей исследуемых групп**

	<b>Группа 1а</b>	<b>Группа 2</b>	<b>р</b>
<b>Кортизол, нмоль/л</b>	220,35 [102;318,3]	259,8 [180;344]	$p>0,05$

При анализе частоты заболеваний надпочечников среди детей, рожденных с помощью ВРТ, 2 ребенка имели врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) (1 ребенок из группы 1а и 1 ребенок из группы 1б). Дети, рожденные при естественном зачатии, заболевания надпочечников не имели.

### **3.5 Особенности углеводного и липидного обмена детей, рожденных в результате применения ВРТ**

#### **Состояние жирового обмена у детей, рожденных с помощью ВРТ**

В данном разделе проводилось сравнительное исследование показателей массы тела и жирового обмена у детей, рожденных с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно.

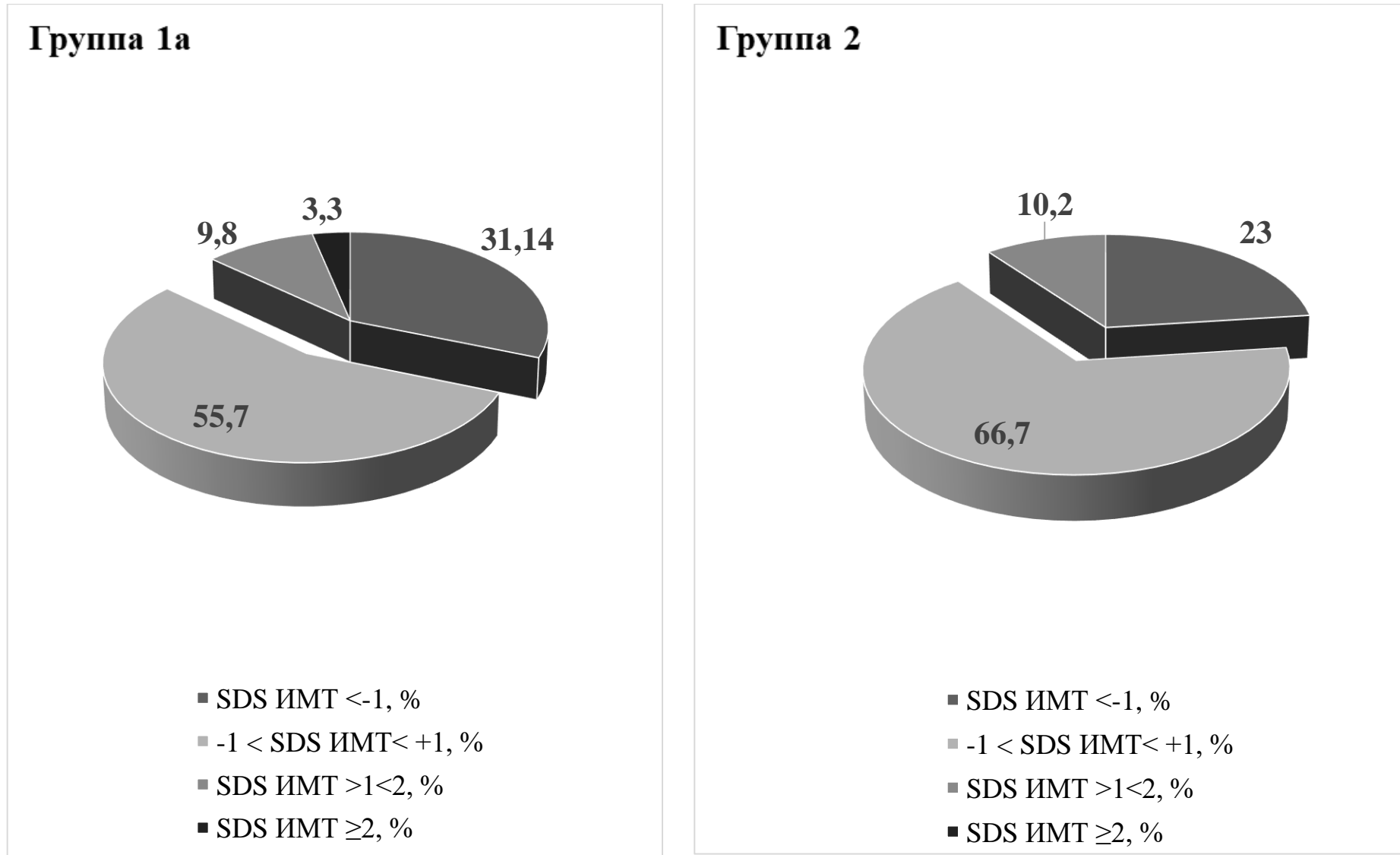
#### **Индекс массы тела у детей, рожденных с помощью ВРТ**

В исследование включено 105 детей, рожденных с помощью ВРТ, в возрасте до наступления пубертата. Из них 61 (58,1%) ребенок были рождены от одноплодной беременности (группа 1а): 34 (55,7%) мальчика и 27 (44,3%) девочек. Средний возраст детей составил  $4,11 \pm 0,8$ .

Группу контроля составили дети, рожденные спонтанно (группа 2,  $n=117$ ): 73 (62,4%) мальчика и 44 (37,6%) девочки. Средний возраст детей составил  $4,65 \pm 0,9$ .

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 (рис 7, табл.15).



**Рисунок 7. Показатели массы тела (SDS ИМТ) у детей, рожденных от одноплодной беременности**

Таблица 15.

**Показатели массы тела (SDS ИМТ) у детей, рожденных от одноплодной беременности**

	<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	-	

Проведенное исследование показало, что у 6 (9,8%) детей, рожденных с помощью ВРТ, была диагностирована избыточная масса тела в возрасте 3, 4 и 6 лет и у 2 (3,3%) детей – ожирение в возрасте 6 и 7 лет. Нормальные показатели SDS ИМТ имели 34 (55,7%) ребенка.

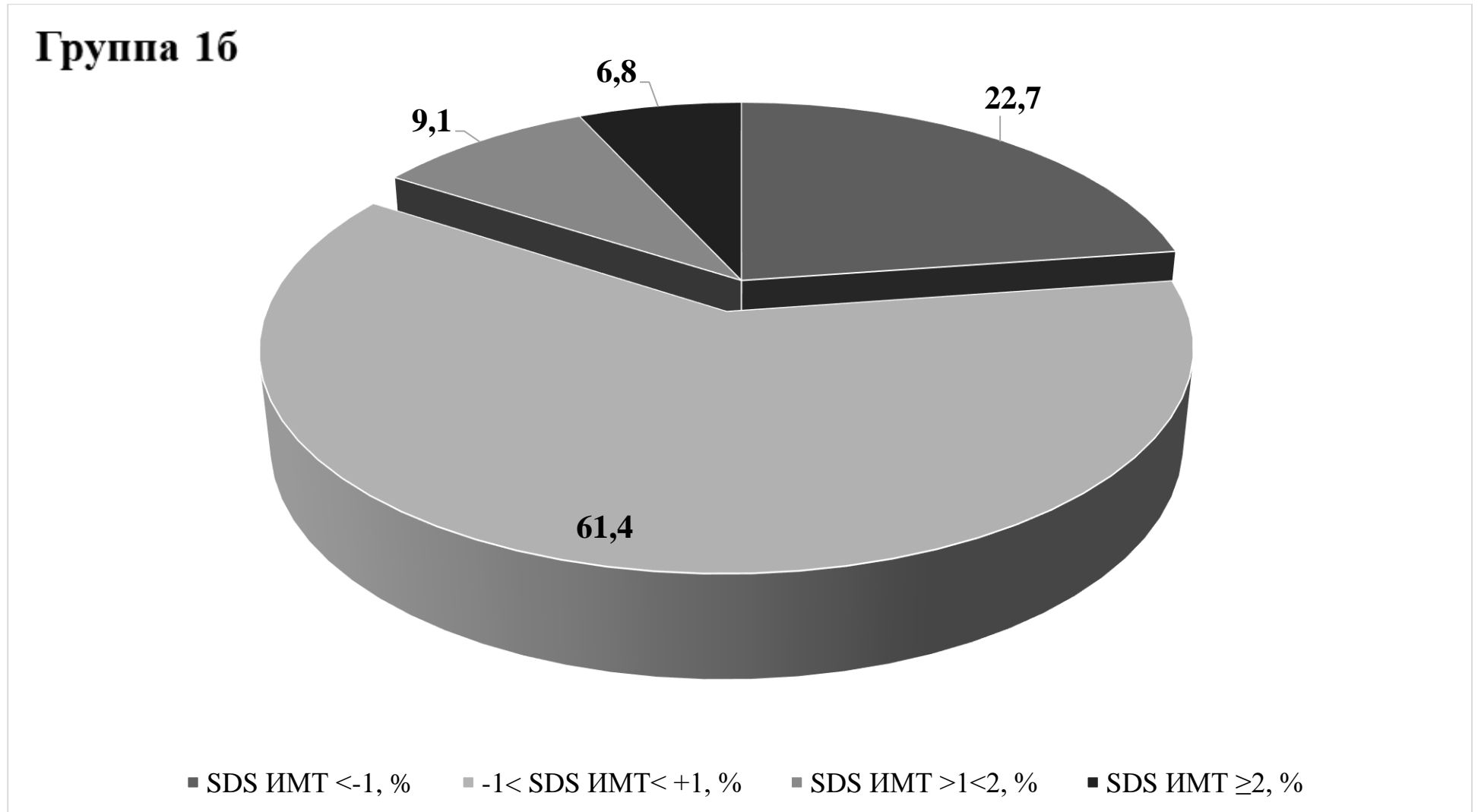
В группе детей, рожденных спонтанно, 12 (10,2%) детей имели избыточную массу тела. У 78 (66,7%) детей SDS ИМТ соответствовали норме. В результате проведенного нами исследования статистической значимой разницы в показателях SDS ИМТ между детьми двух групп выявлено не было (p>0,05).

Отдельно были проанализированы данные 44 (41,9%) детей, рожденных от многоплодной беременности. Численность мальчиков и девочек была в равном соотношении (50% каждые). Средний возраст пациентов составил 3,43±0,7. Медиана SDS ИМТ составила -0,197 [-0,82;0,65]. У 3 (6,8%) детей диагностировано ожирение (SDS ИМТ ≥2) в возрасте 2 и 4 лет; у 4 (2,3%) детей – избыточная масса тела (SDS ИМТ >1<2) в возрасте 3-5 лет. У 27 (61,4%) детей показатели SDS ИМТ соответствовали норме (±1SD) (табл.16, рис.8).

Таблица 16.

## Показатели ИМТ детей, рожденных от многоплодной беременности

	Группа 1б (n=44)
SDS ИМТ	-0,197[-0,82;0,65]
SDS ИМТ <-1, %	22,7
-1 < SDS ИМТ < +1, %	61,4
SDS ИМТ >1 < 2, %	9,1
SDS ИМТ ≥ 2, %	6,8



**Рисунок 8. Показатели массы тела (SDS ИМТ) у детей, рожденных от многоплодной беременности**



## **Исследование углеводного обмена у детей, рожденных с помощью 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 ( $p=0,11$ ) (табл.17).

Таблица 17.

**Показатели углеводного обмена у детей, рожденных с помощью ВРТ, и детей, рожденных при естественном зачатии**

	<b>Группа 1а (n=40)</b>	<b>Группа 2 (n=62)</b>	<b>p</b>
Глюкоза, ммоль/л	4,26 [4,1;4,59]	4,45 [4,3;4,68]	p=0,34
НbA1c, %	5,2 [5,1;5,4]	5,2 [5,05;5,55]	p=0,83
ИРИ, Ед/л	2,7 [2,4;3,5]	1,2 [0,9;1,6]	p=0,06
НОМА	0,49 [0,4;0,65]	0,23 [0,21;0,31]	p=0,11

В группе детей, рожденных с помощью ВРТ, у 1 ребенка диагностировалась инсулинорезистентность (индекс НОМА 5,35 при норме менее 3,2). 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 помощью 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 года 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 помощью 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 помощью 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 ребенка, рожденного с помощью ВРТ, диагностирована дислипидемия. Отмечалось повышение уровень ЛПНП до 3,04 ммоль/л и снижение уровня ЛПВП до 0,96 ммоль/л.

В таблице № 18, рисунке 9,10,11 представлено содержание липидов в сыворотке крови у детей, рожденных при помощи ВРТ, и детей, зачатых естественным путем, согласно возрастным периодам.

Таблица 18.

