© Коллектив авторов, 2016

*Л.А. Мельник, А.С. Иова, Л.М. Щугарева*

# СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПРИ ПОМОЩИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ,
Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская Городская Больница № 1», Санкт-Петербург, РФ

**В последние годы численность детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), неуклонно растет. Научные исследования зарубежных и отечественных авторов приводят противоречивые данные о состоянии здоровья детей, перинатальных и отдаленных исходах, частоте врожденных аномалий после применения ВРТ, что требует дальнейшего изучения. Проведен анализ литературы о состоянии соматического и нервно-психического здоровья детей, зачатых с использованием ВРТ. Выявлены факторы риска развития неблагоприятных исходов для детей, рожденных при применении ВРТ.**

***Ключевые слова:*** *вспомогательные репродуктивные технологии, состояние здоровья детей, рожденных после ВРТ, развитие.*

***Цит.:*** *Л.А. Мельник, А.С. Иова, Л.М. Щугарева. Состояние здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Педиатрия. 2017; 96 (1): 110–116.*

***Контактная информация:***
***Мельник Людмила Александровна*** – асп. каф. детской невропатологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
**Адрес:** Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
**Тел.:** (911) 910-68-48, **E-mail:** orchunka@mail.ru
Статья поступила 6.12.16, принята к печати 20.01.17.

***Contact Information:***
***Melnik Ludmila Aleksandrovna*** – post-graduate student of Pediatric Neurology and Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
**Address:** Russia, 197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2
**Tel.:** (911) 910-68-48, **E-mail:** orchunka@mail.ru
Received on Dec. 6, 2016, submitted for publication on Jan. 20, 2017



Final_24.01.17.indd 110 26.01.2017 12:16:00

*L.A. Melnik, A.S. Iova, L.M. Schugareva*

# HEALTH OF CHILDREN BORN WITH BY MEANS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Federal Almazov North-West Medical Research Center; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Children's City Hospital № 1, St. Petersburg, Russia

**In recent years, the number of children born using assisted reproductive technologies (ART), steadily increases. Researches of foreign and domestic authors give conflicting data on the state of children's health, perinatal and long-term outcomes, congenital anomalies frequency after ART, which requires further study. The article describes adverse outcomes risk factors for children born with ART.**

***Keywords:*** *assisted reproductive technologies, health of children born after ART, development.*

***Quote:*** *L.A. Melnik, A.S. Iova, L.M. Schugareva. Health of children born with by means of assisted reproductive technologies. Pediatria. 2017; 96 (1): 110–116.*

**Актуальность проблемы.** Бесплодие в Российской Федерации и зарубежных странах является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, несмотря на совершенствование методов коррекции нарушений фертильности. Данные зарубежных и отечественных литературных источников свидетельствуют об увеличении числа бесплодных браков, составляющих 15–25% [1]. В Российской Федерации – это более 6 млн пар, что, по данным ВОЗ, считается критическим уровнем [2, 3]. По данным De Mouzon и соавт., численность детей, зачатых при помощи искусственного оплодотворения, в индустриально развитых странах составляет 1–4% [4].

На современном этапе развития медицины при бесплодии используют вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), включающие: IVF (In Vitro Fertilization), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection), ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит цитоплазмы. В Российской Федерации ежегодно проводится более 50 000 циклов ВРТ, а эффективность процедуры (количество рожденных детей в соотношении с количеством перенесенных эмбрионов) составляет 25–32,7% [5]. Методы ВРТ применяются для лечения трубно-перитонеального бесплодия, синдрома поликистоза яичников, эндометриоза, бесплодия неясного генеза и нарушений мужской фертильности [2]. Таким образом, при внедрении новых репродуктивных технологий необходима оценка состояния здоровья и качества жизни рождаемых детей.

