

Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения

Е.С. Кешишян, А.Д. Царегородцев, М.И. Зиборова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

The health status of children born after in vitro fertilization

E.S. Keshishian, A.D. Tsaregorodtsev, M.I. Ziborova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Предмет обзора данных литературы: состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Проведен анализ данных отечественных и зарубежных публикаций за период с 1995 до 2013 г. с преимущественным вниманием к крупномасштабным многоцентровым исследованиям. Результаты. Негативные перинатальные исходы (невынашивание, маловесность и их осложнения) обусловлены преимущественно «факторами со стороны родителей» — бесплодием, возрастом и сопутствующим комплексом метаболических, генетических и эпигенетических изменений, что отражается на качестве гамет и течении беременности, а также, вероятно, обуславливает повышенный (1,3–2) риск врожденных аномалий развития и потребность в их хирургической коррекции у детей после ЭКО в сравнении с детьми, родившимися в результате спонтанных беременностей. Единственный доказанный фактор субоптимальных перинатальных исходов, ассоциированный с методом ЭКО, — многоплодие. Данные о повышенной частоте соматической и другой патологии у детей после ЭКО противоречивы и не подтверждены крупными исследованиями; сравнение уровня генетических и эпигенетических нарушений затруднительно ввиду их редкой встречаемости. Открытым остается прогноз репродуктивного статуса и отсроченных заболеваний (онкологии, метаболических нарушений) у данной группы детей.

Ключевые слова: дети, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, исходы здоровья, развитие.

The paper reviews the data available in the literature on the health status and development of children born after in vitro fertilization (IVF). It analyzes the data of Russian and foreign publications in the period 1995 to 2013 with a predominant focus on large-scale multicenter studies. Results. Suboptimal perinatal outcomes (miscarriage, low birth weight, and their complications) are mainly caused by parental factors, such as infertility, advanced maternal age, and concurrent metabolic, genetic and epigenetic alterations, which affects the quality of gametes and the course of pregnancy and is likely to determine the increased (1,3–2) risk of congenital malformations and the need for their surgical correction in the children born after IVF as compared to those from spontaneous pregnancies. The only proven IVF-associated factor for suboptimal perinatal outcomes is multiple pregnancy. The data on the higher rate of somatic and other diseases in children born after IVF are controversial and unconfirmed by large-scale studies; it is difficult to compare the magnitude of genetic and epigenetic changes due to their rarity. The prediction of the reproductive status and delayed diseases (cancer, metabolic disturbances) in this group of children remains open.

Key words: children, in vitro fertilization, assisted reproductive technologies, health outcomes, development.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) становятся реальностью для многих женщин и пар в их стремлении к рождению детей, что обусловлено растущей частотой бесплодия во всем мире [1]. Метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов в полость матки по праву считается одним из самых выдающихся достижений и настоящим «технологическим чудом» XX века. За более чем 30-летнюю историю методы ВРТ суще-

ственно расширили показания: от первого успешного применения в 1978 г. у пациентки с отсутствием маточных труб до разнообразных причин бесплодия (эндокринные, идиопатические, мужской фактор и т.д.) в настоящее время. Вместе с тем можно предположить, что расширение показаний к ВРТ способно влиять на исходы беременности и дальнейшее здоровье детей. Таким образом, параллельно появлению новых технических возможностей и увеличению числа детей, зачатых с помощью ВРТ, растет необходимость оценки последствий применения указанных методов при лечении бесплодия.

Это подтверждают современные статистические данные. Количество беременностей в результате ЭКО составляет 1–2% всех родов в западных странах [2], тогда как в России этот процент ниже. За период с 1978 по 2010 г. более 5 000 000 детей во всем мире рождены с помощью ВРТ [3], что делает возможным

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:15–22

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отделения раннего возраста Центра коррекции развития детей раннего возраста НИКИ педиатрии

Зиборова Мария Игоревна — асп. Центра коррекции развития детей раннего возраста

Царегородцев Александр Дмитриевич — д.м.н., проф., советник ректора Российского национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

как оценку влияния ЭКО на показатели здоровья, так и разработку методологии наблюдения за такими детьми с расстановкой акцентов ведения на наиболее проблемных аспектах их здоровья.

Данные литературы по исходам здоровья после применения ВРТ противоречивы и содержат указания на повышенные риски перинатальных осложнений, врожденных пороков развития и редких импринговых болезней наряду с информацией об отсутствии какой-либо разницы в физическом и психомоторном развитии этих детей при условии отсутствия у них перинатальной патологии, имеющей отсроченные последствия. Одним из животрепещущих вопросов современной репродуктологии является установление взаимосвязи проблем здоровья детей непосредственно с ЭКО или первопричинами бесплодного брака родителей. В связи с этим для оценки влияния технологии ЭКО предпринимаются попытки сопоставления исходов здоровья и развития детей по влиянию: а) самой многоэтапной процедуры ВРТ и предшествующей подготовки, способных влиять на развивающийся эмбрион и, следовательно, служить причиной проявления заболеваний в эмбриональном, фетальном и дальнейших периодах развития ребенка; б) родительского бесплодия как значимого фактора риска генетических нарушений и проблемы вынашивания.

При анализе исходов беременности и состояния детей, рожденных после применения методов ВРТ, можно выделить несколько ключевых направлений:

- перинатальные аспекты применения методов ВРТ;
- частота врожденных аномалий развития;
- риск онкологических заболеваний;
- рост, физическое и психомоторное развитие;
- эндокринные нарушения;
- эпигенетические влияния и нарушение импринга.

Течение и исходы беременности после применения ВРТ

Несомненно, основное внимание медицинских работников сфокусировано на периоде гестации и исходах беременности после ВРТ, что дает основание выделить следующие значимые аспекты:

- осложненное течение в связи с наличием патологических состояний: предлежание плаценты (относительный риск — ОР от 2,34 до 5,6; отслойка плаценты: ОР до 2–2,5; преэклампсия: ОР до 2,0), плацентарная недостаточность и синдром задержки развития плода [4, 5];

- более высокая частота невынашивания (ОР 1,84–2,04) как при одноплодных, так и при многоплодных беременностях [6];

- более высокий процент внутриродовых вмешательств — индуцированных и оперативных родов, превышающий средние популяционные цифры,

как по экстренным показаниям, так и в отсутствие строгих показаний [7].

ЭКО сопутствуют такие перинатальные последствия, как повышенная частота врожденных пороков развития и преждевременных родов (особенно при многоплодных беременностях в случае множественного трансфера эмбрионов) и, как результат, повышенная перинатальная заболеваемость и смертность, наряду с недоношенностью, незрелостью и маловесностью детей и сопутствующими проблемами (внутричерепные кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, тяжелые формы ретинопатии и т.д.), которые определяют инвалидность ребенка. Однако связь эта не прямая, а опосредованная, требующая детального и корректного анализа исследований в данной области.