## Содержание липидов в сыворотке крови детей исследуемых групп

	Группа 1а	Группа 2	р
<b>до 1 года</b>			
	<b>(n=7)</b>	<b>(n=15)</b>	
Триглицериды, ммоль/л	0,69[0,5;1,2]	0,75 [0,56;1,12]	p=0,9
Холестерин, ммоль/л	4,76 [4,34;5,18]	4,56 [4,34;5,07]	p>0,05
ЛПНП, ммоль/л	1,7 [1,5;2,27]	1,9 [1,7;1,11]	p>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,13[1,03;1,71]	1,3 [1,01;1,54]	p>0,05
<b>с 1 года до 3 лет</b>			
	<b>(n=12)</b>	<b>(n=22)</b>	

Триглицериды, ммоль/л	0,8 [0,54;1,1]	0,64 [0,44;1,35]	p=0,93
Холестерин, ммоль/л	4,41 [4,055;4,68]	4,43 [3,82;4,86]	p=0,25
ЛПНП, ммоль/л	2,0 [1,8;2,57]	2,3 [1,8;2,74]	p=0,66
ЛПВП, ммоль/л	1,11 [0,995;1,75]	1,3 [1,01;1,64]	p=0,47
<b>с 3 до 11 лет</b>			
	<b>(n=21)</b>	<b>(n=25)</b>	
Триглицериды, ммоль/л	0,73 [0,54;1,2]	0,72 [0,65;1,3]	p>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,15 [4,02;4,62]	4,84 [3,82;4,86]	p=0,46
ЛПНП, ммоль/л	2,05 [1,95;2,57]	2,2 [2,0;2,41]	p=0,89
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,03;1,9]	1,5 [1,2;1,8]	p=0,77

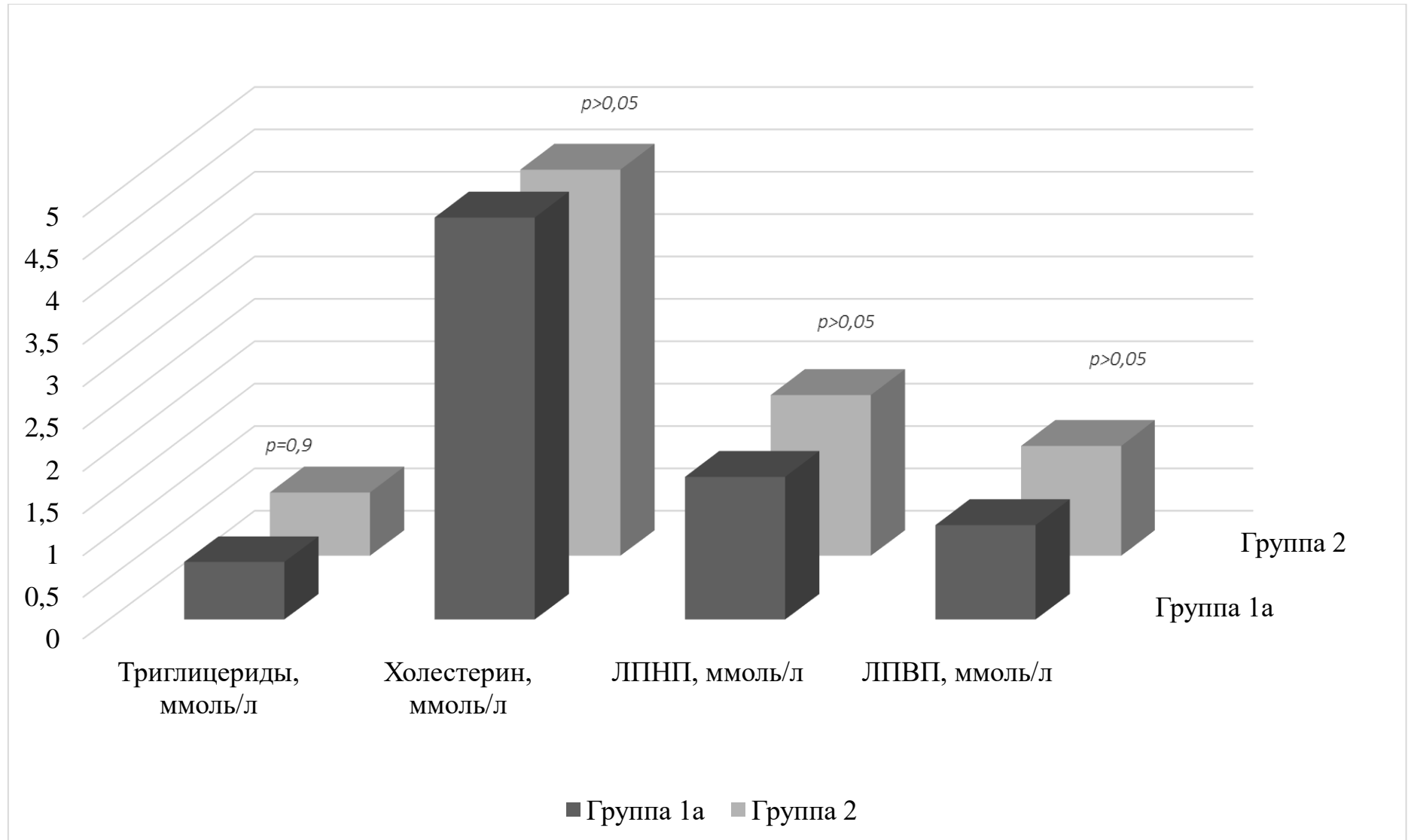
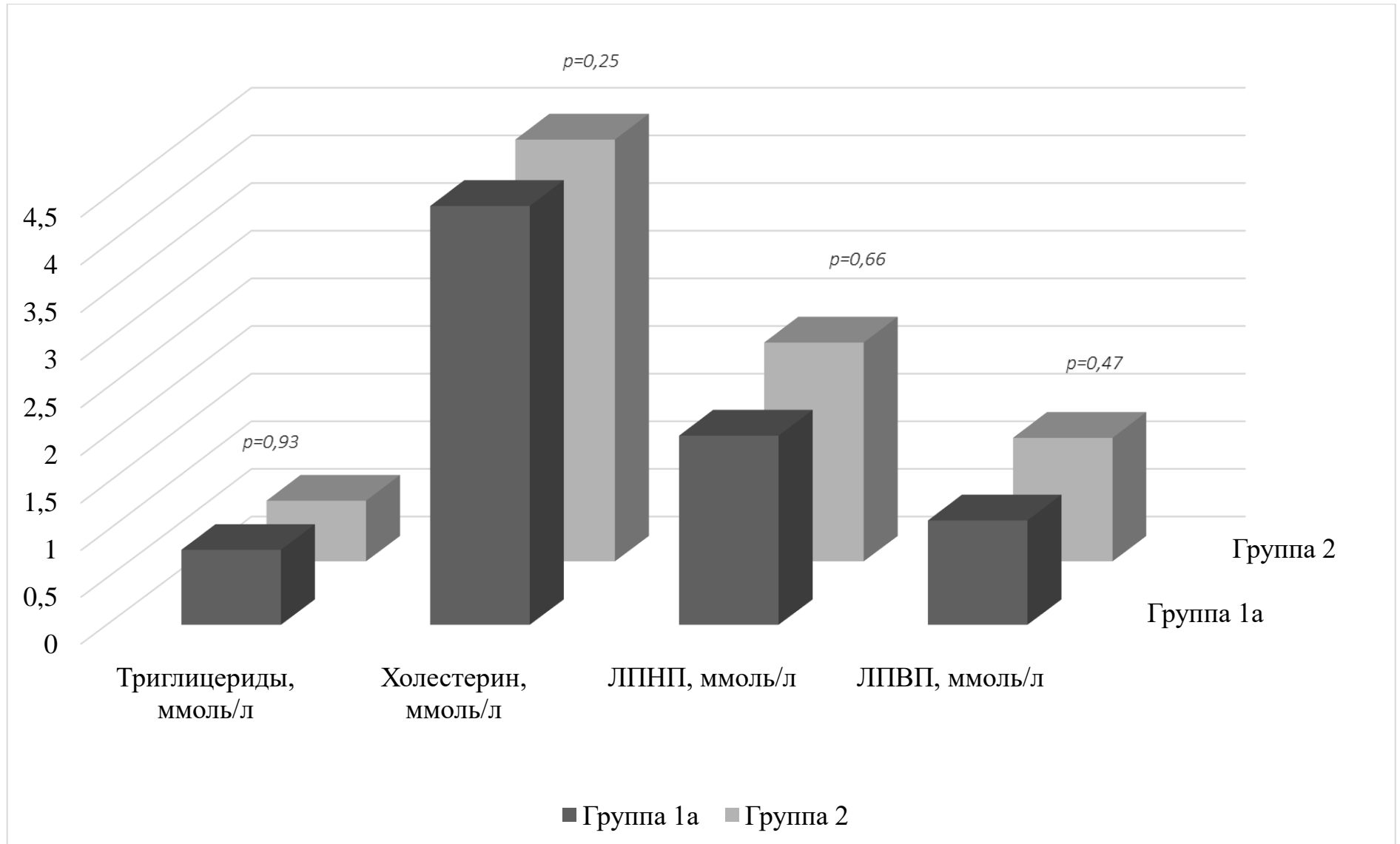


Рисунок 9. Содержание липидов в сыворотке крови детей исследуемых групп в возрасте до 1 года



**Рисунок 10. Содержание липидов в сыворотке крови детей исследуемых групп в возрасте от 1 года до 3 лет**



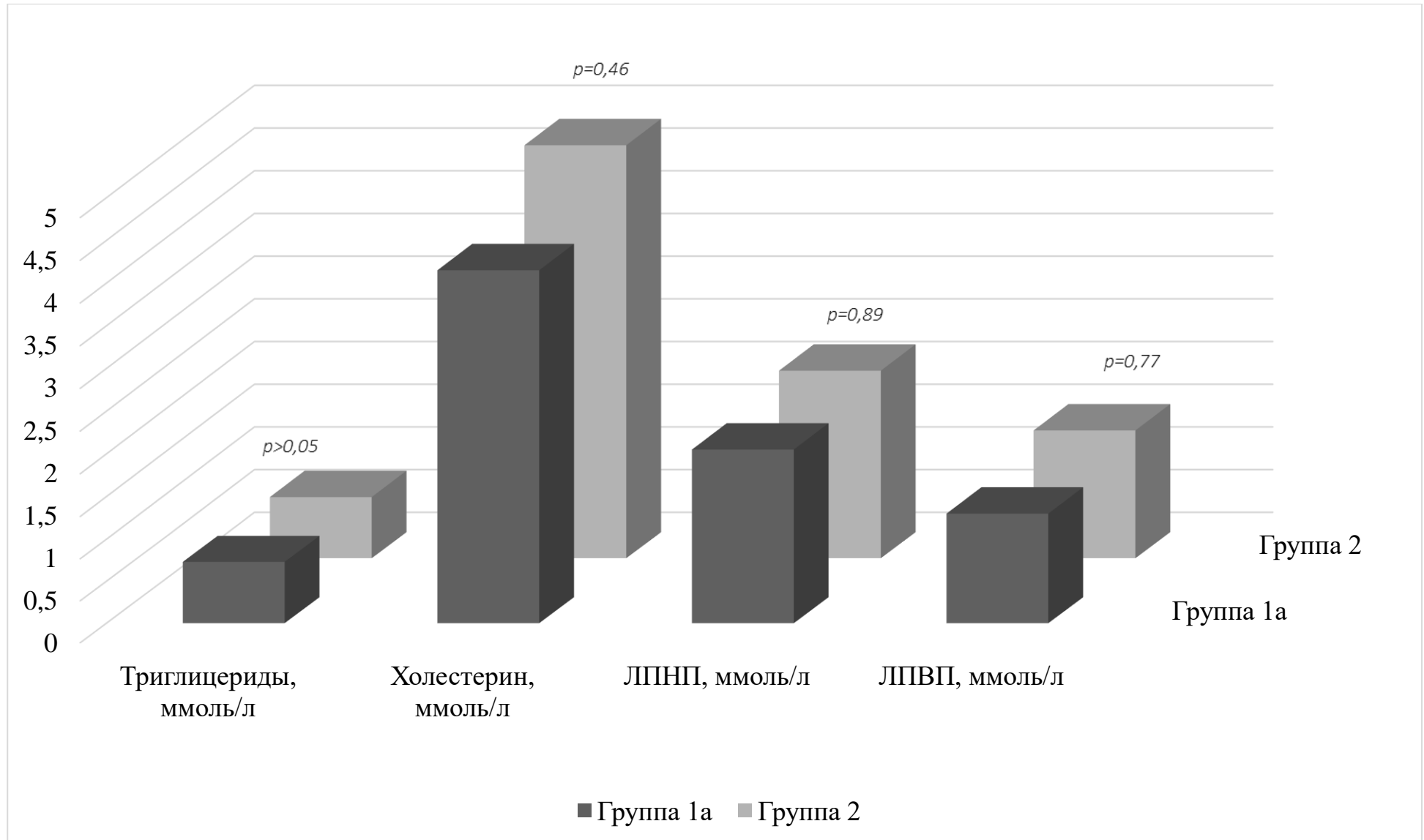


Рисунок 11. Содержание липидов в сыворотке крови детей исследуемых групп в возрасте с 3 до 11 лет

### 3.6 Анализ структуры и частоты врожденных пороков развития

Анализ структуры и частоты ВПР проводился у 100 детей (53 мальчика 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 случай (2,4%). 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 фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза: в группе 1а – 36 беременностей; в группе 1б – 26 беременностей. Средний возраст матерей в группе 1а составил  $33,4 \pm 1,6$ ; 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-х из 4-х 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 встречались 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 (табл.19, рис.12). Большую часть ВПС составили дефекты перегородок сердца (44,4%), т.е. почти половина всех зарегистрированных аномалий ССС.

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%) (табл.19).

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) (табл.19).

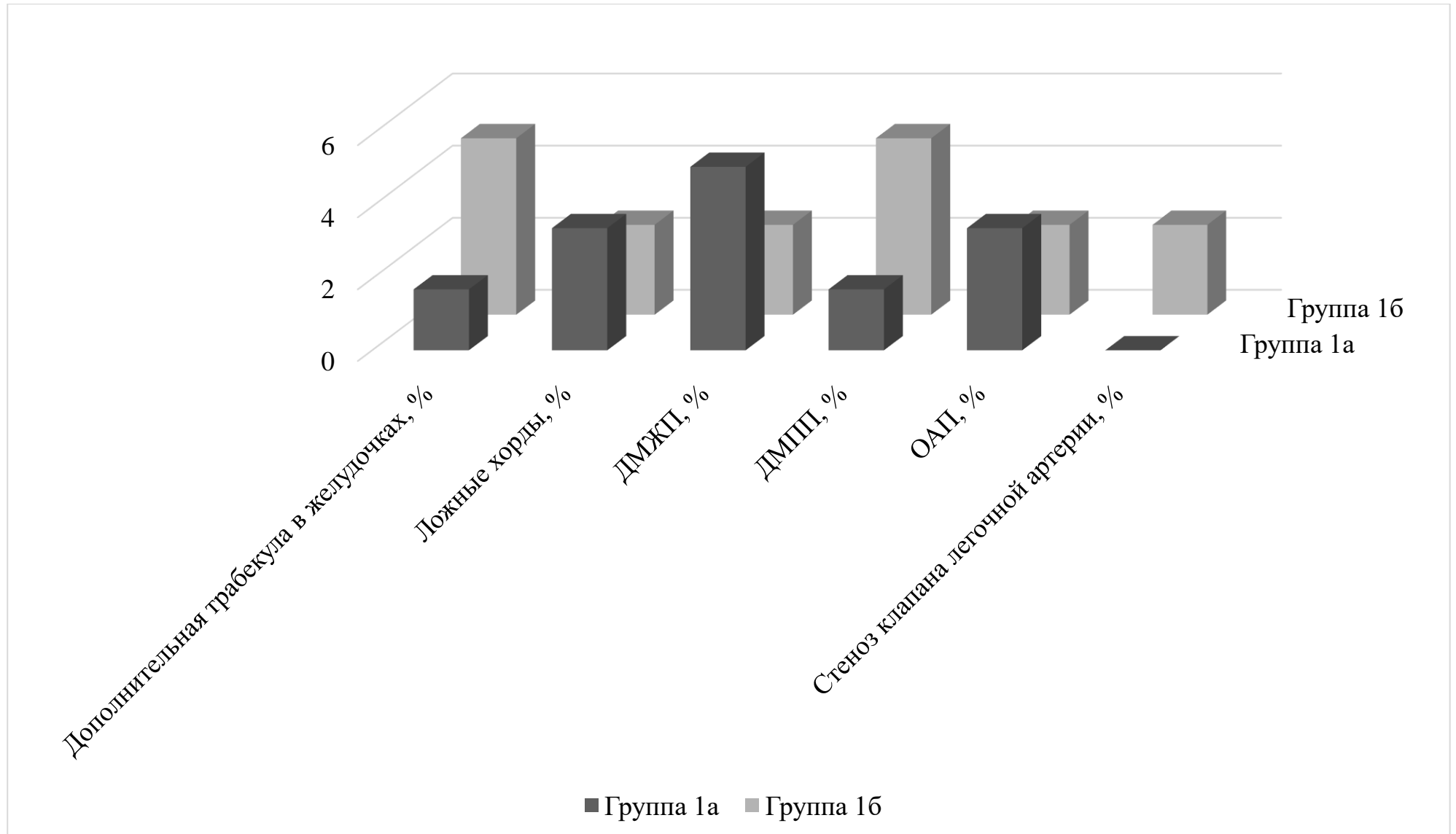
Среди хромосомных аномалий в нашей работе в группе 1б 1 ребенок (2,5%) имел синдром Дауна. По данным Российского и Европейского регистров частота синдрома Дауна составила 1,02 и 0,98; хромосомных аномалии - 4,99% и 10,38%. (табл.19). Таким образом, частота ВПР у детей, рожденных после применения ВРТ, в целом не превышала популяционные значения (рис.13,14).