**Антенатальный период и влияние внешних факторов.** Одним из важнейших вопросов современной репродуктологии является установление взаимосвязи проблем здоровья детей, рожденных после применения ВРТ (ЭКО, ИКСИ), с первопричинами бесплодного брака родителей. Влияние методов ВРТ на период раннего органогенеза в эмбриональном периоде недостаточно изучено и существующие данные противоречивы. В экспериментах на эмбрионах животных было выявлено, что добавление различных компонентов к культуральной среде in vitro может оказывать влияние на развитие эмбриона, а, в частности, увеличение концентрации глюкозы оказывает негативное влияние на качество эмбрионов [6]. Неблагоприятное влияние на частоту дробления, метилирование ДНК и импритинг оказывает добавление культуральной сыворотки в среду [7]. При проведении метода ИКСИ в исследовании M. Ludwig et al. были выявлены цитогенетические влияния на клеточный цикл и ориентацию хромосом [8]. Кроме этого, после ИКСИ наблюдается также повышение частоты аномалий половых хромосом. В литературе есть указания, что у бесплодной пары присутствует повышенный риск нарушения процессов метилирования и в дальнейшем нарушение импритинга у их детей [9]. Сама процедура проведения ВРТ совпадает с критическим периодом раннего эмбрионального метилирования ДНК. Эпигеномно контролируемые гены играют несомненную роль в процессе имплантации и развитии плаценты. При мутации этих генов могут быть нарушения плацентации с развитием осложнений, приводящих к аномальному росту плода [10]. Таким образом, преимплантационные манипуляции могут так или иначе влиять на развивающийся эмбрион и, следовательно, служить причиной развития заболеваний у рождающихся детей.

Состояние здоровья детей после ВРТ определяется многими факторами. Основными из них являются заболевания, приведшие к бесплодию, а также состояние здоровья родителей и возраст матери. Эффективность ВРТ в возрасте матери от 23 до 35 лет составляет около 20%, от 36 до 38 лет – 15%, 39 лет – 10%, 40 лет и более – 6% [11]. В.С. Кузнецовой было отмечено, что женщины, подвергшиеся циклам ЭКО после 30 лет,





Final_24.01.17.indd 111 26.01.2017 12:16:00

длительное время (в среднем 15 лет) безуспешно лечились от бесплодия [12]. Подвергшись индукции суперовуляции, практически все они относятся к группе высокого риска осложнений беременности и родов. Особенности течения беременности после ЭКО, вероятно, обусловлены, с одной стороны, факторами бесплодия, с другой – гормональной терапией, используемой для стимулирования овуляции. Для активации яичников и получения большого количества яйцеклеток женщины вне и во время беременности получают активную гормональную терапию [13]. Это показано в некоторых исследованиях: после приема кломифена повышается риск прерывания беременности [14, 15]. Исходя из этого, авторами делается вывод: в период внутриутробного развития плод подвергается значительному фармакологическому воздействию [13–15].

**Течение беременности при применении ВРТ.** Беременности, наступившие после длительного периода бесплодия, преодоленного методами ВРТ, относятся к группе высокого риска по невынашиванию [16, 17]. По данным разных авторов, частота невынашивания колеблется в широких пределах и составляет 11–66% [16–19]. В популяционных исследованиях выявлена повышенная частота спонтанных выкидышей после применения ВРТ [18, 19]. По данным М.В. Капустиной, угроза прерывания беременности в первом триместре у женщин достигает 72,5% [16]. При одноплодных и многоплодных беременностях частота невынашивания не различалась [20]. Наиболее частым способом родоразрешения после применения ВРТ является кесарево сечение, составляющее 66,7–88,9% [16, 21, 22]. По данным литературы, процент оперативных родов, осуществленных как по экстренным, так и по плановым показаниям, превышает популяционные цифры [16, 22]. Ожидаемым результатом после применения ВРТ является рождение дизиготных близнецов в связи с переносом нескольких эмбрионов. При этом вызывают беспокойство монозиготные двойни, появляющиеся вследствие дробления эмбриона [12, 22]. По мнению зарубежных авторов, частота монозиготных двоен после ВРТ составляет 1–5%, что значительно превышает показатель в популяции (0,4%) [23]. Повышение риска развития монозиготных двоен частично обусловливают две специфические манипуляции с использованием химических и механических средств: вспомогательный хэтчинг и культивирование до стадии бластоцисты [24].