Частота врожденных аномалий развития

Большая часть современных исследований свидетельствует о повышенном риске врожденных аномалий развития у детей, рожденных в результате ЭКО [8–10]. Данные метаанализов указывают на 30–40% превышение крупных пороков развития у таких детей: в частности [10], в обзоре 46 исследований совокупной выборки 124 468 детей, рожденных после ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида — от англ. ICSI-IntraCytoplasmic Sperm Injection), подтверждают эти данные, оценивая относительный риск пороков развития 1,37 для ИКСИ и 1,30 для ЭКО. Авторы также приводят подробный анализ относительных рисков врожденных аномалий развития по системам органов: 2,01 для нервной системы; 1,69 для мочеполового тракта; 1,66 для пищеварительной системы; 1,64 для сердечно-сосудистой системы; 1,48 для скелетно-мышечной системы; 1,43 для пороков развития глаз, уха, лицевой и шейной области. В табл. 1 суммированы риски врожденных аномалий развития при ЭКО/ИКСИ, согласно данным популяционных анализов разных стран.

Одно из недавних крупных популяционных исследований в США (13 586 детей, рожденных после ЭКО, против 5008 в контроле) позволило провести топический анализ врожденных пороков развития (табл. 2) [12]. Анализ паттернов множественных пороков развития выявил два относительно частых фенотипа после применения ЭКО: VACTERL-ассоциативный фенотип (Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-Esophageal fistula, Renal malformations & Limb defects) и окулоаурикуловертебральный спектр аномалий [12]. Таким образом, наиболее частыми врожденными пороками у детей при ЭКО/ИКСИ беременностями являются пищеводная и анальная атрезия.

До настоящего времени неясно, связан ли повышенный риск врожденных пороков после ЭКО с генетическими факторами, причинами бесплодия, влияниями внешней среды или непосредственно с самой процедурой ЭКО. Так, метаанализ [15] по ча-

Таблица 1. Анализ публикаций с оценкой частоты врожденных дефектов у детей, рожденных с применением ВРТ

Регион	Относительный риск в сравнении с естественным зачатием	Годы анализа данных	Объем выборки	Публикации
Западная Австралия	ОР 2 (8,6% — ИКСИ, 9,0% — ЭКО)	1993—1997	1138 ВРТ-беременностей: 301 ИКСИ- и 837 ЭКО-беременностей	[8]
Южная Австралия	ОР 1,47 (8,3% против 5,8% в контроле)	1993—1997	6163 ВРТ-беременностей	[9]
Швеция	ОР 1,42 (8% ВПР при ВРТ)	1982—2001	16 280 детей после ЭКО	[11]
США (анализ данных национального реестра ВПР)	Процент ВПР у всех живорожденных детей составил 1,1% для ЭКО-беременностей и 4,5% для ЭКО-беременностей у матерей старше 35 лет	1997—2003	Не указано	[12]
Дания	Риск ВПР — около 7%, без статистически значимых различий с популяционным уровнем	1995—2009	Более 27 000 детей от ВРТ-беременностей: 8967 — ИКСИ, 17 592 ЭКО и 466 тесстикулярная аспирация	[13]
Россия	ОР 1,25 (6,6% против 5,27% в популяции)	2004—2008	5386 детей после ЭКО	[14]

Примечание. ВПР — врожденные пороки развития.

стоте врожденных пороков развития у детей при ЭКО в сравнении с самопроизвольными беременностями показал относительный риск 1,29. Однако статистический учет предшествующего бесплодия снизил риск до 1,01, т.е. различий не наблюдалось при учете «женского фактора». Исследователи сделали вывод: возможно, повышенный риск врожденных аномалий развития не связан с самой процедурой ЭКО. Это подтвердили данные австралийского популяционного анализа [9], доказавшего, что ведущую роль для риска врожденных пороков играет наличие бесплодия в анамнезе, вне зависимости от применения ВРТ.

В литературе освещается вопрос о возможных различиях частоты врожденных пороков при ИКСИ и ЭКО. Данные на сегодня спорны и неоднозначны. Так, есть работы [9, 16], подтверждающие эти различия с преобладанием частоты врожденных пороков после ИКСИ. Но большинство исследований не установило различий по частоте и форме врожденных аномалий после применения этих репродуктивных методов [10].

Таким образом, современные данные подтверждают повышенный (в 1,3–2,0 раза) риск врожденных пороков развития у детей, рожденных после ВРТ,

в сравнении с популяцией спонтанных беременностей. Уровень и спектр пороков после ЭКО и ИКСИ принципиально не различаются. Вероятно, решающую роль в повышенной частоте врожденных аномалий при применении ВРТ играет предшествующее нарушение фертильности. Снижению риска врожденных пороков развития и иной патологии способствует тщательное обследование и лечение пациенток до искусственного оплодотворения, всестороннее и своевременное наблюдение женщины и ведение беременности, а также высокопрофессиональный и при этом рациональный подход к пренатальной диагностике (неинвазивной и инвазивной).

ЭКО и многоплодие

Многоплодие при ЭКО связано с полиэмбриональными «подсадками» (трансферами), а также повышенной склонностью к полному разделению blastul на фоне очень высокого гормонального уровня, который искусственно создается для проведения процедуры ЭКО. Сегодня число многоплодных беременностей и соответственно количество пери- и неонатальных осложнений у детей, рожденных после ЭКО, значительно снизилось, прежде всего, благодаря ограничению числа трансферов [17].

Таблица 2. Врожденные пороки развития у детей, рожденных после ЭКО [12]

Система/орган поражения	Относительный риск (95% CI)
Септальные дефекты сердца	2,1 (1,1–4,0)
Расщелина мягкого неба и верхней губы	2,4 (1,2–5,1)
Атрезия пищевода	4,5 (1,9–10,5)
Аноректальная атрезия	3,7 (1,5–9,1)
Гипоспадия	2,1 (0,9–5,2)

Абсолютно доказанным является преимущество моноэмбриональной стратегии ЭКО для здоровья матери и ребенка (за счет снижения недоношенности и увеличения гестационной массы) наряду с экономической целесообразностью. Распространенная на сегодня стратегия моноэмбриональных «подсадок» подразумевает применение 3 циклов ЭКО с точки зрения статистической вероятности развития беременности и живорождения [18].

