

## **ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ ОТ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

**Л.А. Пыхтина, О.М. Филькина, Н.Д. Гаджимурадова, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров**

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова, Россия, 153045, г. Иваново, ул. Победы, 20

*В последние годы в литературе все чаще дискутируется тема о состоянии здоровья и факторов, его определяющих, у детей, родившихся в результате применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Остается открытым вопрос: связано ли нарушение здоровья с отягощенным преморбидным фоном матери по экстрагенитальной и акушерско-гинекологической патологии или является следствием использования ЭКО? Учитывая наметившуюся в последнее время тенденцию к увеличению распространенности селективного переноса только одного эмбриона, во многих странах, в том числе и в нашей, встает вопрос о выявлении факторов риска нарушений здоровья детей от одноплодной беременности после ЭКО. Разрабатывается прогностический алгоритм наиболее частых патологических состояний, что позволит целенаправленно и дифференцированно подходить к их профилактике. Выполнено клиническое обследование детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО (n=121), проведено анкетирование и интервьюирование их родителей, проанализированы данные истории развития ребенка за год. С помощью последовательного математического анализа Вальда выявлены факторы риска и разработаны прогностические таблицы наиболее частых нарушений соматического здоровья – врожденных аномалий развития, железодефицитных анемий, атопического дерматита, отсутствия компенсации перинатальных поражений центральной нервной системы. Установлено, что на формирование нарушений здоровья у таких детей на первом году жизни оказывают влияние факторы, связанные со здоровьем матери (экстрагенитальная заболеваемость, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности) и новорожденного ребенка, при этом показано, что социальные факторы и факторы, обусловленные проведением процедуры ЭКО, статистически не значимы.*

**Ключевые слова:** факторы риска, прогнозирование нарушений здоровья, дети от одноплодной беременности, экстракорпоральное оплодотворение, врожденные аномалии развития, железодефицитная анемия, атопический дерматит, перинатальные поражения центральной нервной системы.

В последние годы в литературе все чаще дискутируется тема о состоянии здоровья и факторах, его определяющих, у детей, появившихся на свет в результате применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1, 2, 4, 6, 7, 8, 17, 24, 28, 29]. По данным различных авторов, эффективность программы ЭКО составляет от 20 до 40 %, число родившихся детей из этой группы не превышает 6–25 % от числа перенесенных эмбрионов и 56–78 % от количества наступивших беременностей [5, 8, 25]. Следует

отметить, что зачатие, развитие и созревание плода в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий происходит в условиях, резко отличающихся от физиологической нормы [4, 10, 21]. Чувствительность эмбриона к факторам внешней среды на доимплантационном этапе очень высока и может стать причиной формирования патологии плода в зависимости от стадии его гестации [9, 10, 12, 16].

По данным зарубежной и отечественной литературы последних лет, патологическому

© Пыхтина Л.А., Филькина О.М., Гаджимурадова Н.Д., Малышкина А.И., Назаров С.Б., 2017

**Пыхтина Людмила Артемьевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела охраны здоровья детей (e-mail: ivniidet@mail.ru; тел.: 8 (493) 233-70-55).

**Гаджимурадова Надежда Джабраиловна** – аспирант отдела охраны здоровья (e-mail: ivniidet@mail.ru; тел.: 8 (493) 233-70-55).

**Филькина Ольга Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделом охраны здоровья детей (e-mail: ivniidet@mail.ru; тел.: 8 (493) 233-70-55).

**Малышкина Анна Ивановна** – доктор медицинских наук, доцент, директор (e-mail: ivniimid@inbox.ru; тел.: 8 (493) 233-62-63).

**Назаров Сергей Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе (e-mail: ivniimid@inbox.ru тел.: 8 (493) 233-62-63).

течению неонатального периода у детей из группы ЭКО со стороны матери способствуют такие факторы, как: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, поздний репродуктивный возраст, стимуляция активности яичников, преждевременные роды, многоплодная беременность, сопутствующая соматическая патология, социальный статус, образование, этиология бесплодия [2, 5, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 18, 22]. Согласно результатам Э.В. Вартанян [2], факторами риска являются: воспалительные заболевания репродуктивной сферы, нарушения менструальной функции, длительность бесплодия, выкидыши и аборт в анамнезе, оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, наличие инфекций, передающихся половым путем.