**Многоплодная беременность и перинатальные исходы.** Наиболее известным фактором риска, связанным с ВРТ, является многоплодная беременность, частота которой колеблется в пределах 21,9–44,7% [4, 16, 25, 26]. При этом показатели в популяции составляют 1,5–6% [27]. Исходом многоплодной беременности чаще всего являются преждевременные роды, недоношенность, повышенная перинатальная заболеваемость за счет морфофункциональной незрелости (МФН), маловесность, тяжелые формы ретинопатии и внутричерепных кровоизлияний. Это, в совокупности, определяет высокие показатели летальности [22, 26, 28]. В последние годы отмечается снижение количества многоплодных беременностей, прежде всего, благодаря ограничению числа перенесенных эмбрионов. Например, в Швеции внедрение моноэмбриональных переносов позволило снизить уровень многоплодных беременностей с 35 до 22% за период 1991–2000 гг. [29], а в Австралии и Новой Зеландии за 2004–2008 гг. – с 16,4 до 8,4% [30].

Данные литературных источников по одноплодным беременностям после ВРТ очень противоречивы. В 2004–2005 гг. были проведены мета-анализы, куда были включены дети от одноплодной беременности при применении ВРТ [28, 31]. Авторы продемонстрировали повышенную частоту преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, признаки МФН у младенцев, увеличение показателей перинатальной летальности и других неблагоприятных исходов. Большинство отечественных и зарубежных исследователей диагностируют осложненное течение раннего неонатального периода, достигающее 34–65% [26, 28]. В этой связи формируется повышенный риск развития неврологических осложнений, что определяет высокую частоту оказания реанимационной помощи младенцам [32].

S. Koivurova et al. описаны неонатальные последствия и врожденные аномалии у детей, рожденных после ЭКО в Финляндии. Авторами за период с 1990–1995 гг. было обследовано 304 ребенка, рожденных в результате проведения ЭКО, которых сравнивали с контрольной группой (569 детей), сформированной по принципу случайной выборки. Авторами показано, что преждевременные роды с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) были в 6 раз чаще у детей, рожденных после ЭКО, а неонатальная заболеваемость в 2 раза выше, чем в контрольной группе [33]. В.С. Кузнецова и соавт. приводят данные об особенностях адаптации в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных у женщин с бесплодием после применения ЭКО. По данным авторов, дети чаще рождаются недоношенными, с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), МФН, анте- и интранатальной гипоксией, а также перинатальным поражением ЦНС (87,5%) [12].

В.О. Атласов и соавт. изучали состояние здоровья новорожденных после ЭКО. Недоношенность выявлена в 24,6% случаях, очень низкая масса тела и ЭНМТ – в 6,2% случаях, легкая асфиксия отмечалась в 4,3% случаев. Общая заболеваемость, ЗВУР, синдром дыхательных расстройств, постгипоксическое состояние, гипербилирубинемия и врожденные пороки развития (ВПР) более чем в 4 раза превышали популяционные показатели у детей, зачатых в естественном цикле


Final_24.01.17.indd 112 26.01.2017 12:16:00

[22]. Вместе с тем в другом крупномасштабном исследовании, проведенном J. Feder et al. за период 1995–2007 гг., показаны минимальные количественные различия исходов беременности при ВРТ и естественной беременности. В популяционном анализе течения перинатальных исходов у 27 000 детей, рожденных после ВРТ (ЭКО, ИКСИ, тестикулярной аспирации), определены близкие гестационные сроки после ЭКО (276±18 дней), ИКСИ (277±16 дней), тестикулярной аспирации (279±12 дней) в сравнении со спонтанными беременностями (279±14 дней). Статистические различия были достигнуты благодаря большому объему выборки [34].

**Врожденные пороки развития (ВПР) и хромосомная патология.** Важную роль в развитии младенческой и перинатальной летальности и инвалидизации детей имеют ВПР. В литературе показана высокая частота развития ВПР у детей после применения ВРТ, приводятся неоднозначные выводы. R. Klemetti et al. установили, что в структуре причин смерти среди детей, зачатых методом ЭКО, доля ВПР составляет 2,4% (1,4% в контрольной группе) [26]. M. Hansen et al. для уточнения частоты ВПР в группе детей, рожденных после ВРТ, изучили данные трех реестров Западной Австралии. Врожденные аномалии авторы выявили в 8,6% случаев после ИКСИ и в 9% после применения ЭКО. У детей, зачатых естественным путем, врожденные аномалии диагностированы в 4,2% случаях. Коэффициент относительного риска у детей, рожденных при использовании методов ВРТ, составил 1,4%, что свидетельствует в пользу его увеличения на 40% [35].