Оценки рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о совокупном численном равенстве деторождений среди одно- и двуэмбриональных ЭКО-трансферов за счет увеличения пропорции моноэмбриональных трансферов из-за лучших неонатальных исходов этих беременностей. Например, уровень полиэмбриональных ЭКО-беременностей в Австралии и Новой Зеландии снизился с 16,4% в 2004 г. до 8,4% в 2008 г. при стабильном показателе клинической беременности¹ — 22,6% на цикл [19]. В Швеции, благодаря активному внедрению моноэмбриональных трансферов, уровень многоплодных беременностей был снижен с 35% в 1991 г. до 22% в 2000 г. и до 5% в настоящее время при схожем уровне клинических беременностей — 25–27% [20]. В то же время уровень многоплодных родов после ЭКО сохраняется высоким и достигает 25–50% [21].

Перинатальные исходы ЭКО

Сравнительным рискам перинатальных исходов ЭКО-беременностей посвящено множество крупных публикаций (табл. 3). Приведенные данные, с одной стороны, демонстрируют известный факт менее благоприятных неонатальных исходов ЭКО даже для одноплодных беременностей, с другой, положительную динамику в виде снижения рисков субоптимальных исходов, согласно более поздним публикациям, и следовательно, связанную с прогрессом ВРТ. Важно отметить: различия перинатальных исходов при беременности спонтанной и после ЭКО не находят объяснения при анализе возраста матери, длительности бесплодия, паритета беременности и срока гестации [24]. Высказывается ряд гипотез:

- влияние лабораторных факторов, повышен-

ного содержания эстрогенов в крови матери и эндометрии во время стимуляции, феномен «исчезнувшего близнеца» [20];

- различия в экспрессии плацентарных генов, ответственных за иммунный ответ и регуляцию клеточной дифференцировки, в плацентах при ЭКО и самопроизвольных беременностях [25];
- влияние терапии (включая условия *in vitro* культивирования или гормональную стимуляцию);
- факторы, связанные с пациентом.

На сегодняшний день многими исследованиями доказана ведущая роль факторов, связанных с пациентом, в неблагоприятных исходах беременности после ЭКО/ИКСИ, в их числе тип и срок недостаточности репродуктивной функции, значимость правильного образа жизни и нормальный индекс массы тела, отказ от курения и т. д. [26]. Как показывает клинический опыт, женщины, нуждающиеся в лечении бесплодия методом ЭКО, намного чаще оказываются первыми и старородящими, что само по себе может быть причиной перинатальных осложнений [27]. По данным ряда исследователей [5, 11], средний возраст рожениц составляет 35–39 лет, а согласно М. Knoester и соавт. [28], — 33,4 года. По мнению австралийских коллег, риск развития синдрома задержки роста плода повышен у женщин с неустановленной причиной бесплодия, а преждевременных родов и рождения с малой массой тела детей — в парах с женским фактором бесплодия в сравнении с парами с мужским бесплодием [19].

Данные шведского популяционного исследования за период 2004–2006 гг. (8941 одноплодные роды) выявили следующие факторы риска [29]:

- для недоношенности — первородящий статус, курение, феномен «исчезнувшего близнеца»;
- для малой гестационной массы — возраст матери и длительность бесплодия, первородящий статус, курение;
- для предлежания плаценты — возраст матери и трансфер бластоцисты;
- для отслойки плаценты — курение матери.

Очевидно: приведенные факторы имеют значение и при естественной беременности.

Ведущую роль факторов, связанных с пациентом, для неонатальных исходов продемонстрировало

¹ Показатель, отражающий % пролонгированных беременностей после применения ВРТ.

Таблица 3. Перинатальные исходы для новорожденных от одноплодных ЭКО-беременностей, по данным обзорных и сравнительно-аналитических публикаций

Исход	Относительный риск (95% CI)		
	[22] (n=5361), 2004 г.	[4] (n=12 283), 2004 г.	[23] (n=31 032), 2009 г.
Преждевременные роды (<37 нед)	2,04 (1,80–2,32)	2,0 (1,7–2,2)	1,84 (1,54–2,21)
Низкая масса (<2500 г)	1,70 (1,50–1,92)	1,8 (1,4–2,2)	1,60 (1,29–1,98)
Очень низкая масса (<1500 г)	3,0 (2,07–4,36)	2,7 (2,3–3,1)	2,65 (1,83–3,84)
Синдром задержки роста плода	—	—	1,45 (1,04–2,0)

ставшее классическим норвежское популяционное исследование 20-летнего периода ВРТ [30], в котором не были обнаружены какие-либо существенные различия массы при рождении и других показателей перинатального исхода у детей после ЭКО в сравнении с их сибсами (при одноплодных беременностях). В данной работе проводилось сравнение исходов беременности у более чем 2500 женщин, имевших одну ЭКО-беременность и не менее одной самопроизвольной беременности. Представленные в табл. 4 данные демонстрируют минимальный характер различий в гестационном сроке и массе при рождении, при существенно повышенном риске перинатальных потерь у женщин, которые нуждались в применении ВРТ, что свидетельствует в пользу факторов пациента (а не технологии ЭКО) как причины субоптимальных перинатальных исходов после ЭКО.

Схожие данные, иллюстрирующие минимальные количественные различия исходов беременности при ВРТ и естественном зачатии, представлены в других крупномасштабных исследованиях. Так, датский популяционный анализ неонатальных исходов ВРТ за период 1995–2009 гг. (27 000 детей от беременностей после ЭКО, ИКСИ, тестикулярной аспирации) показал близкие гестационные сроки при тестикулярной аспирации (279 ± 12 дней), ЭКО (276 ± 18 дней), ИКСИ (277 ± 16) и самопроизвольных беременностях (279 ± 14 дней) [13]; статистические различия ($p < 0,05$) были достигнуты благодаря объему выборки. Различия в гестационных сроках и массе при рождении иллюстрируют данные метаанализа публикаций с совокупной выборкой 31 032 беременности после ЭКО (против 81 119 в контроле): — 0,6 нед (95% CI — 0,9 нед, — 0,4 нед) и — 97 г (95% CI — 161 г, — 33 г) — для одноплодных беременностей; — 0,5 нед (95% CI — 1,2 нед, +0,2 нед; $p > 0,05$) и — 105 г (95% CI — 204 г, — 3 г) — для близнецовых [23].

