



Особенности физического развития детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий

© З.С. Зюзикова^{1,2*}, Н.Н. Волеводз², М.В. Шестакова², И.И. Дедов^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Около 0,1% населения Земли рождены при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В нашей стране, по данным Национального регистра ВРТ, таких детей рождается около 1,5% ежегодно. Несмотря на столь высокий процент данные о состоянии физического развития детей, рожденных с помощью ВРТ, носят противоречивый характер.

Цель – сравнить клинико-антропометрические показатели детей, рожденных при помощи ВРТ, с таковыми у детей, зачатых естественным путем, в разных возрастных группах.

Материал и метод. В исследование включены 88 детей, рожденных в результате применения ВРТ (группа 1), и 117 детей, зачатых естественным путем (группа 2). Показатели оценивали с момента рождения до наступления пубертата. Анализировались антропометрические данные в обеих группах с учетом фактора многоплодной беременности: рост, SDS роста, масса тела, SDS массы тела, индекс массы тела (ИМТ), SDS ИМТ при рождении и на момент осмотра ребенка. Определяли также уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (SDS ИФР-1) у детей обеих групп.

Результаты. SDS роста и SDS массы тела у детей, рожденных от одноплодной беременности, при рождении в группе 1 составили 0,82 [0,1;1,83] и 0,17 [–0,53;0,9], а в группе 2 – 0,5 [–0,35;1,75] и –0,11 [–0,94;0,635] ($p=0,62$ и $0,37$ соответственно). У детей в возрасте до 1 года, с 1 года до 3 лет и с 3 до 11 лет разницы в показателях SDS роста и SDS ИМТ выявлено не было ($p=0,3$ и $0,9$; $p=0,29$ и $0,29$; $p=0,85$ и $0,6$ соответственно).

Заключение. Дети, рожденные от одноплодной беременности в обеих группах, были сопоставимы по весоростовым показателям как при рождении (с поправкой на гестационный возраст), так и в разные возрастные периоды. Уровни ИФР-1 у детей, рожденных в результате применения ВРТ, не отличались от таковых у детей, зачатых естественным путем.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, дети, физическое развитие, рост, масса тела, ИМТ, SDS ИФР-1.

The physical development of children born with the use of assisted reproductive technologies

© Zinaida S. Zyuzikova^{1,2*}, Natalya N. Volevodz², Marina V. Shestakova², Ivan I. Dedov^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. Today, about 0.1% of the world's population is born using assisted reproductive technology (ART). According to the National Register of ART, in our country these children represent approximately 1.5% of all children born annually. Despite such a high percentage, data on the physical development of children born using ART is contradictory.

AIMS. The aim of the study is to compare the clinical and anthropometric measurements of children born with the help of ART with those of children conceived naturally, in different age groups.

MATERIAL AND METHODS. The study included 88 children born as the result of the use of ART (Group 1) and 117 children conceived naturally (Group 2). Statistical indicators were evaluated from birth to the onset of puberty. Anthropometric measurements for both groups were analyzed, factoring for multiple pregnancy: length/height, SDS length/height, body weight, SDS body weight, body mass index (BMI), and SDS BMI, at birth and at the times of examination of each child. The levels of insulin-like growth factor-1 (SDS IGF-1) in children of both groups were also determined.

RESULTS. SDS length and SDS weight at birth in children born to a singleton pregnancy were 0.82 [0.1; 1.83] and 0.17 [–0.53; 0.9] in Group 1, and 0.5 [–0.35; 1.75] and –0.11 [–0.94; 0.635] in Group 2 ($p = 0.62$ and 0.37 , respectively). In children less than 1 year of age, 1 year to 3 years, and 3 to 11 years, there was no difference of SDS length/height and SDS BMI ($p = 0.3$ and 0.9 ; $p=0.29$ and 0.29 ; $p=0.85$ and 0.6 , respectively).

CONCLUSION. Children born from a singleton pregnancy in both groups were comparable in terms of anthropometric measurements both at birth (adjusted for gestational age), and at different ages. The levels of IGF-1 in children born as a result of the use of ART did not differ from those in children conceived naturally.

Keywords: assisted reproductive technologies, children, physical development, length/height, weight, BMI, SDS IGF-1.

Обоснование

Начиная с 1978 г., число детей, рожденных при помощи ВРТ, достигло нескольких миллионов, составляя около 0,1% населения Земли. При сохраняющихся тенденциях (400 000 детей/год), к 2100 г. ожидается приблизительно 157 млн человек, которые

могут появиться на свет при помощи данных технологий – это примерно 1,4% мирового населения [1].