По мнению А.Н. Плаксиной [20], состояние здоровья ребенка от беременности после ЭКО определяется следующими факторами со стороны матери: замершая беременность (20,3%), выкидыши на различных сроках (28,6%), многоплодие (11,1%) и угроза прерывания беременности (48,3%). Автор утверждает, что у женщин старше 30 лет при вторичной форме бесплодия повышается риск рождения маловесного ребенка с низким сроком гестации.

Одни авторы утверждают, что главным отягощающим фактором, влияющим на здоровье младенцев из группы ЭКО, является инвазивность метода [2, 14]. Другие заявляют, что высокая заболеваемость и отклонения в развитии таких детей связаны исключительно с осложненным течением беременности и родов [18, 19]. Недостаточно изучено и представлено в современных научных исследованиях влияние различных схем стимуляции суперооуляции в программах ЭКО на состояние здоровья будущего ребенка [8]. В то же время в литературе приводятся данные об увеличении риска врожденных пороков развития половых органов у мальчиков, матери которых подвергались стимуляции суперооуляции и принимали прогестины во время беременности [12].

Известно, что бесплодие, ассоциированное с эндометриозом, трудно поддается лечению, и даже использование ЭКО у пациенток с эндометриозом имеет очень низкую эффективность. Недостаточно изучено влияние данного фактора на качество здоровья будущего ребенка [10].

Некоторые ученые высказывают предположение, что неблагоприятные перинатальные исходы связаны исключительно с многоплодной беременностью после ЭКО [16]. Однако

исследования последних лет свидетельствуют об увеличении риска рождения больного ребенка даже от одноплодной беременности после ЭКО. При этом сведений по данному вопросу недостаточно [6, 9, 13, 24, 27].

Ряд причин, обуславливающих применение репродуктивных технологий, сохраняются и в последующем влияют на течение беременности, родов у матери и формирование здоровья будущего ребенка [4, 7, 9, 15, 17, 21, 25, 31].

В научной литературе практически не затрагиваются вопросы сочетанного воздействия биологических и социальных факторов на формирование соматического здоровья детей, родившихся в результате ЭКО, в зависимости от числа перенесенных эмбрионов [13, 22, 26, 27, 30].

В последнее время во многих странах, в том числе и в нашей, наметилась тенденция к увеличению селективного переноса только одного эмбриона. Актуальной задачей становится изучение факторов риска нарушений здоровья с целью разработки их прогнозирования у детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО. Это позволит целенаправленно и дифференцированно подходить к профилактике наиболее частых патологических состояний и снизить риск их реализации [23, 30].

**Цель исследования** – выделить факторы риска и разработать прогностические таблицы наиболее частых нарушений здоровья (врожденные аномалии развития, железодефицитная анемия, атопический дерматит, отсутствие компенсации перинатальных поражений центральной нервной системы (ППЦНС)) у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.

**Материалы и методы.** Проведено обследование детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО ( $n = 121$ ). Оценка состояния их здоровья проводилась в раннем неонатальном возрасте и в год жизни по результатам клинического обследования. Заболеваемость оценивалась по обращаемости в поликлинику и путем динамического наблюдения за детьми первого года жизни, включая функциональные методы обследования (согласно приказу № 1346н от 21.12.2012 г.). Сбор биологического и социального анамнеза осуществлялся путем выкопировки данных из индивидуальных карт пациентов при применении ВРТ (форма № 111-1/у-03), из истории развития новорожденного (форма № 097/у) и из историй развития ребенка (форма № 112/у, форма № 003/у). Отдельные факторы

уточнялись при анкетировании и интервьюировании родителей с помощью специально разработанной «Анкеты по выявлению социально-биологических факторов риска».