Наконец, влияние ЭКО на многоплодные беременности также оценивается неоднозначно. Несмотря на выявленные в ряде исследований риски меньшего гестационного срока и массы при рождении, перинатальной патологии и срока госпитализации в сравнении со спонтанными беременностями двойнями [23], ряд исследований демонстрирует

противоположные результаты. Так, в ходе сравнения 1446 близнецовых пар после ЭКО с 2729 парами близнецов после спонтанной беременности был выявлен меньший риск недоношенности, низкой массы и неонатальной смертности в группе ЭКО (ОР составили соответственно 0,75, 0,75 и 0,55, 95% CI) [31]. Потенциальным объяснением данного обстоятельства может служить высокая доля дизиготных близнецов в группе ЭКО при диэмбриональных «подсадках» [1]. В обзоре [32] говорится об отсутствии существенных различий между перинатальными параметрами близнецовых пар при ЭКО и спонтанных беременностях.

Отечественные данные об исходах ЭКО

Отечественные работы не располагают данными по столь значительным выборкам, однако анализ исходов ЭКО также ведется более 20 лет. Исследование 1995–1999 гг. (529 беременностей после ЭКО, родились 335 живых детей) продемонстрировало: а) увеличение доли маловесных детей (<2500 г) в многоплодных беременностях — 56,1% при рождении двоен и 80,0% при рождении троен; б) повышенные показатели перинатальной смертности при преждевременных родах после ЭКО в сравнении с родами в срок (15,0% против 2,8%); в) высокий процент детей, перенесших внутриутробную гипоксию во время беременности и родов при преждевременных родах [24]. По данным В.О. Бахтияровой [33], наиболее часто встречающимися расстройствами у этой группы детей являлись задержка внутриутробного развития (у 29,3%), асфиксия при рождении (у 89,4%), неврологические изменения (у 53,6%). Согласно наблюдениям В.О. Атласова и соавт. [34], для рожденных после ЭКО детей характерен высокий процент недоношенности и двоен: 24,6 и 31,6% против 4,0 и 0,6% при естественном оплодотворении, что обусловило высокую общую заболеваемость (ОР=4) с преимущественной задержкой внутриутробного развития, синдромом дыхательных расстройств, постгипоксическими состояниями, патологической гипербилирубинемией.

В совместном исследовании РГМУ им. Н.И. Пирогова и Центра планирования семьи и репродукции Москвы за период с 2004 по 2008 г. были изучены исходы 5386 родов после ЭКО [14]. Подтверждены данные

Таблица 4. Результаты популяционного исследования, демонстрирующего ключевую роль факторов пациента в развитии субоптимальных исходов беременности после ЭКО [30]

Параметр сравнения	Сравнение исходов беременности после ЭКО (2546 из 8229) и самопроизвольных беременностей у этих же матерей	Сравнение исходов беременности после ЭКО (2546 из 8229) и самопроизвольных беременностей в популяции (выбранных среди 120 922 родов)
Различия в гестационном возрасте, дни	0,6	2
Различия в массе при рождении, г	9	25
Риск синдрома задержки роста плода	0,99	1,26
Риск перинатальных потерь	0,36	1,31

литературы о более высокой перинатальной смертности и заболеваемости детей, родившихся после ЭКО (в основном за счет многоплодия — в 15 раз и преждевременных родов — более чем в 3 раза по сравнению с контролем). Заболеваемость среди недоношенных детей составила 926,6‰ (474,1‰ в контроле); врожденные аномалии развития выявлены в 6,6% случаев (5,27% в контроле; $p < 0,01$), различий в частоте хромосомной патологии не наблюдалось — 0,28 и 0,23% ($p > 0,05$).

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

В последние годы в зарубежной литературе широко обсуждается возможная связь особенностей здоровья детей, рожденных с помощью методов ВРТ, с эпигенетическими нарушениями — хромосомными изменениями в отсутствие перестроек ДНК [35]. В частности, уделяется внимание геномному импринтингу — механизму регуляции экспрессии с материнских или отцовских аллелей генов. Известно, что значительное число импринтинговых генов влияет на пренатальный рост плода и поведение человека; с нарушением геномного импринтинга связаны некоторые заболевания: синдромы Беквита—Видемана, Прадера—Вилли, Ангельмана и часть онкологической патологии [36].

С 2002 г. в литературе появились сообщения о повышенной распространенности болезней импринтинга после применения ВРТ, биологическая вероятность такого риска была многократно продемонстрирована на животных моделях ЭКО, показавших высокую частоту синдрома «крупного плода», фенотипически схожего с синдромом Беквита—Видемана и связанного с геном инсулиноподобного фактора роста-2 (IGF-2). По данным австралийского исследования [37] (1983—2003 гг.), частота синдрома Беквита—Видемана у детей, рожденных после ЭКО, превышала популяционную в 9 раз, в то же время другие популяционные исследования (в Дании, Великобритании) не выявили повышенного риска болезней импринтинга после ЭКО [38]. В английском исследовании (более 1500 детей, рожденных после ЭКО) [38] риск развития импринтинговых болезней был оценен в $< 1\%$, что с учетом редкости этих болезней и небольшой продолжительности наблюдения за детьми затрудняет объективную оценку распространенности болезней импринтинга. По данным датского популяционного исследования с анализом более 6 тыс. детей, рожденных после ЭКО за период 1995—2001 гг. [39], частота указанных заболеваний, в частности синдромов Прадера—Вилли, Сильвера—Рассела, рака почки и ретинобластомы, не отличалась от популяционной.

Безусловно, объективный интерес представляют эпидемиологические кросс-популяционные работы по частоте импринтинговых заболеваний. В обзоре голландских авторов [40] с анализом 8 эпидемиологических работ был выявлен повышенный риск для синдрома Беквита—Видемана ($OR=5,7$, 95% CI 1,6—7,4),

при котором импринтинговый механизм возникновения отвечает за 50—60% случаев, тогда как для синдромов Ангельмана и Прадера—Вилли повышенный риск был связан не с проведением ЭКО, а с бесплодием родителей. Все случаи ретинобластомы после ЭКО/ИКСИ, по мнению авторов, являлись результатом мутаций *de novo* в гене *RBI* и не были связаны с импринтинговыми генами. Вывод, который делают авторы: нарушения импринтинга связаны с ошибками метилирования, присутствующими уже в гаметах — сперматозоидах и яйцеклетках, и доказательств связи самих процедур ЭКО/ИКСИ с болезнями импринтинга — нет. На основании этих данных можно считать, что причинными факторами для повышенного риска импринтинговых нарушений у детей, рожденных после ЭКО, является недостаточность репродуктивной функции родителей и/или гормональная стимуляция, а не *in vitro* культивирование само по себе [41].