В большинстве соответствующих работ не было выявлено различий в антропометрических показателях между детьми, рожденными при помощи ВРТ, и детьми, зачатыми естественным путем [2, 3]. В то же время в некоторых работах все же была найдена раз-

ница в этих показателях в разные возрастные периоды [4–6]. Имеются указания на неблагоприятное влияние экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на перинатальные исходы: увеличение преждевременных родов, рождение детей с низкой массой тела [7].

Цель исследования – оценить антропометрические показатели у детей, рожденных в результате применения ВРТ, и детей, зачатых естественным путем, с момента рождения до наступления пубертата.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное обсервационное контролируемое исследование с подбором участников по принципу случай–контроль.

Критерии соответствия

В исследование вошли дети, рожденные при помощи ВРТ (группа 1), и дети, зачатые естественным путем (группа 2), с момента рождения до 11 лет. Все дети были европеоидной расы. Критериями исключения были дети, у которых началось половое развитие, возраст которых достиг 11 лет и более.

Условия проведения

Обследование детей проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Истории развития детей группы 1 были собраны из собственной базы данных центра и данных амбулаторных карт формы 112/у. Группу контроля составили дети, проходившие плановую диспансеризацию в раннем, дошкольном и школьном возрасте в кабинете «Здорового ребенка» в детской поликлинике Москвы.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с 2016 по 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем детям проводилось общее клиническое обследование с измерением роста и массы тела на момент осмотра и ретроспективный сбор антропометрических данных. Диагноз: задержка внутриутробного развития (ЗВУР) ставился в тех случаях, когда масса тела и длина тела при рождении были меньше 2 стандартных отклонений ($-2SD$) для данного срока беременности.

У 33 детей из группы 1 и 42 из группы 2 определяли концентрацию ИФР-1 в крови. Забор крови проводился утром натощак.

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования были антропометрические характеристики групп участников исследования: рост, SDS роста, масса тела, SDS массы тела, ИМТ, SDS ИМТ.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно проводился анализ SDS ИФР-1 у детей, рожденных при помощи ВРТ, и детей, зачатых естественным путем, независимо от возрастной подгруппы.

Анализ в подгруппах

Группу 1 составили дети, рожденные в результате применения ВРТ; группу 2 – дети, зачатые естественным путем. Для оценки антропометрических показателей из группы 1 были отдельно выделены дети, рожденные от одноплодной беременности, и проводился сравнительный анализ с детьми из группы 2. Каждая группа была поделена на подгруппы в соответствии с возрастом: до 1 года жизни; от 1 года до 3 лет и от 3 до 11 лет. Подгруппы формировались парно-сопряженным методом и были сопоставимы по полу, гестационному возрасту, 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 мес, 1 год, 2 года, 3 года и в возрасте от 3 до 11 лет.

Методы регистрации исходов

Рост оценивался при помощи измерения длины тела на механическом ростомере SECA с точностью до 0,1 см (норма $\pm 2 SD$). Масса тела измерялась на весах SECA. ИМТ рассчитывался по формуле = масса (кг) / (рост (м)²). SDS роста/длины тела, массы тела, ИМТ рассчитывали с помощью приложения Aichology.

Количественное определение ИФР-1 в сыворотке проводилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью анализатора LIAISON. SDS ИФР-1 рассчитывали по формуле: фактический показатель – средний показатель для данного возраста / SD для данного возраста [8].

Этическая экспертиза

Для всех пациентов до включения в исследование было получено информированное согласие, подписанное законным представителем. Проведение научно-исследовательской работы было одобрено ЛЭК Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №3 от 15.03.16).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проводилась при помощи прикладных программ Microsoft Excel и StatSoft Statistica 10.0. Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений, расчет прово-

дился с использованием критерия χ^2 . Для непараметрических количественных признаков рассчитывали медиану и 25-й и 75-й процентиля (Me [25%; 75%]). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали отличия групп при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

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. Самопроизвольная редукция второго плода на ранних сроках гестации произошла в 6 (17,1%) случаях; неонатальная гибель на 3-и сутки жизни – в 1 (2,9%) случае. Все дети из группы 2 были от одноплодной беременности. Мужской фактор бесплодия был установлен в 8% случаев; женский – 9% (превалирует непроходимость маточных труб); смешанный – 83%.