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных продуктов MS ExcelXP и Statistica 6.0. Различия относительных показателей изучались по  $\chi^2$ -критерию Пирсона с поправкой Йетса. При значениях  $p < 0,05$  различия считались достоверными. Путем расчета коэффициента корреляции Спирмена ( $R$ ) выявлялись взаимосвязи между изучаемыми показателями. Расчет отношений шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) различных факторов проводился в программе OpenEpi с определением 95%-ного доверительного интервала (ОР, 95 % ДИ). Для выявления факторов риска наиболее частых нарушений здоровья и разработки прогностической таблицы использовался метод последовательного математического анализа Вальда [3]. После доказательства достоверности различия в частоте встречаемости изучаемого фактора в группах детей с нарушениями здоровья и без них ( $p < 0,05$ ) вычислялись прогностические коэффициенты (ПК) для каждой градации фактора. Прогностический коэффициент рассчитывали по формуле:  $ПК = 10 \lg (P_1/P_2)$  при наличии фактора,  $ПК = 10 \lg (1 - P_1/1 - P_2)$  при отсутствии фактора, где  $P_1$  и  $P_2$  – частота встречаемости фактора в сравниваемых группах. Положительный знак полученной величины свидетельствовал о неблагоприятном влиянии фактора.

**Результаты и их обсуждение.** Установили, что уровень общей заболеваемости у детей основной группы на первом году жизни был в 1,3 раза выше, чем в группе контроля (214,9 и 171,1 на 100 человек соответственно), за счет более высокой частоты последствий перинатальных поражений центральной нервной системы (ПП ЦНС) (66,1 и 39,7 % соответственно;  $\chi^2 = 12,97$ ,  $p = 0,000$ ), врожденных аномалий развития преимущественно за счет малых аномалий развития сердца (МАРС) (33,1 и 17,4 % соответственно;  $\chi^2 = 7,91$ ,  $p = 0,005$ ), железодефицитной анемии (14,0 и 5,8 % соответственно;  $\chi^2 = 4,13$ ,  $p = 0,042$ ), атопического дерматита (8,3 и 2,5 % соответственно;  $\chi^2 = 3,16$ ,  $p = 0,046$ ), тимомегалии (7,4 и 1,7 % соответственно;  $\chi^2 = 4,67$ ,  $p = 0,031$ ).

На основании анализа данных биологического (экстрагенитальная заболеваемость, акушерско-гинекологический анамнез, репродуктивная функция матерей, состояние здоровья ребенка) и социального (образование, социаль-

ный статус, профессиональные вредности родителей; материальный достаток семьи, взаимоотношения в семье) анамнеза детей от одноплодной беременности после ЭКО, а также факторов, связанных с проведением процедуры ЭКО (длительность протокола ЭКО, количество попыток ЭКО, методы ЭКО, качество эмбриона), были выделены значимые факторы для развития наиболее частых нарушений здоровья у ребенка.

Установили, что факторами риска для формирования:

– *врожденных аномалий развития* являются: хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы у матери (ОР 4,4; 95 % ДИ 2,29–8,37), замершая беременность в анамнезе (ОР 4,4; 95 % ДИ 2,29–8,37), самопроизвольные выкидыши в анамнезе (ОР 4,0; 95 % ДИ 2,03–7,88), мужской фактор бесплодия (ОР 3,3; 95 % ДИ 1,23–8,79), фетоплацентарная недостаточность (ФПН) (ОР 3,3; 95 % ДИ 1,60–6,96), угроза прерывания беременности (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,59–6,62), кольпит во время беременности (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,59–6,26);

– *железодефицитной анемии*: рождение в сроке гестации менее 37 недель (ОР 5,1; 95 % ДИ 2,04–12,60); рождение от третьей беременности и более (ОР 4,7; 95 % ДИ 2,05–10,62); анемия беременных (ОР 4,3; 95 % ДИ 1,88–9,93); ФПН (ОР 4,0; 95 % ДИ 1,70–9,41); внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) (ОР 3,2; 95 % ДИ 1,33–7,78);

– *атопического дерматита*: отягощенный аллергический анамнез (ОР 8,6; 95 % ДИ 2,95–25,20), преэклампсия (ОР 8,5; 95 % ДИ 1,70–9,41), рождение в сроке гестации менее 37 недель (ОР 7,0; 95 % ДИ 1,97–25,44), искусственное вскармливание с рождения (ОР 3,9; 95 % ДИ 1,19–12,93);