По результатам систематического обзора и мета-анализа, проведенного A. Rimm и соавт., у детей, рожденных в результате ЭКО и ИКСИ, имеется повышенный относительный риск формирования ВПР, достигающий 1,29 (95%, ДИ 1,01–1,67), по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем. Однако при учете «женского фактора» бесплодия относительный риск составил 1,01. Исследователи сделали вывод, что, возможно, повышенный риск формирования ВПР не связан с процедурой ЭКО [36].

A. Ericson et al. выявили трехкратное повышение риска развития дефектов нервной трубки, атрезии желудочно-кишечного тракта и омфалоцеле у детей, зачатых при применении ЭКО. Авторы также отметили повышенный риск гипоспадии у детей после применения ИКСИ [37]. K. Tarabit et al. обнаружили значительное повышение риска формирования ВПР путей оттока и вентрикуло-артериальных соединений сердца (относительный риск составил 1,7) [38]. В Швеции были обследованы 1139 детей, рожденных после ВРТ (736 от одноплодной беременности, 200 пар близнецов и одна тройня). В этом исследовании ВПР были выявлены у 87 детей, что составило 7,6% [39]. A. Rimm и соавт. представлены данные описания повышенного риска развития аноректальных пороков у детей, зачатых при помощи ВРТ [36].

С целью анализа ВПР у детей, зачатых при применении ВРТ, выполнено крупное популяционное исследование, в котором сравнили 13 586 детей, рожденных после ЭКО, и 5008 пациентов, рожденных естественным путем [40]. Было выявлено два относительно частых фенотипа при применении ЭКО: VACTERL – ассоциативный фенотип (Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-Esophageal fistula, Renal malformations, Limb defects) и окулоаурикуловертебральный спектр аномалий. Наиболее частыми ВПР у детей после ЭКО и ИКСИ были пищеводная атрезия (относительный риск 4,5), аноректальная атрезия (относительный риск 3,7), расщелины мягкого нёба и губы (относительный риск 2,4), дефектов перегородки сердца и гипоспадия (в обоих случаях относительный риск составил 2,1) [40].

По результатам других мета-анализов также выявлены повышенные риски развития ВПР у детей, рожденных в результате ЭКО и ИКСИ. В совокупной выборке, включающей 124 468 детей, рожденных в результате ЭКО и ИКСИ, были получены следующие результаты: относительный риск формирования различных пороков развития для ИКСИ – 1,37, для ЭКО – 1,3 со следующим распределением ВПР по системам: для нервной системы – 2,01; для пороков развития уха, лицевой и шейной области – 1,43; для скелетно-мышечной системы – 1,48; для сердечно-сосудистой системы – 1,64; для желудочно-кишечного тракта – 1,66; для мочеполовой системы – 1,69 [41].

По данным отечественных авторов, частота ВПР среди детей группы ЭКО и переноса эмбриона не превышала популяционных значений и составляет 3,7%. В то же время частота ВПР у детей, родившихся с применением ЭКО и ИКСИ, значительно превосходит популяционные данные и достигает 8,1%. По мнению авторов, причиной повышения частоты ВПР у детей является преобладание в 2 раза женщин, старше 40 лет, вышедших за рамки репродуктивного возраста [42].

Многие авторы отмечают, что у детей, рожденных после применении ВРТ, возрастает количество психоневрологических расстройств (аутизм, умственная отсталость, нарушения поведения) [26, 43]. В исследовании M. Neelanjana отмечена повышенная частота развития синдромов Беквита–Видемана и Ангельмана у детей после применения ВРТ [44]. Вместе с тем на большом числе наблюдений (2492 ребенка после применения ВРТ) S. Bowdin et al. пытались определить степень риска возникновения синдромов Беквита–Видемана и Ангельмана. По их данным, синдром Ангельмана не встретился ни у одного ребенка, а риск синдрома Беквита–Видемана составил менее 1% [45].





Final_24.01.17.indd 113 26.01.2017 12:16:00

Таким образом, в многочисленных исследованиях был выявлен повышенный риск развития ВПР у детей, рожденных при применении ВРТ. Однако до сих пор неясно, связан ли повышенный риск врожденных аномалий с генетическими факторами, длительностью и причинами бесплодия или непосредственно с самой процедурой ЭКО и ИКСИ.