Основные результаты исследования

Для исключения влияния фактора многоплодности сравнение состояния здоровья детей проводилось между детьми группы 1 от одноплодной беременности и группы 2. В группу 1 входили 53 ребенка; в группу 2 – 117 детей. Родители новорожденных детей, появившихся на свет с помощью ВРТ, были старше по возрасту (средний возраст матерей $33,4 \pm 1,6$ и $27,2 \pm 1,3$ года; $p = 0,003$; отцов $35,5 \pm 2,2$ и $28,7 \pm 1,4$ года, $p = 0,016$). В группе 1 беременность протекала на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза в 34 (64,2%) случаях; без патологии – в 19 (35,8%) случаях. В группе 2 только 23 (19,7%) беременности протекали патологически. Средний гестационный возраст в группе 1 составил $37,5 \pm 1,9$ нед; в группе 2 – $39,0 \pm 1,3$ нед. Дети из группы 1 чаще рождались меньшего гестационного возраста, чем дети из группы 2 ($p = 0,02$). В группе 1 путем кесарева сечения дети рождались чаще, чем в группе 2 ($p < 0,001$). Путем кесарева сечения родились 34 (64,2%) ребенка в группе 1; самостоятельные роды прошли в 12 (22,6%) случаях; в 7 (13,2%) случаях метод рождения оставался неизвестным. В группе 2 путем кесарева сечения родились 33 (28,2%) ребенка, самостоятельные роды прошли в 46 (39,3%) случаях, в 38 (32,5%) случаях метод рождения был неизвестен (ретроспективный сбор перинатального анамнеза). В группе 1 недоношенными (до 38 нед гестации) родились 11 (20,8%) детей; после 38 нед гестации – 42

(79,2%) ребенка. В группе 2 недоношенными родились 9 (7,7%) человек; доношенными – 108 (92,3%). Десять детей (18,7%) из группы 1 находились на длительном втором этапе выхаживания. ЗВУР в группе 1 диагностирована в 11,3%; в группе 2 – в 10,2% ($p > 0,05$). Анализ весоростовых показателей детей, рожденных от одноплодной беременности, в группе 1 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 лет 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 1 и 1 (0,8%) ребенок в группе 2. Массу тела 1001–1500 г в группе 1 имели 2 (3,8%) ребенка; в группе 2 – 1 (0,8%) ребенок. Массу тела 1501–2000 г в группе 1 имели 5 (9,4%) детей; в группе 2 – 1 (0,8%) ребенок. Массу тела 2001–2500 г в группе 1 имели 3 (5,7%) ребенка; в группе 2 – 5 (4,3%) детей. Массу тела более 2500 г в группе 1 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. 1).

На момент осмотра в подгруппах разницы в SDS роста и SDS ИМТ между детьми 1 и 2 группы от одноплодной беременности выявлено не было (см. табл. 1).

Отдельно были проанализированы данные 35 детей, рожденных при помощи ВРТ от многоплодной беременности. Средний гестационный возраст таких детей составил $35,2 \pm 1,1$ нед. Средний возраст матерей – $34,2 \pm 1,4$ года, отцов – $35,6 \pm 1,7$ года. В 54,3% случаев (19 детей) дети были рождены ранее 38 нед гестации; в срок родились 12 (34,3%) детей, ранний неонатальный период неизвестен в 4 (11,4%) случаях (ретроспективный анамнез). 65,7% (23) беременностей протекали с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом; без особенностей – в 12 (34,3%) случаях. Все дети были рождены путем кесарева сечения. У 8 (22,9%) детей была диагностирована ЗВУР. 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 родились 14 (40,0%) детей. В 6 (17,1%) случаях ранний неонатальный период неизвестен (ретроспективный сбор анамнеза); 8 (22,9%) детей с ЗВУР в первые 3 года жизни имели весоростовые показатели ниже нормы (ниже 5 процентиля) и только после 3 лет стали догонять сверстников. Четыре (11,4%) ребенка, рожденные 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 процентиля); 10 (28,6%) детей, рожденных с массой тела 2501–2900 г, к 1-му году жизни достигли нижней границы нормы весоростовых показателей

Таблица 1. Антропометрические показатели детей от одноплодной беременности обследуемых групп

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

(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. 2).

Дополнительные результаты исследования

Медиана SDS ИФР-1 в группе 1 ($n=33$) составила $-0,16$ [−0,5; 0,567] нг/мл, а в группе 2 ($n=42$) – $0,04$ [−1,05; 0,56] нг/мл ($p=0,63$) (табл. 3).