– *отсутствие компенсации ПП ЦНС к году жизни*: рождение в сроке гестации менее 37 недель (ОР 3,3; 95 % ДИ 1,90–5,84), задержка роста плода (ОР 3,1; 95 % ДИ 1,94–5,17), гестационная артериальная гипертензия (ОР 3,1; 95 % ДИ 1,95–5,16), хроническое воспаление придатков в анамнезе (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,46–5,34), нейроциркуляторная дистония (НЦД) у матери (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,40–2,70), задержка роста плода (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,34–2,66), ВЖК 2-й степени в период новорожденности (ОР 2,7; 95 % ДИ 1,57–4,60), железодефицитная анемия у ребенка (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,09–3,53).

Выявили, что на формирование наиболее частых нарушений здоровья у детей от одноплодной беременности после ЭКО оказывают

влияние биологические факторы, связанные со здоровьем матери и новорожденного ребенка. Социальные факторы статистически значимого влияния не имели.

Проведен анализ факторов, влияющих на формирование наиболее частых нарушений здоровья у обследованных детей, связанных с проведением процедуры ЭКО (табл. 1).

Установлено, что на формирование наиболее частых нарушений здоровья у детей от од-

ноплодной беременности после ЭКО факторы, обусловленные проведением самой процедуры, статистически значимого влияния не оказывают.

На основании выделенных биологических факторов риска у детей от одноплодной беременности после ЭКО были разработаны формализованные таблицы для прогнозирования: развития врожденных аномалий, железодефицитной анемии, атопического дерматита, отсутствия компенсации ПП ЦНС к году жизни (табл. 2).

Таблица 1

Факторы, связанные с процедурой ЭКО, наиболее частых нарушений здоровья у детей, родившихся от одноплодной беременности, абс. (%)

Параметр	Фактор							
	врожденные аномалии развития		железодефицитная анемия		атопический дерматит		отсутствие компенсации ПП ЦНС к году	
	есть n = 21	нет n = 84	есть n = 16	нет n = 89	есть n = 10	нет n = 95	есть n = 12	нет n = 93
Протокол ЭКО:								
короткий	2 (9,5)	13 (15,5)	4 (25,0)	11 (12,4)	1 (10,0)	14 (14,7)	1 (8,3)	14 (15,1)
длинный	19 (90,5)	71 (84,5)	12 (75,0)	78 (87,6)	9 (90,0)	81 (85,3)	11 (91,7)	79 (84,9)
Количество попыток ЭКО:								
первая	14 (66,7)	61 (72,6)	11 (68,8)	64 (71,9)	7 (70,0)	68 (71,6)	6 (50,0)	61 (65,6)
более 2	7 (33,3)	23 (27,4)	5 (31,3)	33 (37,1)	3 (30,0)	35 (36,8)	6 (50,0)	32 (34,4)
Методы ЭКО:								
ЭКО	8 (38,1)	31 (36,9)	8 (50,0)	31 (34,8)	2 (20,0)	37 (38,9)	3 (25,0)	36 (38,7)
ЭКО + ИКСИ	13 (61,9)	53 (63,1)	8 (50,0)	58 (65,2)	8 (80,0)	58 (61,1)	9 (75,0)	57 (61,3)
Качество эмбрионов:								
отличное, тип А	15 (71,4)	63 (75,0)	10 (62,5)	68 (76,4)	5 (50,0)	73 (76,8)	6 (50,0)	72 (77,4)
хорошее, тип В	6 (28,6)	19 (25,0)	6 (37,5)	19 (23,6)	5 (50,0)	20 (23,2)	6 (50,0)	21 (22,6)

Таблица 2

Прогностическая таблица нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО

Факторы риска	Прогностические коэффициенты (ПК)			
	врожденные аномалии	железодефицитная анемия	атопический дерматит	отсутствие компенсации ПП ЦНС к году
1	2	3	4	5
<i>Экстрагенитальная патология матери</i>				
Хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы:				
да	+7,00	–	–	–
нет	–0,75	–	–	–
Отягощенный аллергический анамнез:				
да	–	–	+4,93	–
нет	–	–	–2,61	–
НЦД (соматоформная дисфункция ВНС):				
да	–	–	–	+7,24
нет	–	–	–	–0,78