Таблица 19.

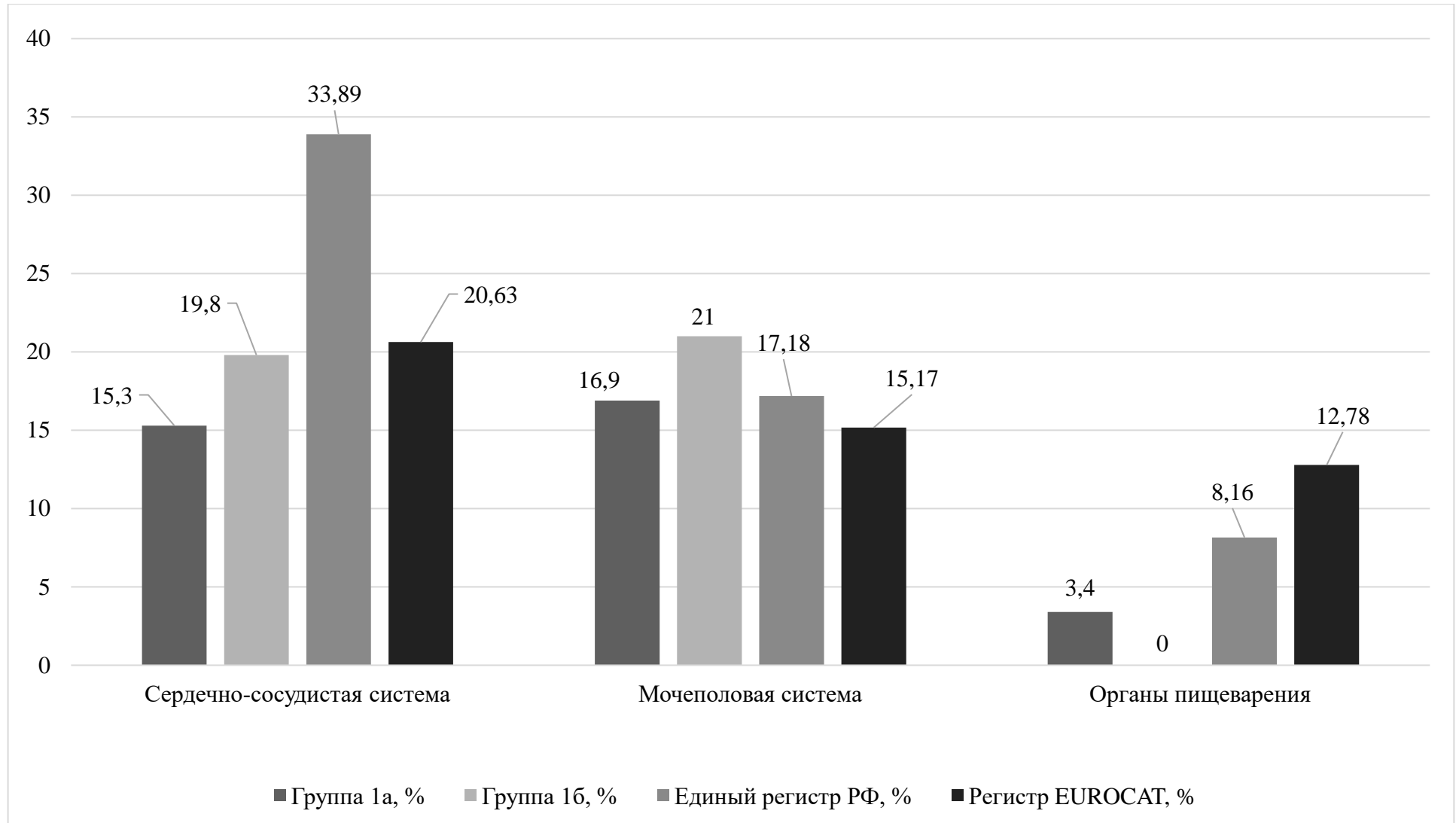
## Врожденные пороки развития у детей

	Группа 1а (n=59), %	Группа 1б (n=41), %	Единый регистр РФ, %	Регистр EUROCAT, %
<b>Мочеполовая система</b>	<b>16,9</b>	<b>21,0</b>	<b>17,18</b>	<b>15,17</b>
Асимметрия почек (левая больше правой)	1,7	-		
Гидронефроз	1,7	-		
Неполное удвоение ЧЛС	1,7	-		
Гипоспадия	5,9	-		
Крипторхизм	5,9	21,0		
<b>Органы пищеварения</b>	<b>3,4</b>	<b>-</b>	<b>8,16</b>	<b>12,78</b>
Долихосигма	1,7	-		
Диафрагмальная грыжа	1,7	-		
<b>Сердечно – сосудистая система</b>	<b>15,3</b>	<b>19,8</b>	<b>33,89</b>	<b>20,63</b>
Дополнительная трабекула в желудочках	1,7	4,9		

Ложные хорды	3,4	2,5		
ДМЖП	5,1	2,5		
ДМПП	1,7	4,9		
ОАП	3,4	2,5		
Стеноз клапана легочной артерии	-	2,5		
<b>Другое</b>	<b>1,7</b>	<b>2,5</b>	<b>5,92</b>	
Короткая уздечка языка	1,7	2,5		
<b>Хромосомные аномалии</b>	-	<b>2,5</b>	<b>4,99</b>	<b>10,38</b>
Синдром Дауна	-	2,5		



**Рисунок 12. Частота врожденных пороков сердца у детей, рожденных с помощью использования ВРТ**



**Рисунок 13. Частота врожденных пороков развития у детей, рожденных с помощью использования ВРТ, по данным Единого регистра Российской Федерации и регистра EUROCAT**

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На сегодняшний день не существует единого мнения, имеют ли дети, рожденные с помощью ВРТ, повышенный риск проблем со здоровьем по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем; связаны ли проблемы со здоровьем детей непосредственно с процедурой ВРТ или с первопричинами бесплодного брака. Ввиду различной методологии оценки факторов, влияющих на здоровье таких детей, существующие сведения носят противоречивый характер.

Как правило, вспомогательные репродуктивные методы считаются безопасными, но быстрый технический прогресс, приводящий к модификациям лечения, создает необходимость постоянного мониторинга безопасности ВРТ для детей, рожденных в результате их реализации [72]. До настоящего времени единой системы мониторинга за состоянием здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, нет, несмотря на то что беременность, наступившая при помощи вспомогательных технологий, является осложненной.

К возможным факторам, влияющим на неблагоприятные перинатальные последствия, многие авторы относят именно многоплодную беременность. До настоящего времени частота многоплодных родов, наступивших после применения ВРТ, в некоторых странах еще остается высокой: в Европе составляет 19,2% (2011); в Скандинавских странах – 11,6% (2007); в США - 26,6% (2013); в РФ - 18,0% (2016), 17,2% (2017), 14,0% (2018) [4, 7, 73].

Многоплодную беременность, вне зависимости от способа ее наступления, сопровождает большее число осложнений, чем одноплодную. Наиболее частые осложнения: угроза прерывания беременности, ЗВУР, фетоплацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода, низкая масса тела при рождении и недоношенность. Частота рождения недоношенных детей возрастает с увеличением числа плодов и достигает 22–85% при беременности двойнями.



Именно эти причины приводят к госпитализации свыше 70–90% новорожденных близнецов [74, 75].

Нами установлено, что дети, рожденные при помощи ВРТ от многоплодной беременности, рождались раньше срока в 63,6% случаев (от одноплодной беременности методами ВРТ - в 18,0% случаев; от спонтанной беременности - 7,7% случаев); в 100% случаев рождались путем кесарева сечения (при одноплодной беременности ВРТ – 68,9%, при спонтанной беременности – 28,2%); в 54,5% случаев рождались с низкой массой тела (менее 2500 г).

Для минимизации риска многоплодных родов чаще стал использоваться селективный перенос одного эмбриона. Так, в Скандинавских странах частота переноса одного эмбриона увеличилась с 10% в 2000 году до 70-80% к 2016 году; в РФ - 40,1% (2016), 52,3(2018) [4, 7, 76, 77].

Однако и при одноплодной беременности, наступившей с помощью ВРТ, могут наблюдаться неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы [19, 78, 79, 80]. Анализируя перинатальный анамнез, мы получили результаты, подтверждающие, что дети, рожденные при помощи ВРТ, независимо от фактора многоплодности, достоверно чаще рождались на меньшем сроке гестации и путем оперативного родоразрешения.

В систематическом обзоре, анализирующем данные 28 000 детей, рожденных от одноплодной беременности с помощью ВРТ, относительный риск преждевременных родов <37 недель и <32 недель составил 1,54 (95% ДИ; 1,47–1,62) и 1,68 (95% ДИ; 1,48–1,91). Показатели низкой массы тела при рождении (<2500 г) и очень низкой массы тела при рождении (<1500 г) были схожими: 1,65 (95% ДИ; 1,56–1,75) и 1,93 (95% ДИ; 1,72–2,17). На 7,0% чаще отмечалась госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных 1,58 (95%; ДИ 1,42 – 1,77). У детей, рожденных с помощью ВРТ, риск ЗВУР отмечался выше примерно на 40%: 1,39 (95% ДИ; 1,27–1,52) [73, 81].

Скандинавский комитет ВРТ и безопасности (CoNARTaS group – Committee on ART and Safety), проанализировав данные более 92 000 детей,

родившихся при помощи ВРТ в Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции, подтвердил, что за последние 20 лет перинатальные исходы у таких детей улучшились. Кроме того, результаты показали положительный эффект переноса одного эмбриона не только в отношении снижения многоплодных родов, но и в отношении здоровья детей, рожденных от одноплодной беременности [73, 82]. В РФ такие исследования не проводились.

Другими возможными факторами риска для возникновения неблагоприятных перинатальных исходов могут быть родительские характеристики (возраст и состояние здоровья матери, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез).

В нашей работе матери, прибегшие к ВРТ, были достоверно старше по возрасту на момент зачатия ребенка по сравнению с общей популяцией и группой матерей, рожавших без применения ВРТ ( $p < 0,05$ ). А беременность, наступившая при помощи ВРТ, протекала с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом в 3 раза чаще (многоплодная в 56,8% случаев; одноплодная – 63,9%), чем беременность, наступившая при естественном зачатии - 19,7%. Одноплодная беременность, наступившая при помощи ВРТ, чаще протекала на фоне эндокринных заболеваний (30,8%), гестоза (20,5%), соматической и гинекологической патологии (12,85%); многоплодная беременность – гестоза (28,0%), гинекологической (20,0%) и соматической патологии (20,0%), эндокринных заболеваний (16%). Тогда как осложненную спонтанную беременность в более половине случаев сопровождала острая акушерско-гинекологическая патология.

В зарубежной литературе описывались чаще риски кровотечений в родах 2,49 (95% ДИ, 2,30–2,69), повышения артериального давления во время беременности 1,49 (95% ДИ, 1,39–1,59), гестационного сахарного диабета 1,48 (95% ДИ 1,33–1,66), преждевременного излития околоплодных вод 1,16 (95% ДИ 1,07–1,26), применения кесарева сечения 1,56 (95% ДИ 1,51–1,60) и индукции родовой деятельности 1,18 (95% ДИ, 1,10–1,28) при одноплодной беременности, наступившей при помощи ВРТ, по сравнению со спонтанной одноплодной

беременностью [73, 81]. Следует отметить, что при индуцировании родовой деятельности и при оперативных родах повышается частота перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) гипоксически-ишемического генеза у ребенка. Несмотря на более высокую рождаемость путем оперативного родоразрешения, мы не обнаружили статистически значимой разницы в частоте ППЦНС между детьми, рожденными от одноплодной беременности, наступившей при помощи ВРТ и спонтанно.

Кроме того, в недавнем исследовании, проведенном в США, E. Declercq и соавторы пришли к выводу, что сама субфертильность может быть причиной риска неблагоприятного перинатального исхода, и применение ВРТ еще больше может увеличить риск преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела [73, 83].

Так, C. Messerlian и соавторы, выполнив метаанализ 14 исследований, изучающих неблагоприятные перинатальные последствия, наступившие после длительного периода бесплодия без лечения, выявили, что риски преждевременных родов 1,31 (95% ДИ, 1,21–1,42), низкой массы тела при рождении 1,34 (95% ДИ 1,21–1,48) и ЗВУР 1,17 (95% CI, 1,03–1,33) были выше у женщин с длительным периодом бесплодия [73, 84].