Нежелательные явления

При проведении исследования информация о нежелательных явлениях не регистрировалась.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

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) ($p>0,05$). Весоростовые показатели детей обеих групп от одноплодных беременностей с момента рождения до наступления пубертата не различались (см. табл. 1). Показатели SDS ИФР-1 у детей группы 1 и 2 также не различались ($p>0,05$).

Обсуждение основного результата исследования

К настоящему времени существует ряд работ, посвященных физическому развитию детей, рожденных

Таблица 2. Антропометрические показатели детей от многоплодной беременности

Параметр	Медиана [Q25; Q75]
При рождении ($n=29$)	
Масса тела, г	2450 [2080; 2690]
SDS массы тела	−1,04 [−2; 0,25]
Длина тела, см	44,2 [43,0; 47,0]
SDS длины тела	−1,54 [−2,65; 0,23]
6 мес ($n=29$)	
SDS роста	−1,61 [−3,06; −1,14]
SDS ИМТ	−0,92 [−1,5; −0,16]
1 год ($n=35$)	
SDS роста	−1,56 [−2,34; −0,66]
SDS ИМТ	−0,26 [−0,86; 0,33]
2 года ($n=35$)	
SDS роста	−1,15 [−1,78; 0,17]
SDS ИМТ	−0,26 [−0,56; 0,19]
3 года ($n=35$)	
SDS роста	−0,58 [−1,05; 0,52]
SDS ИМТ	−0,66 [−1,05; −0,23]
3–11 лет ($n=17$)	
SDS роста	−0,39 [−1,24; 0,19]
SDS ИМТ	−0,63 [−1,63; −0,03]

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 [3, 4], другие не обнаруживали таких различий [2, 3].

В недавнем проспективном долгосрочном исследовании, проведенном в США (2016), в которое вошли 696 детей, рожденных в результате применения ВРТ, и 2471 ребенок, зачатый естественным путем,

Таблица 3. Показатели SDS ИФР-1 у детей, рожденных в результате применения ВРТ, и детей, зачатых естественным путем

Параметр	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=42)	p
SDS ИФР-1	0,1	-0,21	0,63
Медиана [Q25; Q75]	-0,16 [-0,5; 0,567]	0,04 [-1,05; 0,56]	
Минимум–Максимум	-1,682–2,42	-2,497–1,65	

было выявлено, что дети обеих групп в возрасте до 3 лет сопоставимы по ростовым показателям [9]. Н. Miles и соавт. [10] 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. Также прослеживалась тенденция к более высокой концентрации ИФР-1 и ИФР-2 при высоком ИФРСБ-3 у детей, рожденных в результате применения ВРТ. В исследовании М. Green и соавт. [11] были получены аналогичные результаты.

Несколько ранее S. Koivurova и соавт. [4] нашли, что дети, которые были рождены при помощи ВРТ, отставали в весоростовых показателях до 2 лет. Это с большой вероятностью может быть связано с более высокой частотой многоплодных беременностей и преждевременных родов в результате применения ВРТ. М. Seleen и соавт. [6] показали, что дети, рожденные с применением ВРТ, имели более низкие показатели SDS роста, массы тела и ИМТ в возрасте 3 мес, а также более низкий показатель SDS массы тела в возрасте до 6 мес, чем дети, зачатые естественным путем. Однако в период от 3 мес 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).

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 [12,13].

Нами установлено, что дети, рожденные при помощи ВРТ от многоплодной беременности, рождались раньше срока в 54,3% случаев, от одноплодной беременности – в 20,8% случаев и от спонтанной одноплодной беременности – в 7,7% случаев. Беременность, наступившая при помощи ВРТ, протекала с отягощенным акушерско-гинекологическим анам-

незом в 3 раза чаще (двуплодная в 65,7% случаев; одноплодная – в 64,2%), чем беременность, наступившая при естественном зачатии – 19,7%. 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 ($p>0,05$).

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) [5, 7]. Так, в исследовании L. Meddeb и соавт. [7] средние показатели ИМТ детей, рожденных в результате ИКСИ, в возрасте 1 года жизни ($16,4\pm 1,4$ кг/м²) были ниже, чем у детей, рожденных в результате ЭКО ($16,7\pm 1,4$ кг/м²) и детей, зачатых спонтанно ($16,9\pm 1,6$ кг/м²) ($p=0,06$). Эта небольшая разница нивелировалась уже ко 2-му году жизни. Аналогичные результаты получили С. Kai и соавт. [5]. В этой работе после пятилетнего возраста разница в весоростовых параметрах отсутствовала. Отсутствовала и корреляция соответствующих параметров с уровнем ИФР-1 в сыворотке.