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
<i>Акушерско-гинекологический анамнез</i>				
Хроническое воспаление придатков в анамнезе:				
да	–	–	–	+2,83
нет	–	–	–	–2,13
Эндометрит в анамнезе:				
да	+2,98	–	–	–
нет	–0,99	–	–	–
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе:				
да	+5,09	–	–	–
нет	–1,23	–	–	–
Замершая беременность в анамнезе:				
да	+7,00	–	–	–
нет	–0,75	–	–	–
Мужской фактор бесплодия:				
да	+3,01	–	–	–
нет	–1,63	–	–	–
<i>Течение настоящей беременности</i>				
Фетоплацентарная недостаточность:				
да	+4,89	+3,74	–	–
нет	–0,68	–1,63	–	–
Задержка роста плода:				
да	–	–	–	+5,08
нет	–	–	–	–0,54
Преэклампсия:				
да	–	–	+5,12	–
нет	–	–	–1,70	–
Угроза прерывания:				
да	+4,21	–	–	–
нет	–0,97	–	–	–
Гестационная артериальная гипертензия:				
да	–	–	–	+6,09
нет	–	–	–	–0,39
Анемия беременных:				
да	–	+5,22	–	–
нет	–	–0,96	–	–
Кольпит во время беременности:				
да	+3,36	–	–	–
нет	–1,01	–	–	–
<i>Состояние здоровья ребенка</i>				
Рождение в сроке гестации менее 34 нед.:				
да	+4,22	–	–	–
нет	–2,44	–	–	–
Рождение в сроке гестации менее 37 нед.:				
да	–	+3,79	+3,93	+2,66
нет	–	–2,38	–3,52	–0,86
Рождение от 3-й беременности и более:				
да	–	+5,82	–	–
нет	–	–2,39	–	–
Искусственное вскармливание с рождения:				
да	–	–	+4,55	–
нет	–	–	–5,68	–
Нетравматические внутрижелудочковые кровоизлияния 2-й степени в анамнезе:				
да	–	+7,60	–	+6,09
нет	–	–1,99	–	–0,39
Железодефицитная анемия:				
да	–	–	–	+6,88
нет	–	–	–	–0,53

По величине суммы прогностических коэффициентов (ПК) определяется индивидуальный прогноз. Величина прогностического порога (ПП), которая позволяет оценить степень достоверности формирования нарушения здоровья у детей первого года жизни от одноплодной беременности после ЭКО (врожденных аномалий развития, железодефицитной анемии, атопического дерматита, компенсации перинатальных поражений ЦНС), определялась по формуле Вальда [17]. Считая допустимой вероятность ошибки прогноза не более 5 %, определили, что ПП возможности возникновения данных нарушений здоровья равняется +13, а отсутствия –13.

Если сумма ПК равна или более +13 баллов – прогноз неблагоприятный, прогнозируют формирование: врожденных аномалий развития (по сумме ПК во 2-м столбце); на первом году жизни – железодефицитной анемии (по сумме ПК в 3-м столбце), атопического дерматита (по сумме ПК в 4-м столбце); отсутствие компенсации перинатальных поражений ЦНС к году (по сумме ПК в 5-м столбце).

Если сумма ПК равна и менее –13 баллов – прогноз благоприятный, прогнозируют отсутствие формирования данного нарушения здоровья.

Если сумма ПК в интервале от +12 до –12 баллов, то прогноз неопределенный, недостаточно данных для принятия решения о прогнозе (группа внимания).

Детей с неблагоприятным прогнозом педиатру рекомендовано включать в группу риска по формированию данных нарушений здоровья и назначать профилактические мероприятия, снижающие вероятность его реализации.