Другим животрепещущим вопросом в связи с риском эпигенетических влияний при ЭКО является вероятность развития онкологической и иной мультифакторной патологии в более позднем возрасте, в связи с чем ведутся активные генетические исследования плацентарного, родительского спектра онко- и импринтинговых генов и их функционального состояния. В последние 10—15 лет с ростом количества детей, рожденных после ВРТ, появились сообщения об увеличении риска эмбриональных опухолей, в том числе лейкозов, нейробластомы, ретинобластомы, гистиоцитомы, у таких детей. Интерес представляют данные шведских популяционных исследований с охватом 13 261 матерей и 16 280 детей, рожденных после ЭКО (за период 1982—2001 гг.): изучение национальных реестров по новорожденным, показателям госпитализации, врожденным аномалиям, онкологическим заболеваниям, смертности показало отсутствие связи между исходами здоровья у детей, рожденных после ЭКО, и рисками самой процедуры ЭКО, за исключением многоплодных беременностей. Большинство отклонений в развитии, по мнению авторов, объясняется характеристиками родителей, в особенности их нефертильным статусом [11, 29]. К сожалению, нам не удалось найти в литературе данные о кросс-популяционных исследованиях частоты детской онкологии после ЭКО, что ввиду редкой встречаемости этих заболеваний в популяции (и различий популяционных частот) не позволяет сделать достоверных выводов об их распространенности.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ИСХОДЫ ЗДОРОВЬЯ

Оценка показателей физического и полового развития у детей, рожденных после ЭКО. Ростовые паттерны для детей стали предметом внимания многих исследований. Результаты исследовательского поиска при выявлении закономерностей физического развития детей, рожденных после ЭКО, можно представить следующим образом.

Большинство исследований, оценивающих рост детей, рожденных в результате ЭКО, в разные возрастные периоды и до 12 лет, не выявляют различий в сравнении с популяционными показателями [42]. Другие работы [43] указывают на значительное отставание этих детей по параметрам массы и длины тела (ниже 3-го процентиля) в возрасте до 1 года (OR=1,5 и 1,6 соответственно) и в 2 года (OR=1,6 и 1,7 соответственно), что может быть объяснено относительно высоким числом преждевременных родов и многоплодных беременностей, так как в этих работах фактор недоношенности и массы тела при рождении не учитывался.

Часть исследований, напротив, фиксирует более высокий рост у детей, рожденных после ЭКО, даже при корректировке на рост родителей. Существенно, что даже рожденные глубоконедоношенными дети с очень низкой массой тела (<1500 г) в возрасте 6—10 лет были намного выше своих сверстников, рожденных после спонтанной беременности [44], что, возможно, связано с преимплантационными (влияние питательных сред для гамет и эмбрионов) и ранними имплантационными факторами. В частности, у высокорослых детей, рожденных после ЭКО, были выявлены повышение сывороточного уровня IGF-2 и различия в липидном профиле в сравнении с контрольной группой [45].

Существенное внимание уделяется теме потенциальной фертильности и полового развития детей, рожденных после ЭКО, в частности, оказывает ли влияние на половое развитие девочек после ЭКО «женский фактор» бесплодия и у мальчиков после ИКСИ — «мужской фактор». Проведенная у мальчиков в возрасте 8—14 лет оценка размера яичек и пениса, гормонального статуса (антимюллерова гормона, ингибина В и тестостерона) выявила в большинстве случаев нормальные показатели [46, 47]. У девочек также не было выявлено отклонений менархе, гинекологического развития и лобкового оволосения, а также достоверного различия размера молочных желез [47].

Вместе с тем остается открытым вопрос о потенциальной фертильности людей, зачатых с помощью ЭКО. Отдельные случаи естественных беременностей и родов у этой группы женщин, ограниченность срока наблюдения в широкой мировой практике ЭКО, отсутствие методологически корректных публикаций по данным репрезентативных выборок — все это не позволяет окончательно ответить на поставленный вопрос.

Соматическое здоровье детей, рожденных после ЭКО.

Большинство исследователей не выявляют различий по показателям детской заболеваемости и медицинского наблюдения [43, 47, 48] в сравнении с общей популяцией детей. В недавнем исследовании [48] общие показатели здоровья и хронической патологии у 18—26-летних молодых людей, рожденных после ЭКО, были схожими с популяционными.

Иная точка зрения представлена в ряде зарубежных работ. Мультицентровое когортное исследование [16]

с участием почти 1000 детей выявило существенное повышение заболеваемости, хирургических вмешательств и обращений за медицинской помощью и госпитализаций. Оценка медицинской помощи 300 детям до 3-летнего возраста, рожденным после ЭКО в 1990-1995 гг., по данным финских авторов [43], показала превышение общей заболеваемости (ОР=2,3 для всех детей и ОР=2,1 для рожденных от одноплодных беременностей), в особенности за счет респираторной патологии (ОР=3,5 и 3,1 соответственно). У детей в возрасте до 5 лет, рожденных после ЭКО, отмечен более высокий риск детских инфекционных заболеваний, инфекций респираторного тракта, диареи, бронхиальной астмы [43]. А. Sutcliffe и М. Ludwig [2], выявив схожий уровень здоровья в группах после ЭКО и без такового, указали на повышенную частоту хирургических вмешательств на органах мочеполового тракта у мальчиков, рожденных после ИКСИ, в связи со значительно повышенной у них частотой крипторхизма.

Важно отметить, что высокие показатели обращаемости за медицинской помощью и преобладание легких форм заболеваний у детей, родившихся после применения ЭКО, авторы единодушно связывают с особенностями отношения их родителей к здоровью своих детей и с повышенной тревожностью, которая определяет высокую медицинскую обращаемость, склонность к поиску болезней и их лечению [43]. Совокупный анализ проблематики перинатальных исходов у детей, родившихся после применения ЭКО, имеющих повышенный риск недоношенности и сопутствующих ей состояний, многоплодности, врожденных пороков развития, а также психологический статус родителей, прибегнувших к помощи ВРТ, объясняют указанные в публикациях различия по неонатальной и младенческой заболеваемости, уровню госпитализации и частоте хирургических вмешательств у этих детей.

Также в литературе есть данные об увеличенном риске сердечно-сосудистой патологии и эндокринных изменений у детей, рожденных после ЭКО. В исследованиях голландских авторов (225 детей, зачатых с помощью ЭКО и без такового) выявлены повышенные цифры систолического и диастолического давления у детей от 1,5 лет до 18-летнего возраста: 109 ± 11 против 105 ± 10 мм рт.ст. и 61 ± 7 против 59 ± 7 мм рт.ст. соответственно [49]. У детей пубертатного возраста уровень глюкозы натощак был выше ($5,0 \pm 0,4$ ммоль/л), чем в контроле ($4,8 \pm 0,4$ ммоль/л); дети после ЭКО имели большую массу тела и объем подкожной жировой клетчатки в сравнении с контролем. У девочек наблюдалось увеличение разницы между костным и хронологическим возрастом по сравнению с контролем, уровень дегидроэпиандростерон-сульфата и лютеинизирующего гормона у них также был значительно выше. Имеются данные о наличии у детей, рожденных после ЭКО, генерализованной сосудистой дисфункции по показателям скорости кровотока в бедренной, легочной, сонной артериях [50] и по-

вышенного риска аномальной васкуляризации сетчатки у 5-летних детей, рожденных после ИКСИ [51].