Несомненно, тип процедуры ВРТ также может способствовать неблагоприятным перинатальным исходам. Недавно C. Giorgetti и соавторы сообщили, что гиперстимуляция яичников в свежем цикле ВРТ приводит к более низкому уровню протеина – А в сыворотке, способствуя плацентарной дисфункции, которая может приводить к плохим перинатальным последствиям (например, ЗВУР) [85].

В одном из метаанализов, включающий 11 исследований, подтвердил, что одноплодная беременность, наступившая после переноса криоконсервированных эмбрионов, имела лучшие акушерские и перинатальные исходы по сравнению с беременностью после переноса свежих эмбрионов: кровотечения в родах 0,67 (95% ДИ, 0,55–0,81); преждевременные роды 0,84 (95% ДИ, 0,78–0,90); ЗВУР 0,45 (95% ДИ, 0,30–0,66); низкая масса тела при

рождении 0,69 (95% ДИ, 0,62–0,76) и перинатальная смертность 0,68 (95% ДИ, 0,48–0,96) [86]. Z.J. Chen и соавторы пришли к аналогичным выводам [80]. В результате чего можно предположить, что гормональная стимуляция яичников, применяющаяся в свежих циклах, может иметь отношение к более неблагоприятным перинатальным последствиям [19, 80, 87].

Таким образом, родительские характеристики (возраст и состояние здоровья матери), отягощенный акушерско–гинекологический анамнез и сама многоплодная беременность способствуют неблагоприятным перинатальным последствиям: оперативное родоразрешение, недоношенность и низкая масса тела при рождении.

Одной из задач данного исследования было изучение **физического развития** детей, рожденных в результате применения ВРТ. К настоящему времени существует ряд работ, посвященных физическому развитию детей, рожденных в результате применения ВРТ. Одни авторы находили более низкие показатели массы тела при рождении у детей, появившихся на свет после применения ВРТ, чем у детей, зачатых в естественном цикле [18, 48], другие не обнаруживали таких различий [13, 18, 88].

В нашей работе дети, рожденные при помощи ВРТ, от одноплодной беременности, были сопоставимы по массе и по длине тела при рождении с детьми, рожденными от спонтанной одноплодной беременности (с поправкой на гестационный возраст и пол ребенка) ( $p > 0,05$ ). Весоростовые показатели детей обеих групп от одноплодных беременностей с момента рождения до наступления пубертата не различались.

Разница в весоростовых показателях на момент рождения у детей, рожденных при помощи ВРТ от многоплодной беременности, вероятнее обусловлена не ВРТ, а отягощенным анамнезом матерей, патологическим течением беременности, угрозой прерывания беременности и многоплодием. По нашим данным, такие дети догоняют своих сверстников к 3-му году жизни. В обеих группах SDS роста и SDS ИМТ после 3 лет не отличались от популяционных значений ( $p > 0,05$ ).

В недавнем проспективном долгосрочном исследовании, проведенном в США, в которое вошли 696 детей, рожденных в результате применения ВРТ, и 2471 детей, зачатых естественным путем, было выявлено, что дети обеих групп в возрасте до 3 лет сопоставимы по ростовым показателям [80]. Н. Miles и соавторы обнаружили, что дети, рожденные в результате применения ВРТ, в возрасте 5–6 лет были выше своих сверстников из группы контроля (после поправки на возраст и рост родителей, а также исключения из группы сравнения недоношенных и маловесных детей). При этом девочки в основной группе были выше мальчиков [24]. Также прослеживалась тенденция к более высокой концентрации ИФР1 и ИФР-2 при высоком ИФРСБ-3 у детей, рожденных в результате применения ВРТ. В исследовании М. Green и соавторов были получены аналогичные результаты [25].

Несколько ранее S. Koivurova и соавторы нашли, что дети, которые были рождены при помощи ВРТ, отставали в весоростовых показателях до 2 лет [48]. Это с большой вероятностью может быть связано с более высокой частотой многоплодных беременностей и преждевременных родов в результате применения ВРТ. М. Seleen и соавторы показали, что дети, рожденные с применением ВРТ, имели более низкие показатели SDS роста, массы тела и ИМТ в возрасте 3 месяцев, а также более низкий показатель SDS массы тела в возрасте до 6 месяцев, чем дети, зачатые естественным путем [23]. Однако в период от 3 месяцев до 1 года дети из группы ВРТ демонстрировали более высокие показатели скорости роста и набора массы тела, что соответствовало реализации феномена «догоняющего роста» (catch up growth).

В последние годы в современной литературе появляются данные о состоянии физического развития, зачатых с применением тех или иных методов ВРТ. Так, начиная с 2006 г., было проведено несколько работ, в которых сравнивали особенности физического развития детей, рожденных при помощи ЭКО и после внутриплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) [21, 89]. Так, в исследовании L. Meddeb и соавторов средние показатели ИМТ детей, рожденных в результате ИКСИ, в возрасте 1 года жизни ( $16,4 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>) были

ниже, чем у детей, рожденных в результате ЭКО ( $16,7 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>) и детей, зачатых спонтанно ( $16,9 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup>) ( $p=0,06$ ) [89]. Эта небольшая разница нивелировалась уже ко 2-му году жизни. Аналогичные результаты получили С. Каи и соавторы [21]. В этой работе после пятилетнего возраста разница в весоростовых параметрах отсутствовала. Отсутствовала и корреляция соответствующих параметров с уровнем ИФР-1 в сыворотке.

Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что у детей, рожденных после овариальной стимуляции у женщин, была снижена масса тела при рождении, причем чаще наблюдались и преждевременные роды [90, 91]. Мальчики, зачатые таким путем, в возрасте от 3 до 10 лет были в среднем на 3 см ниже, чем мальчики из контрольной группы [92].

Во многих работах [3, 93–95] показано, что при использовании криоконсервированных эмбрионов дети реже рождаются с низкой массой тела и недоношенными, чаще встречаются макросомия и переносимость. В 2017 г. М. Vidal и соавторы обнаружили, что у детей, зачатых по свежему протоколу, масса тела при рождении была меньше, чем при использовании криопротокола ( $3152,9 \pm 545,5$  и  $3343,2 \pm 532,3$  г соответственно;  $p < 0,001$ ). Авторы обнаружили, что частота низкой (1500-2500 г) и очень низкой ( $< 1500$  г) массы тела при рождении чаще встречалась в свежем протоколе, а частота макросомии ( $> 4500$  г) была выше в группе, где применялась криоконсервация эмбрионов ( $p < 0,001$ ) [94]. Авторы пришли к выводу, что негативно влияет на перинатальные исходы гормональная среда, связанная с гиперстимуляцией яичников, а не сам процесс витрификации [94]. Некоторые авторы сравнивали эти результаты с популяционными данными и пришли к выводу, что масса тела при рождении после переноса криоконсервированных эмбрионов не только больше, чем у детей, родившихся при переносе свежих эмбрионов, но и схожа с массой тела детей, родившихся без применения ВРТ [3, 94].

Очевидно, что многие исследования, которые проводились в области оценки физического развития детей, рожденных при помощи ВРТ, имели искажающие факторы и методологические недоработки. Учитывая это,

необходимы дальнейшие исследования по оценке физического развития детей с учетом этих факторов, а также исследование антропометрических параметров в динамике в более позднем возрасте.

С первых дней использования ВРТ существует беспокойство, что данные технологии могут влиять на **психомоторное** и когнитивное развитие.

В период с 1995 по 2016 гг в зарубежной литературе были опубликованы результаты 24 исследований, изучающих вопросы психомоторного и нейрокогнитивного развития у детей, рожденных при помощи ВРТ, в возрасте от 2-х месяцев до 7,5 лет [96]. По данным одной из этих работ дети, родившиеся в результате ВРТ, внутриматочной инсеминации и применения гормональной терапии, имели небольшую задержку в психомоторном и когнитивном развитии 1,24 (95%; ДИ 1,01-1,53) [94, 95]. Авторы также отметили более высокий риск задержки ПМР у детей из группы ИКСИ по сравнению с другими детьми из группы ВРТ [96, 97].

В. Strömberg и соавторы предположили, что риск возможной задержки психомоторного развития у детей был связан с тем, что родители детей, рожденных при помощи ЭКО, были более обеспокоены здоровьем своего ребенка, чаще обращались за медицинской помощью без явных на то причин. [14].

Однако, в обзоре 2013г, посвященном когнитивному, поведенческому, эмоциональному и психомоторному развитию, было высказано предположение, что развитие нейрокогнитивных функций детей, рожденных после ВРТ, сопоставимо с детьми, рожденными после естественного зачатия [98, 99].

На основании результатов проведенного нами анализа мы не получили достоверно статистической разницы по частоте задержки ПМР между детьми, рожденными от одноплодной беременности методами ВРТ и зачатыми спонтанно, с учетом фактора недоношенности и поправкой на скорректированный возраст ( $p > 0,05$ ). Нормальное психомоторное развитие имели 83,0% детей, рожденных методами ВРТ от одноплодной беременности. Как было описано выше, низкая масса тела при рождении, недоношенность, неблагоприятные

факторы акушерско-гинекологического анамнеза сами по себе отягощают последствия перинатального периода и приводят к задержке психомоторного развития, независимо от метода зачатия.

До настоящего времени опубликовано небольшое количество работ по анализу этапов становления речи. В одном из таких исследований, проведенном в Иране, авторы обнаружили, что в возрасте 9 месяцев отмечалась небольшая задержка речевого развития у детей, родившихся после использования ИКСИ, по сравнению с детьми, рожденными с помощью ЭКО [96, 100]. В нашей работе изолированная задержка речевого развития отмечалась у 10,2% детей, рожденных с помощью ВРТ, и у 7,4% детей, зачатых спонтанно.

Обобщая полученные нами результаты и имеющиеся данные литературы можно сделать вывод, что недоношенность и низкая масса тела при рождении являются важными предрасполагающими факторами для развития у детей нарушений психомоторного развития.

К другим заболеваниям, влияющим на нейрокогнитивное развитие, можно отнести **расстройства аутистического спектра**. В нашей работе данная патология встречалась у 2-х (4,5%) детей, рожденных от многоплодной беременности методами ВРТ, и 1-го (0,85%) ребенка, зачатого спонтанно.

В датском исследовании была обнаружена взаимосвязь между ВРТ и аутизмом: 1,25 (95% ДИ: 1,09–1,43) [98, 101]. Но после поправки на материнский возраст, паритет, образование и курение матери, а также массу тела при рождении и фактор многоплодности, результаты не были статистически значимыми (1,13; 0,97–1,31). Двумя годами позже другое датское исследование не выявило связи между ЭКО / ИКСИ и расстройствами аутистического спектра, но обнаружило такую связь после индукции овуляции [98, 102]. Аналогичные данные были получены и в Финском исследовании «случай – контроль» после поправки на возраст матери, социально-экономический уровень, гестационный возраст и паритет [98, 103]. В то же время D.M. Kissin и соавторы обнаружили, что частота диагностики аутизма у детей, родившихся после применения ВРТ в



течение первых 5 лет жизни, была выше при использовании ИКСИ по сравнению с ЭКО [104].

По данным литературы недоношенность рассматривается как фактор риска расстройств аутистического спектра [105–107]. При этом обсуждается связь непосредственно с недоношенностью или с сопутствующими ей патологическими состояниями, поскольку для новорожденных, у которых развиваются расстройства аутистического спектра, характерна высокая частота перинатальных осложнений [108]. В нашей работе дети, у которых диагностировалась данная патология, родились недоношенными и с низкой массой тела.

По-видимому, с возникновением расстройств аутистического спектра ассоциированы недоношенность, перинатальная асфиксия и низкая масса тела при рождении, что подтверждает роль раннего повреждения ЦНС в патогенезе указанного нарушения [109]. До настоящего времени механизмы патогенеза расстройств аутистического спектра до конца неизвестны и носят мультифакториальный характер.

В некоторых работах обсуждается роль инфекции в качестве возникновения триггерных механизмов [110]. Бактериальная инфекция во время беременности может приводить к воспалительной реакции, запускать спонтанные роды и влиять на формирование ЦНС плода.

Другой причиной преждевременных родов может служить материнский стресс во время беременности, который приводит к выделению в гипоталамусе кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в ответ на стресс. КРГ активирует тучные клетки, высвобождающие провоспалительные цитокины. Патологический каскад событий в иммунной системе может приводить к нарушениям гематоэнцефалического барьера, вызывая воспалительный процесс, который может рассматриваться в качестве патогенетического фактора расстройств аутистического спектра [111].

Еще меньше работ посвящено изучению проблемы эпилепсии у детей, рожденных с помощью ВРТ. По результатам нашего исследования в 3,3 %

случаев были выявлены эпилептические приступы у детей, рожденных от многоплодной беременности.

В ранние годы в скандинавских странах были проведены исследования, в которых не отмечалось увеличения частоты эпилепсии между детьми, рожденными с применением ВРТ и без ВРТ, после поправки на материнский возраст, паритет, курение и длительность периода бесплодия [49, 90, 98]. Однако другое исследование, изучающее данные датской национальной когорты, выявило несколько более высокий риск развития эпилепсии у детей после лечения бесплодия, чем при отсутствии лечения (ОР 1,71; 95% ДИ 1,21–2,42 и ОР 1,38; 95% ДИ 1,00–1,89 соответственно) [98, 112].

По имеющимся немногочисленным данным нельзя однозначно сказать о влиянии ВРТ на развитие эпилепсии, но можно предположить, что риски ассоциированы также с отягощенным акушерско–гинекологическим анамнезом и неблагоприятными перинатальными исходами.

В настоящее время не так много опубликовано работ по изучению эндокринной патологии у детей, рожденных при помощи применения ВРТ.

Как известно **гормон роста** является одним из ключевых гормонов в развитии организма, обладающим широким спектром физиологических эффектов в тканях, главным из которых является мощное анаболическое действие. В широком понимании это линейный рост и, прежде всего, развитие костной, мышечной, сердечно-сосудистой, нервной ткани и других систем, и внутренних органов.

Основное свойство гормона роста – стимулировать рост скелета и другие ростовые процессы, - в значительной мере обусловлено активацией продукции ИФР-1.