**Выводы.** Таким образом, в ходе исследования выявлены биологические факторы риска наиболее частых нарушений соматического здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности в результате ЭКО: врожденные аномалии развития, железодефицитная анемия, атопический дерматит, последствия перинатальных поражений ЦНС. Установлено, что на формирование соматического здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, большую значимость оказывают факторы, связанные со здоровьем матери (экстрагенитальная заболеваемость, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности) и новорожденного ребенка. При этом социальные факторы и факторы, обусловленные проведением процедуры ЭКО, статистически значимого влияния не имеют. Для неонатологов, участковых педиатров, семейных врачей разработаны удобные для практического использования прогностические таблицы формирования нарушений здоровья ребенка от одноплодной беременности после ЭКО сразу после его рождения.

### Список литературы

1. Баранов А.А. Справка о состоянии здоровья детей, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе ЭКО [Электронный ресурс] // Союз педиатров России. – URL: <http://www.pediatr-russia.ru/node/124> (дата обращения: 02.10.2016).
2. Вартамян Э.В. Возможности преодоления повторных неудач в процедурах вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. – Т. 45, № 3. – С. 56–62.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 94 с.
4. Жирнов В.А., Дмитриева М.В., Рустянова Д.Р. Анализ соматического статуса новорожденных детей, зачатых посредством экстракорпорального оплодотворения // Молодой ученый: вызовы и перспективы: материалы VI Международной научно-практической конференции / под ред. Н.Р. Красовской. – М., 2016. – С. 67–71.
5. Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (МВР) // Проблемы репродукции. – 2000. – № 3. – С. 55–56.
6. Здоровье детей, рожденных после применения экстракорпорального оплодотворения, и их матерей / Н.Д. Гаджимурадова, Л.А. Пыхтина, О.М. Филькина, А.И. Малышкина // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 71, № 4. – С. 51–56.
7. Исходы беременности и состояние здоровья детей, рождённых после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Л.С. Эверт, В.Г. Галонский, Е.А. Теппер, А.И. Волынкина, Н.В. Тарасова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2013. – Т. 28, № 1. – С. 65–69.
8. Калинина Е.А., Алиева К.У., Стрельченко М.Б. Научно-клинический анализ работы отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия в 2011 году // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 81–84.
9. Киншт Д.А., Соболева М.К., Айзикович И.В. Здоровье новорожденных от одноплодной индуцированной беременности: собственный опыт наблюдения МЦ «Авиценна» // Репродуктивная медицина. – 2014. – Т. 20, № 3–4. – С. 18–23.