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 [14, 15]. Мальчики, зачатые таким путем, в возрасте от 3 до 10 лет были в среднем на 3 см ниже, чем мальчики из контрольной группы [16]. Недавно С. Giorgetti и соавт. [17] сообщили, что гиперстимуляция яичников в свежем цикле ВРТ приводит к более низкому содержанию протеина-А в сыворотке, способствуя плацентарной дисфункции, которая может приводить к плохим перинатальным последствиям (например, ЗВУР).

Во многих работах [18–21] показано, что при использовании криоконсервированных эмбрионов дети реже рождаются с низкой массой тела и недоношенными, чаще встречаются макросомия и переносенность. В 2017 г. М. Vidal и соавт. [19] обнаружили, что у детей, зачатых по свежему протоколу, масса тела при рождении была меньше, чем при использовании

криопотокола ($3152,9 \pm 545,5$ и $3343,2 \pm 532,3$ г соответственно; $p < 0,001$). Авторы обнаружили, что частота низкой ($1500\text{--}2500$ 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 ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что негативно влияет на перинатальные исходы гормональная среда, связанная с гиперстимуляцией яичников, а не сам процесс витрификации [19]. 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 [19, 21].

Многие оценки физического развития детей, рожденных при помощи ВРТ, имели методологические погрешности. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, в частности, по оценке антропометрических параметров в более позднем возрасте.

Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с отсутствием контрольной группы детей от многоплодной беременности, зачатых естественным путем. Формиро-

вание такой группы затруднительно, поскольку вероятность наступления многоплодной беременности при естественном зачатии не превышает 2%.

Заключение

Дети от одноплодных беременностей, рожденные с помощью ВРТ, с момента рождения и до 11 лет не отличаются по антропометрическим показателям от детей, зачатых естественным путем. Особенности антропометрических показателей детей от многоплодных беременностей обусловлены не методом ВРТ, а факторами, связанными с переносом нескольких эмбрионов (недоношенность, ЗВУР)

Дополнительная информация

Источник финансирования: исследование проведено при поддержке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн работы – З.С. Зюзикова, Н.Н. Волеводз, М.В. Шестакова; предоставление материалов исследования – Н.Н. Волеводз, З.С. Зюзикова; сбор и обработка материала – З.С. Зюзикова, Н.Н. Волеводз; написание текста – З.С. Зюзикова, Н.Н. Волеводз; редакция текста, внесение ценных замечаний – Н.Н. Волеводз, З.С. Зюзикова, М.В. Шестакова, И.И. Дедов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Faddy MJ, Gosden MD, Gosden RG. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(4):455-458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.01.006>
2. Belva F, Henriët S, Liebaers I, et al. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born $>or=32$ weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod*. 2007;22(2):506-515. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/del372>
3. 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: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1200348>
4. 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: <https://doi.org/10.1093/humrep/dem150>
5. 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0701>
6. 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: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep273>
7. 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>
8. Lofqvist C, Andersson E, Gellander L, et al. Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: a model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5870-5876. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8117>
9. 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>
10. 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2465>
11. 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.
12. 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, Nazaren-

- ко ТА, Mishieva NG. Factors influencing the IVF outcome (a review *Modern reproductive technologies*. 2010;(1):68-74. (In Russ.))
13. *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.)]
 14. Klemetti R, Sevón 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>
 15. 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>
 16. Barker DJP. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med*. 1999;31(sup1):3-6. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.1999.11904392>
 17. 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>
 18. 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>
 19. 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>
 20. 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>
 21. 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: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.012>

Рукопись получена: 10.12.2018

Одобрена к публикации: 11.04.2019

Опубликована online: 14.06.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Зюзикова Зинаида Сергеевна [Zinaida S. Zyuzikova, MD]; адрес: Россия, 119991, Трубетцкая улица, д.8, с.2 [address: 8-2 Trubetskaya street, Moscow, 119991, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6709-8231>; eLibrary SPIN: 6731-8990; e-mail: zyuzikova.z.s@gmail.com

Волеводз Наталья Никитична, д.м.н., профессор [Natalya N. Volevodz, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>; eLibrary SPIN: 1127-0933; e-mail: nnvolevodz@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зюзикова З.С., Волеводз Н.Н., Шестакова М.В., Дедов И.И. Особенности физического развития детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №3. — С. 148-154.

doi: <https://doi.org/10.14341/probl10029>

TO CITE THIS ARTICLE:

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>