В рамках изучения физического развития мы проанализировали показатели ИФР-1 у детей, рожденных с помощью ВРТ, и детей, рожденных спонтанно, и пришли к выводу, что показатели ИФР-1 не отличались между детьми в исследуемых группах ( $p=0,63$ ).

В первых опубликованных зарубежных работах, изучающих показатели ИФР-1 у детей, рожденных с помощью ВРТ, и зачатых естественным путем, не подтвердилось клинически значимых различий. Авторы предположили, что гипотетически, более низкие сывороточные уровни ИФР-1 у родителей могут быть связаны с их бесплодием, потому что ИФР-1 оказывает стимулирующее влияние на секрецию гонадотропина, что, в свою очередь, увеличивает секрецию тестостерона яичками у мужчин [21, 113]. У женщин сывороточный ИФР-1 играет роль в регуляции функции яичников [21, 114]. Таким образом, более низкие уровни ИФР-1 в сыворотке могут наследоваться потомством. Более низкий ИФР-1 у мальчиков, рожденных после ИКСИ, может быть унаследован от их отцов, поскольку ИКСИ преимущественно используется для лечения мужского бесплодия. Аналогично, низкие уровни ИФР-1 у девочек, родившихся после ЭКО, могут быть унаследованы от их матерей, поскольку ЭКО преимущественно используется для лечения женского фактора бесплодия [21].

В то же время в исследовании H.L. Miles и соавторов наблюдалась тенденция к более высокому уровню ИФР-1 и ИФР-2 у детей, рожденных при помощи ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми спонтанно, в возрасте 5 - 6 лет. Эти различия авторы объяснили возможной связью с эпигенетическими изменениями в генах, участвующих в росте и развитии, которые подвергаются эпигенетической модификации [24].

Также в рамках изучения гормонального профиля нами проведено исследование тиреоидного статуса детей, рожденных с помощью ВРТ.

По данным Министерства здравоохранения РФ, за период с 2013 по 2016 год показатель заболеваемости патологиями **щитовидной железы** в целом вырос на 12,1%: с 2037,1 случая на 100 тыс. населения до 2283,5. На 2014 год в РФ было зарегистрировано 913 829 детей в возрасте до 14 лет включительно с болезнями эндокринной системы, из них более 1/4 (256 533) с патологиями щитовидной железы [115], по данным Росстата - 1,77%.

Изучая патологию щитовидной железы, нами были получены результаты, которые не превышали популяционные значения и не отличались между детьми исследуемых групп ( $p > 0,05$ ).

Несмотря на столь широкую распространенность заболеваемости щитовидной железы, до настоящего времени количество исследований по изучению данной патологии у детей, рожденных с помощью ВРТ, не многочисленно.

В одной из первых работ, изучающих функцию щитовидной железы, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) был выше у 106 детей из группы ЭКО по сравнению с 68 детьми, зачатыми естественным путем, в возрасте от 4 до 14 лет. У 7 детей, рожденных при помощи ЭКО, диагностирован субклинический первичный гипотиреоз. Отсутствие антител к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) исключало аутоиммунный характер поражения. Не были зарегистрированы случаи врожденного гипотиреоза и заболеваний щитовидной железы у матери. Также не было выявлено корреляции между уровнем ТТГ, массой тела при рождении, гестационным возрастом, ЗВУР, продолжительностью грудного вскармливания, полом, текущим возрастом, SDS ИМТ и стадией полового развития. Одним из объяснений более высокой частоты повышенного уровня ТТГ у детей, рожденных с помощью ЭКО, могли быть эпигенетические изменения, возникающие во время предимплантационных манипуляций [42, 80].

В другом исследовании авторы предположили, что у детей, рожденных с помощью ЭКО, в возрасте 2-4 недель от рождения может наблюдаться субклинический гипотиреоз. Это требует необходимость дополнительного определения уровня гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободного) в последующем, независимо от проведенного неонатального скрининга [116]. Данные изменения были объяснены незрелостью механизма обратной связи: гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа, поскольку первый триместр беременности является важным периодом для развития нервной системы. А внутриутробная среда с высоким содержанием эстрадиола может ослаблять

функции гипоталамуса и/или гипофиза, вызывая нарушенную секрецию гормонов.

В кросс-секционном исследовании, проведенном в Китае, было обнаружено, что уровни тиреоидных гормонов (общий Т4 и свободный Т4) и ТТГ были значительно выше у детей, рожденных в случае переноса свежих эмбрионов, чем у детей, зачатых естественным путем, в период новорожденности и в возрасте 3 - 10 лет. Уровни тиреоидных гормонов у детей, рожденных при помощи ЭКО, положительно коррелировали с уровнями эстрадиола в сыворотке крови матери в течение первого триместра беременности [80, 117]. В то же время не наблюдалось статистической разницы между детьми, рожденными по крио-протоколу ЭКО, и естественно зачатыми детьми [80, 117]. Вследствие чего можно предположить, что гиперстимуляция яичников может увеличивать риск дисфункции щитовидной железы у потомства, рожденного в результате переноса свежих эмбрионов. Применение крио-протокола минует высокие концентрации эстрадиола у матерей в течение первого триместра. Это может снизить риск дисфункции щитовидной железы у детей, зачатых в результате ЭКО.

На сегодняшний день имеются единичные работы, изучающие **гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему** у детей, рожденных в результате применения ВРТ. В литературе все больше появляется доказательств дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и снижение уровня кортизола у детей, родившихся недоношенными или с ЗВУР, которые часто сопровождают беременность, наступившую с помощью ВРТ [43, 118, 119].

В одном из первых исследований, изучающих уровень кортизола в слюне у детей, рожденных с помощью ИКСИ, отмечалось снижение уровня кортизола у девочек в пубертатном возрасте по сравнению с естественно зачатыми сверстницами (9,0 мкг/л; 95% ДИ 8,1-9,9 против 10,6 мкг/л, 95% ДИ 9,7-11,5;  $p=0,01$ ). У мальчиков таких изменений не наблюдалось [42, 118]. Прежде чем сделать определенные выводы, авторы отметили о необходимости дополнения полученных результатов данными продольной выборки [120].

В работе А. Gkourogіanni и соавторов у детей в допубертатном возрасте эти данные не подтвердились. Показатели уровня кортизола в сыворотке крови у детей в группе ИКСИ составили 11,2 [8,5;14,8], в группе контроля – 11,5 [9,3;15,8] ( $p=0,4$ ) [43].

В нашей работе, при исследовании уровня кортизола в сыворотке крови у детей в допубертатном возрасте, достоверной разницы в показателях кортизола крови между детьми, рожденными с помощью ВРТ, и детьми, зачатыми спонтанно, не наблюдалось ( $p>0,05$ ).

Все это дает некое новое понимание о безопасности применения методов ВРТ и подчеркивает важность постоянного мониторинга эндокринного статуса детей, рожденных при помощи данных технологий.

К настоящему времени уже не вызывает сомнения тот факт, что **ожирение и дислипидемия** переходят из детского возраста во взрослую жизнь, а сердечно – сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности.

В последнее десятилетие в ряде исследований описано, что дети, рожденные при помощи ВРТ, подвержены риску развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний в более старшем возрасте [38, 43-45, 121].

В ранние годы были опубликованы работы, сообщающие о риске развития ожирения среди детей, рожденных при помощи ЭКО [121]. Та же тенденция отмечалась в работе F. Velva и соавторов, в которой 14-летние девочки, рожденные при помощи ИКСИ, были более склонны к центральному, периферическому и морбидному ожирению, по сравнению со сверстницами, рожденными после естественного зачатия [122].

В то же время имеются исследования с альтернативными данными [24, 80, 123]. Так, в недавнем исследовании показатели ИМТ были схожими между детьми, рожденными с помощью ЭКО и зачатыми спонтанно [123].

Проанализировав показатели ИМТ (SDS) детей, рожденных с помощью ВРТ и при естественном зачатии, мы также не получили статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ).

Одной из задач нашего исследования было изучение углеводного обмена. Существует предположение, что ВРТ могут ухудшать метаболизм глюкозы крови у детей, рожденных с помощью данных технологий [80]. М. Seelen и соавторы сообщили, что у подростков - ЭКО наблюдался более высокий уровень глюкозы крови натощак по сравнению с детьми из группы контроля, независимо от каких-либо факторов раннего анамнеза жизни и родительских характеристик ( $5,0 \pm 0,4$  и  $4,8 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p=0,005$ ) [44]. В тоже время не отмечалось существенной разницы в показателях уровня инсулина крови натощак (медиана составила  $47,5$  [33,0;69,2] и  $47,2$  [34,2;63,6],  $p=0,58$ ) и инсулинорезистентности (медиана индекса НОМА составила  $1,8$  [1,2;2,6] и  $1,8$  [1,2;2,3],  $p=0,35$ ).

Схожие данные были получены в возрасте 5-6 лет. Уровень глюкозы крови натощак был выше у детей, зачатых с помощью индукции овуляции и ЭКО/ИКСИ, по сравнению с детьми фертильных пар (скорректированная разница: индукция овуляции:  $0,4$  ммоль/л, 95% ДИ  $0,2-0,6$ ; ЭКО-ИКСИ:  $0,2$  ммоль/л, 95% ДИ  $0,0-0,5$ ) [124]. Авторы предположили, что индукция овуляции различными препаратами может оказывать неблагоприятное влияние на метаболизм глюкозы у детей.

В части работ не обнаружено изменений углеводного обмена у детей, рожденных с помощью ЭКО, но в то же время определялся более высокий уровень триглицеридов [38].

Исследованию липидного спектра посвящено ряд работ. Не так давно в Нидерландах проведено крупное исследование, по результатам которого у детей, рожденных в результате индукции овуляции, уровень триглицеридов был значительно выше по сравнению с детьми, рожденных от фертильных пар (скорректированная разница:  $0,1$  ммоль/л; 95% ДИ  $0,0-0,3$ ). Уровни ЛПВП, ЛПНП и общего холестерина у детей, рожденных с помощью ВРТ, не отличались от детей, рожденных спонтанно [124].

По данным нашего исследования липидный и углеводный профиль детей в допубертатном возрасте не отличался в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ).

До настоящего времени многие вопросы остаются открытыми в отношении механизмов, участвующих в ВРТ-индуцированных изменениях метаболического профиля и его долгосрочных последствиях. Однако, уже известно, что ВРТ выступают в качестве нового кардиоваскулярного фактора риска и, как ожидается, будет присутствовать у 2-5% населения в промышленно развитых странах с потенциальной передачей будущим поколениям.

К сожалению, в большинстве исследований, касающихся ВРТ и кардиометаболических нарушений у детей, не хватает подробной информации о бесплодии или отсутствует контрольная группа с детьми, рожденными при естественном зачатии от субфертильных родителей.

Период до зачатия детей, рожденных в результате ЭКО, может быть критическим временным окном. Нутритивный дисбаланс в период до зачатия может быть связан с преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы. Было высказано предположение, что ранняя активация ГГН оси не только может привести к повышению уровня простагландинов и преждевременным родам, но также может быть связана с дальнейшим программированием из-за воздействия глюкокортикоидов на плод. Глюкокортикоиды считаются основным медиатором отдаленных неблагоприятных последствий во время внутриутробного периода путем стимуляции глюконеогенеза в печени, ингибирования действия инсулина на скелетные мышцы и усиления действия инсулина на жировую ткань, что в конечном итоге способствует висцеральному ожирению и саркопении, приводящей к метаболическому синдрому [44, 125].

Таким образом, есть необходимость в исследованиях, изучающих функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая потенциально может влиять на общую этиологию ожирения, нарушение толерантности к глюкозе и гипертензии среди детей, рожденных с помощью ВРТ.



Для сравнительного анализа **врожденных пороков развития (ВПР)** мы использовали только ВПР, входящие в группу пороков обязательного учета, отличающиеся высоким уровнем выявления при рождении и однозначностью трактовки диагноза, а также синдром Дауна [69].

Согласно данным EUROCAT (Европейского международного регистра ВПР), ежегодно в мире рождается 1,7 млн новорожденных с ВПР, включая 31% (0,53 млн) на территории Европейского Сообщества (ЕС). Распространенность всех ВПР, включая хромосомные аномалии, составляет 219,70 на 10 000 новорожденных [126]. Показатели ВПР в разных частях света значительно отличаются друг от друга (Европа - 605,9, Северная Америка – 317,9, Азия – 278,9 на 10 000 рожденных детей, соответственно). Это может быть обусловлено скорее различиями в применяемых методах диагностики и скрининга [127]. Низкий уровень распространенности ВПР может быть связан с небольшим объемом выборки, ретроспективным анализом и небольшой продолжительностью наблюдения [128].

По данным метаанализа, проведенного L. Chen и соавторами, в котором отображена информация 34-х когортных исследований, включающих 159 021 детей от одноплодной беременности, рожденных в результате ЭКО / ИКСИ, и 6 704 405 детей от одноплодной беременности, зачатых спонтанно, ВПР встречались чаще у детей, рожденных в результате ЭКО/ИКСИ. Среди них такие врожденные аномалии, как расщелина верхней губы и верхнего неба, патологии глаз, ушей, лица и шеи, хромосомные aberrации, пороки развития дыхательной, пищеварительной, опорно-двигательной, мочеполовой и сердечно-сосудистой систем. Наибольшую долю ВПР составили аномалии опорно – двигательной системы, которые сопровождалась другими пороками развития. Также была отмечена зависимость распространенности ВПР от континента, страны, типа ВРТ и времени постановки диагноза [128].

Другой метаанализ (21 когортное исследование), проведенный в Китае, включающий 61 815 многоплодную беременность, наступившую при помощи ЭКО / ИКСИ, и 204 471 спонтанную многоплодную беременность, показал, что

многоплодная беременность ЭКО / ИКСИ имела больший риск для развития пороков мочеполовой системы (18%), хромосомных aberrаций (36%) и пороков кровообращения (22%). Остальные ВПР (расщелины губы и/или неба, пороки глаза, уха, лица и шеи, органов дыхания, опорно - двигательного аппарата, нервной и пищеварительной систем) встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Все эти данные предоставляют дополнительную информацию о потенциальных рисках развития врожденных пороков при применении ВРТ [129].