**Неврологические исходы и развитие детей.** В Финляндии был проведен мониторинг здоровья 4559 детей, рожденных после ЭКО. В группе детей, родившихся при многоплодии, перинатальные исходы и показатели здоровья детей были ниже, чем у родившихся при одноплодной беременности, но сопоставимы с таковыми при спонтанном многоплодии [26]. Общая летальность в возрасте до 2 лет была в 2 раза выше в группе детей после ЭКО, в то время как среди детей от одноплодной беременности показатели летальности были сопоставимы. В исследовании показана многочисленная группа детей после ЭКО с неврологической патологией и нарушениями нервно-психического развития по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем [26].

Е.В. Соловьевой и соавт. были выявлены особенности развития детей раннего возраста, зачатых с применением ЭКО, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно (обе группы пациентов по 135 детей, возраст – от 11 до 37 месяцев). В этом исследовании у детей, зачатых посредством 4–9 попыток ЭКО, значительно реже определялся нормальный уровень познавательного развития, чем у детей, зачатых спонтанно или после 1–3 попыток ЭКО. Таким образом, дети, зачатые после многократных попыток ЭКО, могут попадать в группу риска по развитию отклонений в нервно-психическом развитии [46]. О.С. Орлова и В.А. Печенина обнаружили, что у 85% (n=30) детей, рожденных после применения ЭКО, были выявлены нарушения речевого развития различной степени тяжести [47]. Заслуживает особого внимания обзор литературы, включенный в базы данных PubMed и PsycINFO, посвященный исследованию когнитивных функций и психосоциальной адаптации детей, рожденных в результате ЭКО. Установлено, что интеллектуальное и психомоторное развитие детей, рожденных после ЭКО, на первом году жизни и в дошкольном возрасте, а также когнитивное развитие их в течение 5 лет жизни не имеют каких-либо отклонений. Не обнаружено также нарушений в психосоциальной адаптации у детей и в 8-летнем возрасте по сравнению со сверстниками [48].

R. Porta-Ribera было изучено нервно-психическое развитие детей, рожденных в результате применения ВРТ (17 после ЭКО и 40 после ИКСИ), с использованием шкалы Bayley. Все дети в возрасте 2 лет по состоянию здоровья и нервно-психическому развитию не отличались от здоровых сверстников [49]. С этим мнением согласуется исследование C. Carson и соавт. [50], в котором у детей до 3 лет не выявлено негативного влияния ВРТ на когнитивное развитие. Такое же мнение имеют И.И. Евсюкова и Н.А. Маслянюк [51], наблюдавшие 181 ребенка, рожденных от многоплодной беременности после ЭКО. Авторы показали, что по физическому и нервно-психическому развитию здоровые доношенные дети от 1 года до 3 лет при многоплодной беременности после ЭКО не отличались от детей, рожденных от естественной многоплодной беременности.

Однако B. Stromberg et al. провели ретроспективное исследование неврологического статуса у более чем 5680 детей, зачатых посредством ЭКО в Швеции за период 1982–1995 гг. В результате было показано, что дети после ЭКО по сравнению с контрольной группой чаще нуждались в абилитационных мероприятиях, у них чаще диагностировали неврологические расстройства, особенно детский церебральный паралич [32].

Таким образом, на основании анализа публикаций большинство исследователей показали, что отдаленные исходы психомоторного, умственного и нервно-психического развития у детей, рожденных при применении ВРТ, не имеют существенных отклонений. Вместе с тем требуется дальнейшее изучение в этом направлении.

**Эндокринная патология у детей, рожденных при применении ВРТ.** В исследованиях, посвященных развитию эндокринных нарушений у детей, рожденных с использованием ВРТ, было показано, что у них может диагностироваться умеренная гипергликемия [52]. Также выявлены изменения в липидограмме в виде повышенного уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и колебания в содержании триглицеридов [53]. C. Kai et al. исследовали уровень в крови инсулиноподобного фактора роста 1: в возрасте у детей до 1 года определяли его существенное снижение, вместе с тем в возрасте 5 лет значимых различий выявлено не было [54].