Австралийский обзор исходов здоровья у детей, рожденных после ЭКО (по данным публикаций 2001—2012 гг.) [52], свидетельствует о позитивной оценке здоровья в раннем возрасте, однако представленные в ряде публикаций сердечно-сосудистые и метаболические факторы риска (несмотря на отсутствие статистической репрезентативности) могут реализоваться во взрослую хроническую кардиометаболическую патологию, что является обоснованием для проведения педиатрического диспансерного обследования таких детей с целью раннего выявления нарушений и их своевременной коррекции.

Таким образом, на основании анализа публикаций по оценке здоровья детей, рожденных после ЭКО, можно говорить о более высоких показателях неонатальной заболеваемости и госпитализации, частоты хирургических вмешательств, что во многом связано с повышенной частотой недоношенности и ассоциированных с ней осложнений адаптационного периода, а также повышенной частотой врожденных аномалий. Анализ заболеваемости детей в раннем возрасте выявляет повышенную частоту респираторной патологии верхних и нижних дыхательных путей, преобладание легких форм, регистрация которых во многом связана с повышенной обращаемостью за медицинской помощью в связи с особенностями психологического статуса семьи, имеющей ребенка, зачатого в результате ЭКО. В последующем возрасте указывается на увеличенный риск сердечно-сосудистых и обменных заболеваний, наряду с возможными различиями эндокринно-метаболического статуса детей, что обосновывает необходимость дальнейшего наблюдения и исследования. Однако большинство крупных исследований не обнаруживает достоверно значимых различий в уровне здоровья у детей, рожденных после ЭКО, в школьном и последующем периодах жизни.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ЭКО

Неврологические исходы. Множество публикаций указывает на повышенные риски детского церебрального паралича (ДЦП) у таких детей, однако величина этих различий варьирует в зависимости от давности периода наблюдения, численности выборки, удельного веса многоплодности среди исходов ЭКО. По данным шведского ретроспективного популяционного исследования [53] с охватом 5680 детей, рожденных после ЭКО, и 11 360 детей группы контроля, даже в случаях одноплодных ЭКО-беременностей имеет место повышенный риск ДЦП, составивший 2,8 (общий риск ДЦП при одно- и многоплодных беременностях был оценен как 3,7), с четырехкратным повышением риска задержки психомоторного развития в группе детей, родившихся после ЭКО. Согласно результатам более позднего метаанализа с охватом 19,5 тыс. детей [54], риск ДЦП

составил 2,18 (95% CI 1,71—2,77), что говорит о сохранении данной тенденции среди детей от одноплодных беременностей, возникших после ЭКО, при благоприятной динамике показателей, вероятно, за счет качества оказания неонатальной помощи.

Большинство исследований по оценке неврологических исходов у доношенных детей, рожденных после ЭКО, вплоть до 18-летнего возраста не выявляет отличий от контроля [11, 55]. Так, масштабное европейское исследование с участием более 900 детей 8—10 лет, родившихся после применения ВРТ, не обнаружило различий в двигательных навыках при сопоставлении с контролем [56]. Ценные выводы относительно неврологических оценок детей дает обзор психомоторных, речевых и поведенческих исходов [57]. Авторы считают, что исследования, основанные на данных национальных реестров, опровергают повышение риска задержки развития или неврологической инвалидности (ДЦП) у детей, родившихся после ЭКО. Указанные риски связаны с объединением причин, в частности, недоношенности и ЭКО. По мнению авторов, методологически грамотные работы не выявляют превышения среди детей психомоторных нарушений.

Интеллект. Крупное европейское исследование с участием почти 1000 детей 8—10 лет, рожденных с помощью ВРТ (511 — после ИКСИ и 424 — после ЭКО), из 5 стран (Дания, Бельгия, Швеция, Греция и Великобритания), не показало различий по вербальному, невербальному и общему IQ как между группами ВРТ и контроля, так и между группами ИКСИ и ЭКО. Результаты не зависели от страны, пола ребенка или образования матери [56].

Поведение. Проведена оценка поведения и социально-эмоциональных характеристик у 139 голландских детей, рожденных после ЭКО, в возрасте 9—18 лет (средний возраст 13,6 года) [55, 58]. Выявлена благоприятная тенденция к меньшему уровню экстернализирующего поведения (проблемы с вниманием, агрессия, нарушение правил) в сравнении с контролем (143 ребенка) при повышенных оценках по шкале депрессивного/замкнутого поведения, согласно мнению родителей и учителей, при отсутствии значимых различий по данным самоотчетов детей. Изучение когнитивного и моторного развития у 109 детей более младшего возраста (8—10 лет), родившихся после ИКСИ, показало схожие результаты с контролем [56]. Китайское исследование с участием 86 детей, рожденных после ИКСИ, и 165 — после ЭКО (возраст 4—6 лет) также не выявило значимых различий коммуникации и социализации, уверенности в себе, двигательных навыков, работоспособности и самоорганизации у детей, рожденных после ЭКО, в сравнении с контролем [59]. В публикации М. Knoester и соавт. [42] психосоциальная оценка 179 детей (ИКСИ и ЭКО) 5—8 лет, рожденных в 1996—1999 гг., выявила единичные случаи расстройств аутистического спектра, а также более высокий уровень стресса у родителей детей,

рожденных после ИКСИ, в сравнении с контролем.

Однако эти данные не находят подтверждения в крупных работах. Датское популяционное исследование [60], оценивавшее риск расстройств аутистического спектра у детей, рожденных после ЭКО в 1995—2003 гг. (возраст 4—13 лет), не выявило существенного повышения риска: 0,68% (225 из 33 139) и 0,61% (3394 из 555 828) соответственно. При этом скорректированная оценка на материнский возраст, уровень образования, паритет, многоплодие, курение, массу тела при рождении показала относительный риск расстройств аутистического спектра при ЭКО, равный 1,13 (95% CI 0,97-1,31). Английская популяционная работа [3] с анализом 25-летней практики ЭКО/ИКСИ по данным 2,5 млн детей, среди которых доля детей, рожденных после ЭКО, составила 1,2% (около 40 тыс.), показала наличие расстройств аутистического спектра у 1,5% (103 из 6959) и задержки развития — у 1,1% (180 из 15 830) детей после ЭКО. Сравнительная заболеваемость на 100 000 человек в год составила 19,0 против 15,6 (ОР=1,14) для расстройств аутистического спектра и 46,3 против 39,8 (ОР 1,18) для умственной задержки. Авторы делают вывод об отсутствии значимого риска расстройств аутистического спектра у детей, родившихся после применения ЭКО, при несколько повышенном риске задержки развития, преимущественно при недоношенности в анамнезе.