По нашим данным оказалось, что наиболее многочисленными группами пороков являются пороки сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Рассматривая пороки развития по нозологиям, врожденные пороки сердца (ВПС) представляют собой обширную и разнородную группу заболеваний сердца и крупных сосудов, сопровождающихся изменением кровотока, перегрузкой и недостаточностью сердца. ВПС в структуре смертности новорожденных занимают первое место. Без оказания квалифицированной кардиохирургической помощи в течение первого года жизни погибает 50-75% детей. В периоде компенсации (2-3 года) смертность снижается до 5% [130].

Распространенность ВПС у детей значительно варьирует и составляет от 4 до 50 случаев на 1000 новорожденных детей. Такая вариабельность объясняется разницей в критериях их оценки. Так, распространенность патологии увеличивается при учете детей с малыми ВПС. Частота ВПС средней тяжести и тяжелых форм среди детей США составляет около 6 случаев на 1000 живорожденных, увеличивается до 19/1000 при включении детей с незначительными структурными изменениями сердца и до 75/1000 при учете дефектов мышечной части межжелудочковой перегородки (ДМЖП) малых размеров [131].

Этиологическим фактором могут быть хромосомные аномалии (5%), геномные мутации (2-3%), влияние факторов среды (1-2%), полигенно-мультифакториальная предрасположенность (90%) [130].

В структуре ВПС 20,0% - это ДМЖП; дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП), стеноз аорты, коарктация аорты, открытый артериальный проток (ОАП), транспозиция крупных магистральных сосудов (ТКС), стеноз легочной артерии - 10-15% каждый. У развивающегося плода может нарушаться правильное формирование структур сердца, что выражается в неполном или несвоевременном закрытии межпредсердной или межжелудочковой перегородок, неправильном формировании клапанов, недостаточном повороте первичной сердечной трубки и недоразвитием желудочков, аномальном расположении сосудов и т. д. После рождения у части детей остаются открытыми артериальный проток и овальное окно, которые функционируют во внутриутробном периоде. Ввиду особенностей антенатальной гемодинамики, кровообращение развивающегося плода при врожденных пороках сердца, как правило, не страдает. ВПС проявляются у детей сразу после рождения или через какое-то время, что зависит от сроков закрытия сообщения между большим и малым кругами кровообращения, выраженности легочной гипертензии, давления в системе легочной артерии, направления и объема сброса крови, индивидуальных адаптационных и компенсаторных возможностей организма ребенка.

Многие виды ВПС встречаются не только изолированно, но и в различных сочетаниях друг с другом, что значительно утяжеляет структуру дефекта. Примерно в трети случаев аномалии сердца сочетаются с внесердечными врожденными пороками ЦНС, опорно-двигательного аппарата, ЖКТ, мочеполовой системы и др. [130].

В исследовании V. Giorgione и соавторов выявлено повышение риска возникновения ВПС на 50% после применения ЭКО/ИКСИ [132].

Среди пороков сердечно – сосудистой системы в нашем исследовании чаще встречались ДМЖП, ДМПП, ложные хорды, дополнительные трабекулы в желудочках, ОАП. Структура ВПС в основном представлена дефектами перегородок сердца (44,4%), т.е. почти половина всех зарегистрированных

аномалий сердечно-сосудистой системы. В группе 1а частота ВПС составила 15,3%, в группе 1б – 19,8%, что не превышает данные регистров РФ и EUROCAT.

Профилактика врожденных пороков сердца требует тщательного планирования беременности, исключения воздействия неблагоприятных факторов на плод, проведения медико-генетического консультирования и разъяснительной работы среди женщин групп риска по рождению детей с сердечной патологией, решения вопроса о пренатальной диагностике порока (УЗИ, биопсия хориона, амниоцентез) и показаниях к прерыванию беременности.

V. Giorgione и соавторы рекомендовали проведение эмбриональной эхокардиографии всем женщинам, забеременевшим после процедуры ЭКО/ИКСИ, в соответствии с существующими практическими рекомендациями АНА (American Heart Association) и незамедлительным обращением их к соответствующему специалисту в подозрительных на наличие порока случаях. Этот метод должен улучшить пренатальную диагностику, ведение беременных женщин с диагностированным ВПС плода во время родов, проведение пре- и постнатальных вмешательств с возможным улучшением последствий. Дальнейшие исследования помогут впоследствии изучить роль сопутствующих с ВПС заболеваний (синдром Беквита – Видемана), возникших в зависимости от возраста беременной женщины или резерва яйцеклеток и разработать первичные превентивные протоколы для выявления связи между приемом добавок фолиевой кислоты до оплодотворения и риском развития ВПС (как например, участие в кардиогенезе других веществ, таких как инозитол 1,4,5-трифосфат). Пока данные исследования находятся в процессе проведения, прием высоких доз фолиевой кислоты у пациенток с ЭКО/ИКСИ был бы желательным [132].

При анализе врожденных пороков мочеполовой системы, в нашей работе в 16,9% случаев были выявлены в группе 1а и в 21,0% случаев в группе 1б; они были представлены: гидронефрозом, асимметрией почек, неполным удвоением чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), гипоспадией, крипторхизмом (табл.19). В последние годы отмечается повышенная частота гипоспадии. По данным

регистров РФ и EUROCAT гипоспадия встречается 1,24 на 1000 новорожденных детей (мониторинг РФ) и 1,53 на 1000 рожденных детей (EUROCAT). Самым простым объяснением этого является включение в мониторинг умеренных и легких форм порока. Однако, возможно, это связано со средовыми воздействиями, в частности факторами, влияющими на эндокринную систему [69, 133]. В связи с чем, в большинстве исследований ставится задача выявления факторов риска и возможных этиологических причин гипоспадии.

Мы отдельно проанализировали данные мальчиков, рожденных при помощи ВРТ. Врожденную аномалию половой системы имели 8 (15,1%) мальчиков из 53. При этом 75% мальчиков имели низкую массу тела при рождении (менее 2500 г).

В большинстве работ низкая масса тела при рождении описывается как фактор риска для развития гипоспадий [69]. Поскольку значительная часть мальчиков с гипоспадией имеет низкую массу тела при рождении, можно предположить, что, либо этиологические факторы, лежащие в основе возникновения аномалии, приводят также и к низкой массе тела плода, либо плод с низкой массой тела, более чувствителен к факторам, вызывающим развитие гипоспадии.

Несколько исследований подтвердили, что образ жизни и окружающая среда могут влиять на развитие синдрома дисгенезии яичек [134, 135]. Гипоспадия и крипторхизм являются компонентами этого синдрома, так же, как и нарушения сперматогенеза и рака яичек [136]. Правильное развитие яичек и опущение их в мошонку зависит от нормального уровня половых гормонов, которые чувствительны к неблагоприятным воздействиям окружающей среды и образу жизни.

В других исследованиях было показано, что воздействие на плод экзогенными прогестинами матери, как часть протокола ЭКО, может быть фактором риска гипоспадии [135]. Прогестины могут ингибировать 3 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназу и тем самым снижать выработку тестостерона. Также прогестины могут выступать в качестве субстрата для 5 $\alpha$ -редуктазы,

снижая превращение тестостерона в дигидротестостерон. Фетальный дигидротестостерон необходим в период развития уретры в промежутке между 8 и 14 неделями беременности. Кроме того, диэтилстилбестрол (ДЭС), часто используемый в протоколах ВРТ, является веществом, которое нарушает работу эндокринной системы [135].

Однако, S. Funke и соавторы не подтвердили, что прогестины и ДЭС ответственны за развитие врожденных аномалий мочеполовой системы у мальчиков, т.к. в их работе не наблюдалась взаимосвязь между ЭКО и гипоспадией / крипторхизмом у доношенных детей от одноплодной беременности с нормальной массой тела при рождении. Что касается другого метода - ИКСИ, используемого в случаях мужского бесплодия, то у детей от одноплодной беременности с нормальной массой тела при рождении ИКСИ был выявлен как фактор риска для развития гипоспадии / крипторхизма. Сперма, извлеченная из эпидидимиса или яичка для проведения ИКСИ, является менее зрелой, чем эякулированная сперма, и, следовательно, имеет более высокий потенциальный риск врожденных аномалий, хромосомных aberrаций и нарушений импринтинга [137]. Микроделеция Y-хромосомы может быть причиной наследственной передачи мужского бесплодия при использовании ИКСИ и может быть также связана с гипоспадией. Кроме того, процедуры ВРТ нарушают гомологичную рекомбинацию Y-хромосомы после оплодотворения и могут приводить к микроделеции Y – хромосомы *de novo* [138].

Таким образом, методика ИКСИ не оказывает влияние на развитие врожденных пороков, а их выявление связано с высокой частотой рождения с низкой массой тела, фактором недоношенности и многоплодной беременности, генетическими характеристиками родителей.

Согласно нашим данным, в группе детей, рожденных с помощью ВРТ, пороки ЖКТ диагностировались в 3,4% случаев, что ниже популяционных значений (в РФ – 8,16%). К порокам ЖКТ относятся такие серьезные аномалии как диафрагмальные грыжи. Диафрагмальные грыжи – порок, возникающий

вследствие дефекта диафрагмы (ложные грыжи), либо вследствие выпячивания истонченной диафрагмы в грудную полость (истинные грыжи). Не все случаи диафрагмальных грыж проявляются клинически, что осложняет своевременную диагностику порока и требует применения не только клинического, но и других методов исследований. Поэтому уровень регистрации случаев диафрагмальных грыж зависит от диагностических возможностей. М.М. Dott и соавторы в своем исследовании подчеркнули, что, несмотря на лечение, смертность при этом пороке остается высокой, что создает необходимость разработки профилактических мер и контроля частоты порока в популяции [139].

S.L. Voulet и соавторы, проанализировали данные 64 861 детей, родившихся при помощи ВРТ в период с 2000 по 2010 гг. в США, и пришли к выводу, что применение ВРТ повышает риск развития врожденных пороков ЖКТ: трахеоезофагеальный свищ / атрезия пищевода (ОШ, 1,93; 95% ДИ, 1,40–2,67); атрезия / стеноз прямой кишки и толстой кишки (ОШ 2,03; 95% ДИ, 1,51–2,74). Однако, авторы не смогли подтвердить потенциальное влияние факторов, лежащих в основе субфертильности, на развитие этих пороков ( $p > 0,05$ ). Не было обнаружено ни одного из методов, который бы существенно увеличивал риск ВПР, хотя использование вспомогательного хетчинга, а также нарушение овуляции были связаны с незначительным увеличением распространенности врожденных пороков [140]. Полученные результаты позволяют предположить, что факторы, связанные с бесплодием, могут объяснить связь между использованием ВРТ и развитием врожденных аномалий.

Хорошо известный и достаточно легко диагностируемый **синдром Дауна** в течение длительного времени используется в качестве сторожевого фенотипа. В нашей работе у 1 ребенка, рожденного с помощью ВРТ от многоплодной беременности, при рождении диагностирован синдром Дауна. Диапазон частот синдрома Дауна в региональных регистрах нашей системы мониторинга находится в пределах 0,52 – 1,58; в регистрах EUROCAT 0,44 - 2,70. Общие частоты близки: 1,02 по данным российского мониторинга и 0,98 в европейском регистре. Причины наблюдаемых различий не очевидны, тем более, что на

популяционную частоту синдрома Дауна влияет возрастное распределение матерей в популяции, а также пренатальная диагностика с последующим прерыванием в случаях выявления аномалии [69].

Представленная структура ВПР обуславливает необходимость поиска вероятных причин их возникновения. Есть вероятность, что женщины, забеременевшие при помощи ВРТ, были обследованы более тщательно, чем женщины, забеременевшие в результате спонтанного зачатия [128, 141]. Одно из исследований показало, что родители, использующие ВРТ, имеют, как правило, более высокий социально-экономический уровень и стремление к здоровой беременности, что является причиной более пристального наблюдения в течение беременности [128, 142, 143].

Нами была проанализирована взаимосвязь пороков развития с показателями массы тела при рождении и с возрастом матери на момент зачатия ребенка. Врожденные аномалии регистрировались у 35,5% детей с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г), а с массой тела при рождении менее 1000 г почти у каждого второго ребенка, что согласуется с данными регистра ВПР РФ [69].

Отличия в частоте ВПР наблюдаются и в зависимости от возраста матери. В большинстве развитых стран все большее число женщин рождает детей в старшем возрасте. По данным исследования, проведенного на базе данных регистра ВПР Метрополитен Атланты с 1968 по 2000 годы, общее число пороков развития составило 3,12%. С возрастом матери (более 35 лет) связаны все врожденные пороки сердца (RR=1,12) и гипоспадия (RR=1,85) [69, 144]. По данным регистра штата Техас (США) (1988 – 1994 годы) дополнительный риск ВПР для женщин старше 35 лет составил около 1% [69, 145]. Относительный риск возрастает для врожденных пороков сердца (RR=3,95) и диафрагмальной грыжи у детей от женщин старше 40 лет [69, 145]. Аналогичная ситуация отмечается и в РФ: преобладание детей с пороками развития, рожденных от матерей старше 35 лет,  $p < 0,05$  [69]. В проведенном нами исследовании средний возраст матерей в группе 1а составил  $33,4 \pm 1,6$  года, в группе 1б –  $34,2 \pm 1,4$  года.



Таким образом, низкую массу тела ребенка при рождении и возраст матери можно рассматривать как факторы, ассоциированные с врожденными пороками развития.

Многие авторы подчеркивают, что часто наблюдаются половые различия в распространенности ВПР. По данным литературы у мальчиков чаще развиваются врожденные аномалии, чем у девочек. Однако механизмы и причины наблюдаемого явления пока неясны.

По нашим данным у 20,0% мальчиков регистрировались ВПР, и только у 6,0% девочек ( $p < 0,05$ ). Таким образом, риск возникновения пороков развития у плодов мужского пола выше, чем у плодов женского пола, что показало и наше исследование.

Кроме непосредственных причин, выделяют факторы риска формирования врожденных аномалий у плода. К ним относят токсикоз I триместра, угрозу самопроизвольного прерывания беременности, эндокринные нарушения у матери, случаи мертворождения в анамнезе, наличие в семье других детей и близких родственников с врожденными пороками сердца.

Рядом авторов продемонстрировано, что ожирение у матери (индекс массы тела  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) увеличивает риск появления конотрункальных дефектов у плода в 1,3 раза, ДМПП — в 1,2 раза, ДМЖП — в 1,4 раза [146].