Опубликованы данные о повышении уровня дигидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) и лютеинизирующего гормона у девочек, рожденных при применении ВРТ [52]. Противоположные результаты описаны S. Sakka et al., которые не выявили повышения концентрации в крови ДГЭАС у девочек с преждевременным адренархе по сравнению с девочками, рожденными в естественном цикле. Те же авторы приводят описания нескольких случаев субклинического гипотиреоза у детей, рожденных с использованием ВРТ [53]. В исследование F. Belva et al. были включены 937 детей, зачатых и рожденных после переноса криоконсервированных эмбрионов методами ЭКО и ИКСИ. Отмечалась высокая вероятность появления проблем с фертильностью у мальчиков, зачатых при применении ИКСИ, а также формирование аномалий развития гениталий и сниженный уровень тестостерона в крови у мальчиков в возрасте первых 3 месяцев жизни [55].


Final_24.01.17.indd 114 26.01.2017 12:16:00

**Онкологические заболевания у детей после ВРТ.** В последние годы в литературе активно обсуждаются вопросы риска онкологических заболеваний у детей, рожденных с применением ВРТ [56–59]. B. Kallen и соавт. обследовали 26 000 детей, рожденных с применением ВРТ. Авторами установлен повышенный риск развития злокачественных заболеваний и гистиоцитоза [56]. По мнению ряда исследователей, предполагается наличие связи между методами лечения бесплодия и развитием онкологичекой патологии [59]. Так, в литературе имеются сообщения о повышении риска развития эмбриональных опухолей, нейробластом, лейкозов и ретинобластом у детей, рожденных при применении ВРТ [57, 58].

A. Moll et al., после изучения популяционного реестра в Нидерландах за период 2000–2002 гг., у детей, рожденных при ВРТ, выявлено 5 случаев развития ретинобластомы по сравнению с популяционными показателями, составляющие 0,7 случаев [58]. A. Olshan et al. предполагают наличие прямой связи между применением гормональных средств при лечении бесплодия с развитием нейробластомы у детей [59]. Необходимо подчеркнуть, что достоверные выводы о распространенности онкологических заболеваний у детей, рожденных после использования ВРТ, сделать невозможно вследствие редкой встречаемости этого вида патологии.

## Заключение

Таким образом, в публикациях о состоянии здоровья детей, рожденных после применения ВРТ, отмечены повышенные риски развития неблагоприятных перинатальных исходов: высокой частоты невынашивания, многоплодной беременности, недоношенности, врожденных пороков развития и, как следствие, неонатальной заболеваемости и летальности.

Качество здоровья детей, рожденных с использованием ВРТ, зависит от многих факторов, существенно важными из которых являются соматическое и репродуктивное здоровье родителей и оптимальные возрастные границы использования ВРТ.

Сведения об отклонениях и повышенных рисках формирования эндокринной патологии, онкологических заболеваний, неврологических, метаболических и генетических нарушений у детей, рожденных при применении ВРТ, весьма противоречивы.

Авторы исследований последних лет отводят решающую роль в формировании негативных последствий для здоровья и развития детей, родившихся с использованием ВРТ, следующим факторам: состоянию здоровья родителей, причинам бесплодия, возрастным параметрам, генетическим и эпигенетическим отклонениям, влияющих на качество гамет, а в последующем на течение беременности.

Нельзя исключить возможность отрицательного влияния методов ВРТ на эмбрион, обусловленного кратковременным влиянием внешних факторов в условиях in vitro за счет воздействия лекарственных средств.

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований, позволяющих уточнить влияние бесплодия, генетических факторов, течения беременности и родов, а также методов и средств ВРТ на качество постнатальной жизни у детей, рожденных после применения ВРТ.

***Финансирование и конфликт интересов:*** *авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов.*

## Литература

1. *Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б.* Гинекология: Национальное руководство. М: Гэотар-Медиа, 2009.

2. *Сухих Г.Т., Адамян Л.В.* Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России. В кн.: Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, ред. М.: Пантори, 2007: 5–19.

3. *Vayena E, Rowe P, Griffin P.* Current practics and controversies in assisted reproduction; report of a WHO meeting. Geneva, World Health Organization, 2002.

4. *Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В.* Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2011. Проблемы репродукции. 2013; 5: 7–16.