В то же время в недавнем израильском исследовании с охватом 507 детей с расстройствами аутистического спектра было показано существенное превышение доли детей, зачатых с помощью ВРТ (10,7%), в сравнении с популяционным риском (3,06%). Обзор (2013) [52] с оценкой публикаций за период 2001—2012 гг. позволил сделать следующие выводы: представленный в ряде работ повышенный риск аутизма и дефицита внимания, в том числе у детей, родившихся после ЭКО, вероятно, связан с материнскими и акушерскими причинами, в частности, с высоким уровнем недоношенности, увеличением выживаемости детей с экстремально низкой массой тела.

В целом, большинство исследователей заключают, что отдаленные исходы умственного и эмоционального здоровья детей, рожденных после ЭКО, не имеют существенных отличий от таковых у детей в популяции. С большой долей вероятности можно говорить об отсутствии различий между детьми, рожденными после применения ЭКО, и детской популяцией в целом по отдаленным неврологическим и когнитивным оценкам, а также в отношении подверженности эмоциональным и поведенческим отклонениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют о повышенном риске у детей, рожденных после ЭКО, различных перинатальных состояний: многоплодия, недоношен-

ности, маловесности, врожденных пороков развития, а также последствий этих состояний — неонатальной и младенческой заболеваемости и смертности, субоптимальных неврологических исходов, уровня хирургических вмешательств (повышенная частота врожденных аномалий развития) и в целом потребности в медицинской помощи. Однако, минуя неонатальный и постнеонатальный периоды, эти дети полноценно «вливаются» в общую детскую популяцию, не имея существенных различий по показателям здоровья и развития. В связи с этим вопрос о целесообразности выделения их в отдельную фокус-группу для оценки рисков отклоняющегося здоровья и развития в практическом здравоохранении на сегодня остается открытым, не говоря уже о семейных психологических аспектах (родительское отношение и становление личности самого ребенка под действием данной информации или ее неразглашения).

Сведения в отношении повышенных рисков соматической патологии, в том числе эндокринных, метаболических, сосудистых, неврологических, психологических и психиатрических нарушений, у детей, рожденных после ЭКО, очень противоречивы, зачастую получены на ограниченных выборках (в пределах нескольких десятков — сотен) детей в ходе методологически несовершенных исследований, с разными сроками катамнестических наблюдений. Предположения об отклонении в здоровье и развитии детей обычно не подтверждаются данными кросс-популяционных и метааналитических исследований. Детям, рожденным после ЭКО, свойствен нормальный интеллект, а сведения об увеличенной частоте аутистических и эмоциональных отклонений, проблем поведения не находят подтверждения в крупных исследованиях.

По каждому параметру здоровья детей существует объективная потребность оценить и разграничить влияние «родительских факторов» и факторов, непосредственно связанных с процедурой ЭКО. Значительные по объему выборки исследования последних лет практически всегда выявляют преимущественное влияние именно родительских параметров. Считается, что большая часть негативных последствий для здоровья и развития детей, появившихся на свет благодаря ВРТ, связана с бесплодием, возрастом и сопутствующим комплексом метаболических, генетических и эпигенетических изменений, отражающихся на качестве гамет и течении беременности. В то же время однозначно доказанным фактором, связанным с самой процедурой ЭКО, является многоплодие, а также обсуждается влияние технических аспектов — тип питательных сред для яйцеклеток/эмбриона, выбор стадии имплантации и многое другое — на близкие и отдаленные исходы беременности и состояние здоровья детей, рожденных после ЭКО.

Указанные обстоятельства обосновывают необ-

ходимость научного мониторинга этой группы детей не только на ранних этапах постнатального развития (которые изучены достаточно подробно), но и в последующем периоде взросления для оценки рисков и самой возможности отдаленных влияний преимплантационных манипуляций и «первопричинного» бесплодия родителей. Появление новых технических

возможностей, улучшение «качества» оплодотворения и беременности, по всей видимости, будут способствовать повышению уровня здоровья таких детей. Валидные кросс-популяционные исследования совместно с техническим прогрессом ВРТ позволят выявить и нивелировать медицинские риски и улучшить исходы здоровья и развитие этих детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lu Y., Wang N. еще один автор et al. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14: 5: 359—371.
2. Sutcliffe A.G., Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007; 370: 9584: 351—359.
3. Sandin S., Nygren K.G. Iliadou A. et al. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA* 2013; 310: 1: 75—84.
4. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W. et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 3: 551—563.
5. Källén B., Finnström O., Nygren K.G. et al. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril* 2005; 84: 3: 605—610.
6. Healy D.L., Breheny S., Halliday J. et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod* 2010; 25: 1: 265—274.
7. Romundstad L.B., Romundstad P.R., Sunde A. et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 2008; 372: 737—743.
8. 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.
9. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012; 366: 19: 1803—1813.
10. 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.
11. Källén B., Finnstrom O., Nygren K.G. et al. In vitro fertilization in Sweden: maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 1185—1191.
12. Reefhuis J., Honein M.A., Schieve L.A. 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.
13. Fedder J., Loft A., Parner E.T. 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.
14. Савельева Г.М., Курцер М.А., Карачунская Е.М. и др. Здоровье детей, рожденных после ЭКО. *Акуш и гинекол* 2010; 5: 49—54 (Savelyeva G.M. Kurtzer M.A., Karachunskaya E.M. et al. Health in children after IVF. *Akush i gynecol* 2010; 5: 37—41.)
15. Rimm A.A., Katayama A.C., Diaz M. et al. 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.
16. Bonduelle M., Wennerholm U.B., 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: 413—419.
17. Finnström O., Källén B., Lindam A. et al. Maternal and child outcome after in vitro fertilization — a review of 25 years population based data from Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 5: 494—500.
18. Kjellberg A.T., Carlsson P., Bergh C. et al. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and pediatrics outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod* 2006; 21: 1: 210—216.
19. Wang Y.A., Sullivan E.A., Black D. et al. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996—2000. *Fertil Steril* 2005; 83: 1650—1658.
20. Sazonova A., Källén K., Thurin-Kjellberg A. et al. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum Reprod* 2012; 27: 5: 1343—1350.
21. de Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2010; 25: 8: 1851—1862.
22. Helmerhorst F.M., Perquin D.A., Donker D. et al. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328: 7434: 261.
23. McDonald S.D., Han Z., Mulla S. et al. Knowledge Synthesis Group. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146: 2: 138—148.
24. Копылова И.В., Витязева И.И. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Пробл эндокринологии* 2012; 1: 54—60. (Kopylova I.V., Vityazeva I.I. Health and endocrine status in children after assisted reproductive technology (review). *Probl Endocrinol* 2012; 1: 54—60.)
25. Zhang Y., Cui Y., Zhou Z. et al. Altered global gene expressions of human placenta subjected to assisted reproductive technology treatments. *Placenta* 2010; 31: 4: 251—258.
26. De Geyter C., De Geyter M., Steimann S. et al. Comparative birthweight of singletons born after assisted reproduction and natural conception in previously infertile women. *Hum Reprod* 2006; 21: 705—712.
27. Подзолкова Н.М., Доскин В.А., Прилепина И.А. Перинатальные исходы, состояние здоровья и развитие детей, рожденных женщинами старше 40 лет. *Материалы XXI Международной конференции РАРЧ* 2011; 142—143. (Podzolkova N.M., Doskin V.A., Prilepina I.A. Perinatal outcomes, state of health and development in children, born