Прегестационный и гестационный сахарный диабет у матери увеличивает риск развития транспозиции магистральных сосудов, атриовентрикулярного канала, ДМЖП, синдрома гипоплазии правых/левых камер сердца, ОАП. Ассоциация сахарного диабета и ВПС возможна при гипергликемии до 7 недели гестации [147, 148]. По результатам исследований последних лет эти данные полностью подтверждаются [149]. При этом установлено, что тип сахарного диабета значения не имеет. А вероятность рождения ребенка с врожденным пороком сердца у женщины с ревматизмом составляет 25 % [69].

Обобщая полученные данные нашего исследования, мониторинга ВПР РФ, данные литературы по врожденным порокам, можно отметить, что предрасполагающим фактором ВПР у детей, рожденных при помощи ВРТ,

является низкая масса тела при рождении, возраст матери на момент зачатия, отягощенный акушерско–гинекологический анамнез.

Поскольку, возраст матери связан с повышением риска ВПР у ребенка, очевидно, что женщины, откладываящие деторождение на более позднее время, должны быть предупреждены о повышенном риске не только хромосомной патологии, но и других пороков развития, для которых выявлены ассоциации с возрастом матери. Очевидно, что все рассмотренные показатели следует учитывать при комплексной оценке риска рождения ребенка с ВПР, особенно в случаях проспективного консультирования семей.

Система раннего выявления и учета ВПР у детей позволяет проследивать их динамику, что необходимо для разработки и проведения целенаправленных и максимально эффективных профилактических мероприятий, приводящих к снижению уровня данной патологии у детей. Вторичная профилактика направлена на выявление врожденной патологии с возможным последующим проведением лечебных манипуляций у плода. Профилактика может носить массовый характер (биохимический и ультразвуковой скрининг беременных женщин) и индивидуальный (медико-генетическое консультирование семей с риском рождения больного ребенка). Грамотная пренатальная диагностика как средство профилактики врожденных аномалий приводит к значительному снижению частоты врожденных пороков развития среди живорожденных детей, в том числе после проведения ВРТ.

Таким образом, частота ВПР у детей, рожденных после применения ВРТ, не превышает популяционных значений и обусловлена не вспомогательными технологиями, а такими факторами, как генетические характеристики, возраст и состояние здоровья матери, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, низкая масса тела при рождении. Совершенствование методов пренатальной диагностики ВПР на ранних сроках беременности позволит своевременно диагностировать аномалии и оказать необходимую медицинскую помощь.

## 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 пороками сердечно-сосудистой, мочеполовой системы и пороками желудочно-кишечного тракта. Предрасполагающим фактором врожденных пороков мочеполовой системы у новорожденных мальчиков, рожденных при помощи ВРТ, являлась низкая масса тела при рождении, возраст матери на момент зачатия, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

## 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 при применении 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 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

**АМГ** – антимюллеров гормон

**ВДКН** – врожденная дисфункция коры надпочечников

**ВЖК** – внутрижелудочковые кровоизлияния

**ВПР** – врожденные пороки развития

**ВПС** – врожденные пороки сердца

**ВРТ** – вспомогательные репродуктивные технологии

**ДГЭА –С** – дегидроэпиандростерон-сульфат

**ДМЖП** – дефект межжелудочковой перегородки

**ДМПП** – дефект межпредсердной перегородки

**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота

**ДЦП** – детский церебральный паралич

**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт

**ЗВУР** – задержка внутриутробного развития

**ИКСИ** – внутриплазматическая инъекция сперматозоидов

**ИМТ** – индекс массы тела

**ИРИ** - инсулин

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

**ИФРСБ-3** – белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста

**КРГ** – кортикотропин-рилизинг-гормона

**ЛПВП** – липопротеины высокой плотности

**ЛПНП** – липопротеины низкой плотности

**НТГ** – нарушение толерантности к глюкозе

**ОАП** – открытый аортальный проток

**ПМР** – психомоторное развитие

**ППЦНС** – перинатальное поражение центральной нервной системы

**РР** – речевое развитие

**СД** – сахарный диабет

**СДВГ** – синдром дефицита внимания и гиперактивности

**СПЯ** – синдром поликистоза яичников

**ССС** – сердечно-сосудистая система

**СТГ** – соматотропный гормоны

**Т3** – трийодтиронин

**Т4** – 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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Wang YA, Macaldowie A, Hayward I et al. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2009. Canberra: AIHW; 2011.
2. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, et al. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. JAMA. 2013;310(1):75-84. doi: 10.1001/jama.2013.7222
3. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(3):270-281. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.012
4. Kupka M.S., Hooghe T. D, Ferraretti A.P. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. Human Reproduction. 2016; 31(2):233–248 doi:10.1093/humrep/dev319
5. Norman RJ. The power of one and its cost. Med J Aust. 2011;195(10):564-565. doi: 10.5694/mja11.11283
6. Geyter Ch. De, Calhaz-Jorge C., Kupka M.S. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE. Human Reproduction. 2018; 33(9)6. doi:10.1093/humrep/dey242
7. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека. Отчет за 2018 год. Проблемы репродукции. 2019, Т. 25, №6, с. 9-21 [V.S. Korsak, A.A. Smirnova, O.V. Shurygina. ART Register of RAHR, 2018, Russian Journal of Human Reproduction = Problemy Reproduktsii 2019;25(6):9-21 (In Russ.)]
8. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека. Проблемы репродукции: 2018, том 24, № 6, стр. 8-21; 2017, том 23, № 5, стр. 8 – 22; 2016, том 22, № 5, стр. 8-21; 2015, том 21, № 6, стр. 8-24; 2012, № 1, стр. 8 – 16; 2004, № 4, стр. 6 – 11 [V.S. Korsak, A.A. Smirnova, O.V. Shurygina. ART Register of RAHR. Russian Journal of Human Reproduction = Problemy Reproduktsii (In Russ.)]



9. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(1):67-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.08.004
10. Hansen M, Bower C, Milne E, et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects-a systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20(2):328-338. doi: 10.1093/humrep/deh593
11. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1803-1813. doi: 10.1056/NEJMoa1008095
12. Laprise SL. Implications of epigenetics and genomic imprinting in assisted reproductive technologies. *Mol Reprod Dev.* 2009;76(11):1006-1018. doi: 10.1002/mrd.21058
13. Belva F, Henriët S, Liebaers I, et al. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born  $\geq$ 32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod.* 2007;22(2):506-515. doi: 10.1093/humrep/del372
14. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet.* 2002;359(9305):461-465. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07674-2
15. Wang YA, Sullivan EA, Healy DL, Black DA. Perinatal outcomes after assisted reproductive technology treatment in Australia and New Zealand: single versus double embryo transfer. *Med J Aust.* 2009;190(5):234-237.
16. Fleming TP, Velazquez MA, Eckert JJ, et al. Nutrition of females during the peri-conceptual period and effects on foetal programming and health of offspring. *Anim Reprod Sci.* 2012;130(3-4):193-197. doi: 10.1016/j.anireprosci.2012.01.015
17. 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. [Zyuzikova ZS, Volevodz NN, Grigoryan OR, Degtyareva EI, Dedov II. The

- state of health of children conceived by assisted reproductive technologies: the position of endocrinologist. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):235-243.] doi: 10.14341/probl9470
18. Lu YH, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013;14(5):359-371. doi: 10.1631/jzus.B1200348
  19. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O, et al. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril*. 2011;95(3):959-963. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1075
  20. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2136-2141. doi: 10.1093/humrep/dem150
  21. Kai CM, Main KM, Andersen AN, et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4352-4360. doi: 10.1210/jc.2006-0701
  22. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod*. 2005;20(2):413-419. doi: 10.1093/humrep/deh592
  23. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Prein J, et al. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2788-2795. doi: 10.1093/humrep/dep273
  24. Miles HL, Hofman PL, Peek J, et al. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3441-3445. doi: 10.1210/jc.2006-2465
  25. Green MP, Mouat F, Miles HL, et al. Anthropometric and endocrine differences exist between children conceived after the transfer of a fresh or thawed embryo

- compared to naturally conceived controls. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50:25.
26. Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(1):144-149. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.10.006
27. Косенкова Е.Г., Лысенко И.М., Баркун Г.К. Шкалы оценки психомоторного развития детей: современный взгляд на проблему. *Охрана материнства и детства.* 2012;2(20):113-118. [Kosenkova E.G. Lysenko I.M., Barkun G.K. Scales for assessing the psychomotor development of children: a modern view of the problem. *Protection of motherhood and childhood.* 2012;2(20): 113-118. [Kosenkova E.G. Lysenko I.M., Barkun G.K. Scales for assessing the psychomotor development of children: a modern view of the problem. *Protection of motherhood and childhood.* 2012; 2 (20): 113-118. (In Russ.)]
28. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. Москва. «МЕДпресс-информ», 2012: 368. [Palchik A.B. Lectures on developmental neurology. Moscow. "MEDpress-inform", 2012: 368. (In Russ.)]
29. Шниткова Е.В., Бурцев Е.М., Новиков А.Е. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы. *Журнал невропатологии и психиатрии.* 2000;3:57–59. [Shnitkova E.V., Burtsev E.M., Novikov A.E. Neuropsychic health of children who have suffered from perinatal damage to the nervous system. *Journal of Neuropathology and Psychiatry.* 2000; 3: 57-59. (In Russ.)]
30. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития глубоко недоношенных детей. *Вестник современной клинической медицины.* 2013;6(6):84-90. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Features of psychomotor development of very premature babies. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2013; 6 (6): 84-90. (In Russ.)]
31. Тонкова-Ямпольская Р.В. Состояние здоровья детей с учетом факторов ante- и постнатального риска // *Российский педиатрический журнал.*

- 2002.№ 1. — C. 61-62. [Tonkova-Yampolskaya R.V. The state of health of children taking into account the factors of ante- and postnatal risk // Russian Journal of Pediatrics. 2002;1:61-62. (In Russ.)]
32. Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, et al. Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study. *Fertil Steril.* 2009;91(1):115-124. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.037
33. Mau Kai C, Main KM, Andersen AN, et al. Reduced serum testosterone levels in infant boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2598-2603. doi: 10.1210/jc.2007-0095
34. De Schepper J, Belva F, Schiettecatte J, et al. Testicular growth and tubular function in prepubertal boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Horm Res.* 2009;71(6):359-363. doi: 10.1159/000223421
35. Belva F, Bonduelle M, Painter RC, et al. Serum inhibin B concentrations in pubertal boys conceived by ICSI: first results. *Hum Reprod.* 2010;25(11):2811-2814. doi: 10.1093/humrep/deq249
36. Belva F, Bonduelle M, Schiettecatte J, et al. Salivary testosterone concentrations in pubertal ICSI boys compared with spontaneously conceived boys. *Hum Reprod.* 2011;26(2):438-441. doi: 10.1093/humrep/deq345
37. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod.* 2008;23(12):2791-2798. doi: 10.1093/humrep/den309
38. Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, et al. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1693-1699. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.049
39. Belva F, Roelants M, Painter R, et al. Pubertal development in ICSI children. *Hum Reprod.* 2012;27(4):1156-1161. doi: 10.1093/humrep/des001
40. Beydoun HA, Sicignano N, Beydoun MA, 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(6):2043-2049. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.023
41. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I--General health outcomes. Hum Reprod Update. 2013;19(3):232-243. doi: 10.1093/humupd/dms062
  42. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, et al. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(4):1338-1341. doi: 10.1210/jc.2008-1624
  43. Gkourogianni A, Kosteria I, Telonis AG, et al. Plasma metabolomic profiling suggests early indications for predisposition to latent insulin resistance in children conceived by ICSI. PLoS One. 2014;9(4):e94001. doi: 10.1371/journal.pone.0094001
  44. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1682-1688. doi: 10.1210/jc.2007-2432
  45. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. Circulation. 2012; 125(15):1890-1896. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071183
  46. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Growth and development of children born after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2008;90(5):1662-1673. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.005
  47. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. Fertil Steril. 2003;80(6):1388-1397. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.06.004
  48. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study. Hum Reprod. 2007;22(8):2136-2141. doi: 10.1093/humrep/dem150

49. Group ECW. Birth defects and congenital health risks in children conceived through assisted reproduction technology (ART): a meeting report. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(8):947-958. doi: 10.1007/s10815-014-0255-7
50. Wen J, Jiang J, Ding C, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97(6):1331-1337 e1331-1334. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.02.053
51. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J.* 2011;32(4):500-508. doi: 10.1093/eurheartj/ehq440
52. Rimm AA, Katayama AC, Katayama KP. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(8):699-705. doi: 10.1007/s10815-011-9583-z
53. Pontesilli M, Painter RC, Grooten IJ, et al. Subfertility and assisted reproduction techniques are associated with poorer cardiometabolic profiles in childhood. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(3):258-267. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.006
54. Yan J, Huang G, Sun Y, et al. Birth defects after assisted reproductive technologies in China: analysis of 15,405 offspring in seven centers (2004 to 2008). *Fertil Steril.* 2011;95(1):458-460. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.024
55. Волеводз Н.Н., Зюзикова З.С., Григорян О.Р., Дегтярева Е.И. Вспомогательные репродуктивные технологии: анализ частоты врожденных пороков развития у детей. / Международный конгресс «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика»; Декабрь 14-16, 2017; Санкт-Петербург. [Volevodz NN, Zyuzikova ZS, Grigoryan OR, Degtyareva EI. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii: analiz chastoty vrozhdennykh porokov razvitiya u detey. In: Proceedings of the International congress “Large obstetrical and neonatal syndromes – pathophysiology and clinical practice”; 2017 Dec 14-16; Saint-Petersburg. (In Russ.)]

56. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril*. 2005;84(3):605-610. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.035
57. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2010;126(2):270-276. doi: 10.1542/peds.2009-3225
58. Tomizawa S, Sasaki H. Genomic imprinting and its relevance to congenital disease, infertility, molar pregnancy and induced pluripotent stem cell. *J Hum Genet*. 2012;57(2):84-91. doi: 10.1038/jhg.2011.151
59. Katari S, Turan N, Bibikova M, et al. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo. *Hum Mol Genet*. 2009;18(20):3769-3778. doi: 10.1093/hmg/ddp319
60. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., и др. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиций педиатрии. // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2015. — Т. 70. — №3. — С. 307-314. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Medical and social problems of assisted reproductive technologies from the perspective of pediatrics. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(3):307-314. (In Russ.)] doi:10.15690/vramn.v70i3.1326
61. Zhu JL, Hvidtjorn D, Basso O, et al. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Hum Reprod*. 2010;25(12):3142-3145. doi: 10.1093/humrep/deq206
62. Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, et al. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(1):72-83. doi: 10.1001/archpediatrics.2008.507
63. Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развития детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. — Т. 59. — №5. — С :15-25. [Keshishyan ES, Tsaregorodtsev AD, Ziborova MI. The health

- status of children born after in vitro fertilization. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2014;59(5):15-25. (In Russ.)]
64. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II--Mental health and development outcomes. Hum Reprod Update. 2013;19(3):244-250. doi: 10.1093/humupd/dmt002
65. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. J Epidemiol Community Health. 2011;65(6):497-502. doi: 10.1136/jech.2009.093823
66. Wagenaar K, van Weissenbruch MM, Knol DL, et al. Behavior and socioemotional functioning in 9-18-year-old children born after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2009;92(6):1907-1914. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.026
67. Wagenaar K, van Weissenbruch MM, Knol DL, et al. Information processing, attention and visual-motor function of adolescents born after in vitro fertilization compared with spontaneous conception. Hum Reprod. 2009;24(4):913-921. doi: 10.1093/humrep/den455
68. Kallen AJ, Finnstrom OO, Lindam AP, et al. Is there an increased risk for drug treated attention deficit/hyperactivity disorder in children born after in vitro fertilization? Eur J Paediatr Neurol. 2011;15(3):247-253. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.12.004
69. Демикова НС, Кобринский БА. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации. 2-е изд. М., Берлин: Директ-Медиа, 2016. [Demikova NS, Kobrinsky BA. Epidemiological monitoring of congenital malformations in the Russian Federation. 2nd ed. Moscow, Berlin: Direct Media, 2016. (In Russ.)]
70. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой – М.6 Практика, 2014. – 442с. [Federal clinical guidelines (protocols) for the



- management of children with endocrine diseases / Ed. I.I. Dedov and V.A. Peterkova. – M.: Praktika, 2014. – 442p. (In Russ.)]
71. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents: Microvascular and macrovascular complications / K.C. Donaghue [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2014. – Vol. 15. – № S20. – P. 257-269.
72. Kissin DM, Jamieson DJ, Barfield WD. Monitoring health outcomes of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):91-3. DOI: 10.1056/NEJMe1814933. Epub 2018 Nov 10.
73. Turkgeldia E, Yagmura H, Seyhanb A. Short and long-term outcomes of children conceived with assisted reproductive technology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;207:129–136 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.010>
74. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). // *Проблемы репродукции*. – 2010. – №1. – С. 68-74. [Amirova AA, Nazarenko TA, Mishieva NG. Factors influencing the IVF outcome (a review *Modern reproductive technologies*. 2010;(1):68-74. (In Russ.)]
75. Современные медико-социальные проблемы неонатологии. / Под ред. Баранова А.А., Яцык Г.В. – М.: ПедиатрЪ, 2014. [Baranov AA, Yatsyk GV, editors. *Sovremennye mediko-sotsial'nye problemy neonatologii*. Moscow: *Pediatr*; 2014. (In Russ.)]
76. Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka M.S. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction Open*. 2020: 1–17 doi:10.1093/hropen/hoz038
77. Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction Open*. 2020:1–17 doi:10.1093/hropen/hoaa032
78. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet*. 2007; 370: 351–359.
79. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, 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.
80. Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(4):388-402. doi: <https://doi.org/10.1017/S2040174417000228>
81. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):485–503.
82. Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, et al. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2015;30(3):710–6.
83. Declercq E, Luke B, Belanoff C, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertil Steril* 2015;103(4):888–895.
84. Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013;28 (1):125–137.
85. Giorgetti C, Vanden Meerschaut F, De Roo C, et al. Multivariate analysis identifies the estradiol level at ovulation triggering as an independent predictor of the first trimester pregnancy-associated plasma protein-A level in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2636-2642. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det295>
86. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012; 98, 368–377
87. Chung K, Coutifaris C, Chalian R, et al. Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. *Fertil*

Steril. 2006; 86, 1634–1641

88. 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. [Zyuzikova ZS, Volevodz NN, Shestakova MV, Dedov II. The physical development of children born with the use of assisted reproductive technologies. Problems of Endocrinology. 2019;65(3):148-154.] doi: <https://doi.org/10.14341/probl10029>
89. Meddeb L, Pauly V, Boyer P, et al. Longitudinal growth of French singleton children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Body mass index up to 5 years of age. Rev Epidemiol Sante Publique. 2017;65(3):197-208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.001>
90. Klemetti R, Sevon T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born after ovulation induction. Fertil Steril. 2010;93(4):1157-1168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.025>
91. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, et al. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. Hum Reprod. 2006;21(4):1025-1032. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dei419>
92. Barker DJP. Fetal origins of cardiovascular disease. Ann Med. 1999;31(sup1):3-6. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.1999.11904392>
93. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. Hum Reprod. 2013;28(9):2545-2553. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det272>
94. Vidal M, Vellve K, Gonzalez-Comadran M, et al. Perinatal outcomes in children born after fresh or frozen embryo transfer: a Catalan cohort study based on 14,262 newborns. Fertil Steril. 2017;107(4):940-947. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.021>
95. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, et al. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042

- single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril*. 2014;101(1):128-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.025>
96. Catford R., McLachlan R. I., O'Bryan M. K. et al. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *American Society of Andrology and European Academy of Andrology*. 2017; 5: 610-621. doi: 10.1111/andr.12369
97. Zhu J.L., Basso O., Obel C. et al. Infertility, infertility treatment and psychomotor development: the Danish National Birth Cohort. *Paediatric and Perinatal Epi*. 2009: 23, 98–106.
98. Källén B. The risk of neurodisability and other long-term outcomes for infants born following ART. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2014; 19:239-244. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.04.002>
99. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril* 2013;100:844-853.
100. Noori S, Nedaeifard L, Agarasouli Z. et al. Prelinguistic behavior of infants of assisted reproductive techniques. *Iran J Pediatr*. 2012: 22, 535–538.
101. Hvidtjørn D., Grove J., Schendel D. et al. Risk of autism spectrum disorder in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health* 2011;65: 497-502.
102. Bay B., Mortensen E.L., Hvidtjørn D. et al. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorder: register based cohort study. *BMJ*. 2013;347:3978.
103. Lehti V, Brown AS, Gissler M. et al. Autism spectrum disorder in IVF children: a national case-control study in Finland. *Hum Reprod* 2013;28:812-818.
104. Kissin DM, Zhang Y, Boulet SL, et al. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. *Hum Reprod*. 2015; 30, 454–465.

105. Lampi K.M., Lehtonen L., Tran P.L. et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr* 2012; 161: 830–836. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.04.058
106. Gardener H., Spiegelman D., Buka S.L. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128: 344–355. DOI: 10.1542/peds.2010-1036
107. Guinchat V., Thorsen P., Laurent C. et al. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 287–300.
108. Kuzniewicz M.W., Wi S., Qian Y., Walsh E.M., Armstrong M.A., Croen L.A. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr* 2014; 164: 20–25. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.09.021.
109. Fezer G.F., de Matos M.B., Nau A.L., Zeigelboim B.S., Marques J.M., Liberalesso P.B.N. Perinatal features of children with autism spectrum disorder. *Rev Paul Pediatr* 2017; 35(2): 130–135. DOI: 10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00003
110. Meldrum S.J., Strunk T., Currie A. et al. Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. *Front Neurosci* 2013; 7: 1–10. DOI: 10.3389/fnins.2013.00123
111. Angelidou A., Asadi S., Alysandratos K.D., Karagkouni A., Kourembanas S., Theoharides T.C. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism – review and proposal. *BMC Pediatr* 2012; 12: 89–101. DOI: 10.1186/1471-2431-12-89
112. Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, Zhu JL, Hammer Bech B, Olsen J. Epilepsy and febrile seizures in children of treated and untreated subfertile couples. *Hum Reprod* 2007;22:215-220.
113. Juul A, Bang P, Hertel NT et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:744 – 752

114. Ovesen P, Vahl N, Fisker S et al. Increased pulsatile, but not basal, growth hormone secretion rates and plasma insulin-like growth factor I levels during the periovulatory interval in normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1662–1667
115. Герасимов Г.А. Печальная статистика. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(4):6-12. [Gerasimov G.A. Sad statistics. Clinical and experimental thyroidology. 2015;11(4):6-12. (In Russ.)] doi.org/10.14341/ket201546-12
116. Onal H, Ercan O, Adal E, et al. Subclinical hypothyroidism in vitro fertilization babies. *Acta Paediatr.* 2012; 101(6), 248–252. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02575.x
117. Lv PP, Meng Y, Lv M, et al. Altered thyroid hormone profile in offspring after exposure to high estradiol environment during the first trimester of pregnancy: a cross-sectional study. *BMC. Med.* 2014; 12, 240.
118. Kaseva N, Wehkalampi K, Pyhälä R et al. Blunted hypothalamic-pituitary-adrenal axis and insulin response to psychosocial stress in young adults born preterm at very low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80: 101–106.
119. Kajantie E, Feldt K, Räikkönen K et al. Body size at birth predicts hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress at age 60 to 70 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4094–4100.
120. Belva F, Painter RC, Schiettecatte J, et al. Gender-specific alterations in salivary cortisol levels in pubertal intracytoplasmic sperm injection offspring. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80: 350–355.
121. Ceelen M, Mirjam M. van Weissenbruch et al. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92, 3417–3423.
122. Belva F, Painter R, Bonduelle M, et al. Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod.* 2012; 27, 257–264.
123. Guo X, Liu X, Jin L, Wang T, Ullah K, Sheng J, Huang H. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive

- technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:622–631. e5.
124. Pontesilli M, Painter RC, Grooten IJ, et al. Subfertility and assisted reproduction techniques are associated with poorer cardiometabolic profiles in childhood. *Reprod Biomed Online*. 2015; 30, 258–267. doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.11.006
125. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab* 2000 Jun;24 Suppl 2:S50-5. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801278
126. Новикова СВ, Жученко ЛА. Первичная профилактика врожденных пороков развития. // РМЖ. Мать и дитя. 2015;1(25). [Novikova SV, Zhuchenko LA. Primary prevention of congenital malformations. *RMJ. Mother and child*. 2015;1(25) (In Russ.)] Доступно по: [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Pervichnaya\\_profilaktika\\_vroghden\\_nyh\\_porokov\\_razvitiya/#ixzz5jPaXpxvh](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Pervichnaya_profilaktika_vroghden_nyh_porokov_razvitiya/#ixzz5jPaXpxvh). Ссылка активна на 15.12.2020
127. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21): 2241-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
128. Chen L, Yang T, Zheng Z, Yu H, Wang H, Qin J. Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/intra- cytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 May;297(5):1115-1130. DOI: 10.1007/s00404-018- 4712-x. Epub 2018 Mar 1.
129. Zheng Z, Chen L, Yang T, Yu H, Wang H, Qin J. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Reprod Biomed Online*. 2018 Apr;36(4):472-82. DOI: 10.1016/j.rbmo. 2018.01.009. Epub 2018 Jan 31.
130. 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; 18(6):85–91. [Zyuzikova Z.S., Volevodz N.N., Shestakova M.V., Dedov I.I. Analysis of the structure and prevalence of congenital anomalies in children born following assisted reproductive technologies. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019; 18(6): 85–91. (In Russian)] DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-85-91
131. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jun 19;39(12):1890-900.
132. 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. DOI: 10.1002/uog.18932
133. Sharpe RM. Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol Lett.* 2001 Mar 31;120(1-3):221-32.
134. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet.* 2004 Apr 17;363(9417):1264-9.
135. Funke S1, Flach E, Kiss I, Sándor J, Vida G, Bódis J, et al. Male reproductive tract abnormalities: more common after assisted reproduction? *Early Hum Dev.* 2010 Sep;86(9):547-50. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.06.015. Epub 2010 Jul 31.
136. Skakkebaek NE, Holm M, Hoei-Hansen C, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E. Association between testicular dysgenesis syndrome (TDS) and testicular neoplasia: evidence from 20 adult patients with signs of maldevelopment of the testis. *APMIS.* 2003 Jan;111(1):1-9; discussion 9-11.
137. Fedder J, Gabrielsen A, Humaidan P, Erb K, Ernst E, Loft A. Malformation rate and sex ration in 412 children conceived with epididymal or testis testicular sperm. *Hum Reprod.* 2007 Apr;22(4):1080-5. Epub 2007 Jan 15.



138. Feng C, Wang L, Dong M, Huang H. Assisted reproductive technology may increase clinical mutation detection in male offspring. *Fertil Steril*. 2008 Jul; 90(1):92-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.004. Epub 2008 Feb 6.
139. Dott MM, Wong LY, Rasmussen SA. Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003 Apr;67(4):261-7.
140. Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, Zhang Y, Sunderam S, Cohen B, et al. States Monitoring Assisted Reproductive Technology (SMART) Collaborative. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects Among Liveborn Infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000–2010. *JAMA Pediatr*. 2016 Jun 6;170(6):e154934. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4934. Epub 2016 Jun 6.
141. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2002 Mar 7;346(10):725-30.
142. Wen SW, Leader A, White RR, Léveillé MC, Wilkie V, Zhou J, et al. A comprehensive assessment of outcomes in pregnancies conceived by in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Jun; 150(2):160-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.028. Epub 2010 Mar 5.
143. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G et al. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod*. 2004 Feb;19(2):435-41.
144. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta – 1968–2000: teenager or thirty – something, who is risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004 Sep;70(9):572-9.
145. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol*. 2000 Nov;96(5 Pt 1):701-6.

146. Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):878-82. DOI: 10.1038/ijo.2013.244
147. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007 Jun 12;115(23):2995-3014. Epub 2007 May 22.
148. Correa A, Botto L, Liu Y, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 2):1146-51.
149. Øyen N, Diaz LJ, Leirgul E, Boyd HA, Priest J, Mathiesen ER, et al. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2016 Jun 7;133(23):2243-53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465. Epub 2016 May 10