10. Корсак В.С., Васильева О.В., Исакова Э.В. Эндометриоз и ВРТ (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2006. – № 3. – С. 41–46.
11. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2011 год // Проблемы репродукции. – 2013. – № 5. – С. 7–16.
12. Краснопольская К.В., Кабанова Д.И., Калугина А.С. Эффективность экстракорпорального оплодотворения у пациенток с синдромом поликистозных яичников и яичниковой гиперандрогенией // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 1. – С. 57–61.
13. Красношока О.Е., Смольникова В.Ю., Калинина Е.А. Клинические и эмбриологические аспекты селективного переноса одного эмбриона // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 51–57.
14. Крстич Е.В., Краснопольская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 48–53.
15. Лысенко А.В., Маркелова М.И., Судакова Н.М. Анализ факторов риска беременности и раннего неонатального периода новорожденных после вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный ресурс] // Современные научные исследования и инновации. – 2013. – № 1. – URL: <http://web.snauka.ru/issues/2013/01/19773> (дата обращения: 10.10.2016).
16. Маслянюк Н.А. Состояние новорожденных детей и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 24 с.
17. Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Здоровье детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий // Практическая медицина. – 2014. – Т. 85, № 9. – С. 47–51.
18. Особенности беременности и родов у пациенток после экстракорпорального оплодотворения / Ю.В. Вяликова, А.Я. Алиева, Ю.В. Найко, Т.К. Шинтаев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 442.
19. Оценка эффективности программы ЭКО: день переноса эмбрионов в полость матки и показатели контролируемой индукции овуляции / Н.С. Щетинина, Л.Н. Кузьмичев, В.А. Бурлев, А.С. Онищенко, Н.А. Ильясова // Проблемы репродукции. – 2011. – № 3. – С. 56–61.
20. Плаксина А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2011. – 174 с.
21. Саидова Р.А., Гусейнова З.С. Значение предгравидарной подготовки в профилактике синдрома потери плода у больных с гиперандрогенией // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 25–30.
22. Факторы риска неудач и эмбрионических потерь при экстракорпоральном оплодотворении / Е.Б. Рудакова, О.А. Лобода, Е.В. Полторака, О.М. Бурова, М.А. Пилипенко // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2008. – Т. 23, № 4–1. – С. 14–17.
23. Факторы риска отклонений физического развития у детей раннего возраста с перинатальными поражениями центральной нервной системы / О.М. Филькина, Л.А. Пыхтина, Е.А. Воробьева, О.Ю. Кочерова, Н.В. Долотова, Т.Г. Шанина // Лечение и профилактика. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 16–21.
24. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization / B. Källén, O. Finnström, A. Lindam, E. Nilsson, Karl-Gösta Nygren, P.O. Olausson // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126. – P. 270–276.
25. Elective single embryo transfer [Электронный ресурс] // Fertil Steril. – 2012. – Vol. 97, № 4. – P. 835–842. – URL: [https://www.asrm.org/Elective\\_Single\\_Embryo\\_Transfer](https://www.asrm.org/Elective_Single_Embryo_Transfer) (дата обращения: 15.10.2016).
26. Gelbaya T.A., Tsoumpou I., Nardo L.G. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 94, № 3. – P. 936–945.
27. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and metaanalysis / S. Pandey, A. Shetty, M. Hamilton, S. Bhattacharya, A. Maheshwari // Hum. Reprod. Update. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 485–503. DOI: 10.1093/humupd/dms018.
28. Parental infertility and cerebralpalsy in children / J.L. Zhu, D. Hvidtjørn, O. Basso, C. Obel, P. Thorsen, P. Uldall, J. Olsen // Human Reproduction. – 2010. – Vol. 25, № 12. – P. 3142–3145. DOI: 10.1093/humrep/deq206
29. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology / R. Gosden, J. Trasler, D. Lucifero, M. Faddy // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1975–1977.
30. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation / K. Tararbit, N. Lelong, A.-C. Thieulin, L. Houyel, D. Bonnet, F. Goffinet, B. Khoshnood // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28. – P. 367–374.
31. World Population Prospects: The 2015 Revision: Key Findings and Advances Tables [Электронный ресурс]. – New York: United Nations, 2015. – URL: [https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key\\_findings\\_wpp\\_2015.pdf](https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key_findings_wpp_2015.pdf) (дата обращения: 18.10.2016).

*Факторы риска и прогнозирование нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / Л.А. Пыхтина, О.М. Филькина, Н.Д. Гаджимурадова, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров // Анализ риска здоровью. – 2017. – №1. – С. 56–65. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.07*

UDC 616-053.36- 092.11-036: 618.177-089.888.11

DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.07.eng

## RISK FACTORS AND PREDICTING HEALTH DISORDERS IN INFANTS BORN FROM MONOCYESIS AFTER IN VITRO FERTILIZATION

L.A. Pykhtina, O.M. Filkina, N.D. Gadzhimuradova, A.I. Malyshkina, S.B. Nazarov

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkova, 109 Shuvandina Str., Ivanovo, 153045, Russian Federation

*Issues of health state and factors determining it in infants born due to in vitro fertilization (IVF) have been frequently discussed over recent years. The question yet to be answered is whether health disorders are related to burdened pre-morbid state of a mother as per extragenital and obstetric-gynecologic pathology or they are caused by IVF. Selective transfer of only one embryo has tended to increase recently, and, given this trend, specialists all around the world, and in our country as well, face a problem of detecting risk factors which cause health disorders in children born in monocyesis after IVF. Prognostic algorithm for most frequent pathologies is being worked out and it will help to implement targeted and differentiated approach to their prevention. We have completed clinical examination of infants during the first year of their life; all these infants were born in monocyesis after IVF (n=121). We have also questioned and interviewed their parents and analyzed data taken from infants' development records over a year as well. We have applied Wald sequential mathematical analysis to determine risk factors and create prognostic tables comprising most frequent somatic health disorders such as congenital abnormalities, iron-deficiency anemia, atopic dermatitis, absence of perinatal CNS damage compensation. We have detected that factors related to a mother's and newborn's health (extragenital morbidity, obstetric-gynecologic case history, pregnancy course) exert their influence on health disorders evolvement in such children during their first year of life; we have also shown that social factors and factors associated with IVF procedure don't have any statistical significance.*