- by mothers 40 plus. Materials of XXI international conference RARCH 2011; 142—143.)
28. *Knoester M., Vandenbroucke J.P., Helmerhorst F.M.* Matched follow-up study of 5-8 year old ICSI-singletons: comparison of their neuromotor development to IVF and naturally conceived singletons. *Hum Reprod* 2007; 22: 6: 1638—1646.
 29. *Nygren K.G., Finnström O., Källén B. et al.* Population-based Swedish studies of outcomes after in vitro fertilisation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 7: 774—782.
 30. *Romundstad L.B., Romundstad P.R., Sunde A. et al.* Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 2008; 372: 737—743.
 31. *Boulet S.L., Schieve L.A., Nannini A.* Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Hum Reprod* 2008; 23: 8: 1941—1948.
 32. *Bower C., Hansen M.* Assisted reproductive technologies and birth outcomes: overview of recent systematic reviews. *Reprod Fertil Dev* 2005; 173: 329—333. Review.
 33. *Бахтиярова В.О.* Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственного осеменения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М: 1993; 21. (Bahtiyarova V.O. State of Health in children after In Vitro Fertilization and IntraCytoplasmic Sperm Injection: autoabstract in candidacy for a degree Candidate of Medical Science. Moscow: 1993; 21.)
 34. *Атласов В.О., Долгов Г.В., Куликова Н.А. и др.* Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после ЭКО. *Журн акуш и жен бол* 2004; 52: 37—41. (Atlasov V.O., Dolgov G.V., Kulikova N.A. et al. Delivery and neonatal state characteristics of newborns after IVF. *ZHurn akush i zhen bol* 2004; 52: 37—41.)
 35. *Wu C., Morris J.R.* Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science* 2010; 5532: 1103—1105.
 36. *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.
 37. *Halliday J., Oke K., Breheny S. et al.* Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 3: 526—528.
 38. *Bowdin S., Allen C., Kirby M. et al.* A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders. *Hum Reprod* 2007; 22: 12: 3237—3240.
 39. *Henningsen A.K., Pinborg A.Ø., Lidegaard Ø. 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.
 40. *Vermeiden J.P., Bernardus R.E.* Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril* 2013; 99: 3: 642—651.
 41. *Doornbos M.E., Maas S.M., McDonnell J. et al.* Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. *Hum Reprod* 2007; 22: 9: 2476—2480.
 42. *Knoester M., Helmerhorst F.M., van der Westerlaken L.A. et al.* Artificial Reproductive Techniques Follow-up Project (L-art-FUP). Matched follow-up study of 5—8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress and child (health-related) quality of life. *Hum Reprod* 2007; 22: 12: 3098—3107.
 43. *Koivurova S., Hartikainen A.L., Sovio U. et al.* Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 2328—2336.
 44. *Makhoul I.R., Tamir A., Bader D. et al.* In vitro fertilisation and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 5: 355—359.
 45. *Dumoulin J.C., Land J.A., Van Montfoort A.P. et al.* Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns. *Hum Reprod* 2010; 25: 3: 605—612.
 46. *Belva F., Bonduelle M., Painter R.C. et al.* Serum inhibin B concentrations in pubertal boys conceived by ICSI: first results. *Hum Reprod* 2010; 25: 11: 2811—2814.
 47. *Belva F., Roelants M., Painter R. et al.* Pubertal development in ICSI children. *Hum Reprod* 2012; 27: 4: 1156—1161.
 48. *Beydoun H.A., Sicignano N., Beydoun M.A. 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.
 49. *Ceelen M., van Weissenbruch M.M., Vermeiden J.P. et al.* Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 5: 1682—1688.
 50. *Scherrer U., Rimoldi S.F., Rexhaj E. et al.* Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125: 15: 1890—1896.
 51. *Wikstrand M.H., Niklasson A., Strömland K. et al.* Abnormal vessel morphology in boys born after intracytoplasmic sperm injection. *Acta Paediat* 2008; 97: 11: 1512—1517.
 52. *Hart R., Norman R.J.* 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.
 53. *Strömberg B., Dahlquist G., Ericson A.* Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population based study. *Lancet* 2002; 359: 9305: 461—465.
 54. *Hvidtjørn D., Grove J., Schendel D.E. et al.* Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery-population-based, cohort study. *Pediatrics* 2006; 118: 2: 475—482.
 55. *Wagenaar K., van Weissenbruch M.M., van Leeuwen F.E. et al.* Self-reported behavioral and socioemotional functioning of 11- to 18-year-old adolescents conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011; 95: 2: 611—616.
 56. *Leunens L., Celestin-Westreich S., Bonduelle M.* Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2008; 23: 1: 105—111.
 57. *Middelburg K.J., Heineman M.J., Bos A.F. et al.* Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 3: 219—231.
 58. *Wagenaar K., van Weissenbruch M.M., van Leeuwen F.E. et al.* Behavior and socioemotional functioning in 9—18-year-old children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009; 92: 6: 1907—1914.
 59. *Xing L.F., Qu F., Qian Y.L. et al.* The social adaptation of children born after ICSI compared with IVF-conceived children: a study from China. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 8: 751—753.
 60. *Hvidtjørn 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.

Поступила 21.05.14