5. *Schini SA, Bavister BD.* Two – cell block to development of cultured hamster embryos is caused by phosphate and Glucose. J. Biol. Reprod. 1988; 39: 1183–1192.

6. *Coates A, Rutherford AJ, Hunter H, et al.* Glucose-free medium in human in vitro fertilization and embryo transfer: a large-seale, prospective, randomized clinical trial. Pertil. Steril. 1999; 72: 229–232.

7. *Khosla S, Dean W, Deik W, et al.* Epigenetic and experimental modifications in early mamma lian development. Part II. Culture of preimplantations embryos and its long term effects on gene expression and phenotype. Hum. Reprod. Update. 2001; 7 (4): 419–427.

8. *Simpson JL, Lamb DG.* Genetic effects of intracytoplasmic sperm injection review. Semin. Reprod. Med. 2001; 19: 239–249.

9. *Ludwig M, Katalinic A, Gro S, Sutcliffe A, et al.* Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. J. Med. Genet. 2005; 42: 289–291.

10. *Nelissen E, van Montfoort A, Dumoulin J, Evers J.* Epigenetics and the placenta. Human Reproduction Update. 2011; 17: 397–417.

11. *Рищук С.В., Мирский В.Е.* Состояние здоровья детей и особенности течения беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий. TERRA MEDICA NOVA. 2010; 1: 34–37.

12. *Кузнецова В.С.* Особенности адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рожденных у женщин с бесплодием в анамнезе после циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Журнал теоретической и практической медицины. 2004; 2 (1): 59–62.

13. *Барашнев Ю.И.* Особенности здоровья детей, рожденных женщинами с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004; 5: 12–17.

14. *Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, et al.* Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. Hum. Reprod. 1996; 11: 2623–2628.

15. *Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS.* Miscarriage rates following in vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. Hum. Reprod. 1993; 8: 959–964.

16. *Капустина М.В., Серова О.Ф.* Особенности ведения I





Final_24.01.17.indd 115 26.01.2017 12:16:01

триместра беременности после ЭКО. Акушерство и гинекология. 2009; 4: 30–32.

17. *Кулакова В.И., Леонова Б.В.* ЭКО и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.

18. *Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, et al.* Danish national in-vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. Hum. Reprod. 1999; 14 (7): 1896–1902.

19. Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. FIVNAT (French In Vitro National)/Fertil Steril. 1995; 64: 746–756.

20. *Healy DL, Breheny S, Haliday J, et al.* Prevalance and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. Hum. Reprod. 2010; 25: 1265–1274.

21. *Соболева М.К., Кинсит Д.А., Айзикович И.В.* Антенатальный и ранний неонатальный периоды у детей, зачатых в рамках вспомогательных репродуктивных технологий. Вестник МГУ. Биология, клиническая медицина. 2014; 12 (3): 93–99.

22. *Атласов В.О., Долгов Г.В., Кулакова Н.А. и др.* Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после ЭКО: материалы конференции [электронный ресурс]. СПб. URL: http//www. critical. Ru/conftexis/2005/art 10_ak_2005. htm.

23. *Schachter M, Raziel A, Friedler S, et al.* Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: A phenomenon independent of micromanipulation. Hum. Reprod. 2001; 16: 1264–1269.

24. *Эверт Л.С., Галонский В.Г., Теппер Е.А., Волынкина А.И., Тарасова Н.В.* Исходы беременности и состояния здоровья детей, рожденных после применения ВРТ. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28 (1): 65–69.

25. *Горустович Ю.В., Войтович Т.Н., Ефименко С.Е.* Особенности течения раннего неонатального периода у детей, рожденных в результате ЭКО. Медицинские новости. 2014; 2: 62–64.

26. *Klemetti R, Sevon T, Gissler M.* Health of children born as a result of in vitro fertilization. Pediatrics. 2006; 118 (5): 1819–1827.

27. *Корсак В.С.* Регистр Российской ассоциации репродукции человека. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: Отчет за 2006. Проблемы репродукции. 2008; 6: 1–23.

28. *Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, et al.* Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. BMJ. 2004; 261–265.

29. *Sazonova A, Kallen K, Thurin – kjellberg A, et al.* Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. Hum. Reprod. 2012; 27: 1343–1350.

30. *Wang YA, Sullivan EA, Black D, et al.* Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology – related pregnancy in Australia between 1996–2000. Fertill. Steril. 2005; 83: 1650–1658.

31. *Jaekson RA, Gibson KA, Wu YW, et al.* Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta – analysis. Obstet. Gynecol. 2004; 103: 3551–3563.

32. *Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al.* Neurological sequelae in children born after in vitro fertilization: a population – based study. Lancet. 2002; 359: 461–465.

33. *Koivurova S, Hartikainen A, Gissler M.* Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. Human Reproduction. 2002; 17 (5): 1391–1398.

34. *Fedder J, Loft A, Parner ET, et al.* Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. Hum. Reprod. 2013; 28 (1): 230–240.

35. *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.

36. *Rimm A, Katayma A, Diaz M, Katayama K.* A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. J. Assist. Reprod. Genet. 2004; 21: 437–443.

37. *Ericson A, Kallen B.* Congenital malformations in infants born after IVF: A population-based study. Human Reproduction. 2001; 16: 504–509.

38. *Tarabit K, Lelong N, Thieulin A, Youyel L, et al.* The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population- based evaluation. Human Reproduction. 2013; 28: 367–374.

39. *Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, et al.* Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. Hum. Reprod. 2000; 15 (4): 944–948.

40. *Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, et al.* Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. The National Birth Defects Prevention Study. Hum. Reprod. 2009; 24: 360–366.

41. *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.

42. *Никитина И.В.* Врожденные пороки развития у детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения. Новые технологии комплексной реабилитации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. М., 2004: 124–125.

43. *Knoester M, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S.* Matched follow-up study of 5 8-year-old ICSI singletons: child behavior, parenting stress and child (health related) quality of life. Hum. Reprod. 2007; 22 (12): 3098–3107.

44. *Neelanjana M, Sabaratnam A.* Malignant conditions in children born after assisted reproductive technology. Obstet. Gynecol. Surv. 2008; 63 (10): 669–676.

45. *Bowdin S, Allen C, Kirby G, et al.* A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders. Hum. Reprod. 2007; 22 (12): 3237–3240.

46. *Соловьева Е.В.* Особенности развития детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Современная зарубежная психология. 2014; 3 (4): 33–47.

47. *Орлова О.С., Печенина В.А.* Особенности речевого развития детей-близнецов, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Специальное образование. 2014; 4: 50–54.

48. *Wagenaar K, Huisman J, Cohen-Kettenis PT.* An overview of studies on early development, cognition, and psychosocial well-being in children born after in vitro fertilization. J. Dev. Behav. Pediatr. 2008; 29 (3): 219–230.

49. *Porta -Ribera R, Tremols V, Munar-Mut CJ.* Monitoring neurodevelopment in children born as a result of using assisted reproduction techniques. Rev. Neurol. 2009; 49: (9): 463–466.

50. *Carson S, Kurinczuk J, Sacker A.* Cognitive development following ART: effect of choice of comparison group, confounding and mediating factors. Human Reproduction. 2010; 25 (1): 244–252.

51. *Евсюкова И.И., Маслянюк Н.А.* Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после ЭКО. Проблемы репродукции. 2005; 2: 49–53.

52. *Ceelen M, van Weissenbruch M, Roos J, Vermeiden J, et al.* Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous concepton. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 3417–3423.

53. *Sakka S, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, 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: 1693–1699.

54. *Kai CM, Main KM, Andersen AN, Loft A, Chellakooty M, Skakkebaek NE, Juul A.* Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 4352–4360.

55. *Belva F, Henriet S, Van den Abbeel E, Camus M, et al.* Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF cycles. Human Reproduction. 2008; 23: 2227–2238.

56. *Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, et al.* In vitro fertilization in Sweden: child morbility including cancer risk. Fertil. Steril. 2005; 84 (3): 605–610.

57. *Das A, Simmons C, Danielpour MA.* Congenital brain tumor associated with assisted in vitro fertilization. Case report. J. Neurosurg. 2005; 103: 451–453.

58. *Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al.* Incidence of retinoblastoma in children born after in vitro fertilization. Lancet. 2003; 361: 309–310.

59. *Olshan AF, Smith J, Cook MN, et al.* Hormone and fertility drug use and risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. Am. J. Epidemiol. 1999; 150: 930–938.



Final_24.01.17.indd 116 26.01.2017 12:16:01