**Key words:** risk factors, health disorders prediction, children from monocyesis, IVF, congenital abnormalities, iron-deficiency anemia, atopic dermatitis, perinatal CNS damages.

### References

1. Baranov A.A. Spravka o sostoyanii zdorov'ya detei, rodivshikhsya v rezul'tate ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii, v tom chisle EKO [Information on health state of children born due to assisted reproductive technologies including IVF]. *Soyuz peditrov Rossii*. Available at: <http://www.pediatr-russia.ru/node/124> (02.10.2016) (in Russian).
2. Vartanyan E.V. Vozmozhnosti preodoleniya povtornykh neudach v protsedurakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii [Overcoming the Possibility of Repeated IVF Failure]. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoj akademicheskoi nauki*, 2013, vol. 45, no. 3, pp. 56–62 (in Russian).
3. Gubler E.V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznvaniya patologicheskikh protsessov [Computational techniques of pathologic processes analysis and recognition]. Leningrad, Meditsina Publ., 1978, 94 p. (in Russian).
4. Zhirnov V.A., Dmitrieva M.V., Rustyanova D.R. Analiz somaticheskogo statusa novorozhdennykh detei, zachatykh posredstvom ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [Analyzing somatic state of newborns, conceived via IVF]. *Molodoi uchenyi: vyzovy i perspektivy: materialy VI Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Young scientist: challenges and prospects: materials of VI International theoretical and practical conference]. In: N.R. Krasovskaya ed. Moscow, 2016, pp. 67–71 (in Russian).
5. Zdanovskii V.M., Vityazeva I.I. Techenie i iskhod beremennosti posle lecheniya besplodiya metodami vspomogatel'noi reproduksii (MVR) [Pregnancy course and outcome after treating infertility with assisted reproductive technologies]. *Problemy reproduksii*, 2000, no. 3, pp. 55–56 (in Russian).

© Pykhtina L.A., Filkina O.M., Gadzhimuradova N.D., Malyshkina A.I., Nazarov S.B., 2017

**Lyudmila A. Pykhtina** – Doctor of Medicine, leading researcher at Children Health Protection Department (e-mail: [ivniideti@mail.ru](mailto:ivniideti@mail.ru); tel.: +7 (493) 233-70-55).

**Nadezhda D. Gadzhimuradova** – postgraduate at Children Health Protection Department (e-mail: [ivniideti@mail.ru](mailto:ivniideti@mail.ru); tel.: +7 (493) 233-70-55).

**Olga M. Filkina** – Doctor of Medicine, professor, Honored Physician of the RF, head of Children Health Protection Department (e-mail: [ivniideti@mail.ru](mailto:ivniideti@mail.ru); tel.: +7 (493) 233-70-55).

**Anna I. Malyshkina** – Doctor of Medicine, associate professor, director (e-mail: [ivniimid@inbox.ru](mailto:ivniimid@inbox.ru); tel.: +7 (493) 233-62-63).

**Sergey B. Nazarov** – Doctor of Medicine, professor, deputy director responsible for research work (e-mail: [ivniimid@inbox.ru](mailto:ivniimid@inbox.ru); tel.: +7 (493) 233-62-63).

6. Gadzhimuradova N.D., Pykhtina L.A., Fil'kina O.M., Malyshkina A.I. Zdorov'e detei, rozhdennykh posle primeneniya ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya, i ikh materei [The health of children born after extracorporeal fertilization and their mother's health]. *Vrach-aspirant*, 2015, vol. 71, no 4, pp. 51–56 (in Russian).

7. Evert L.S., Galonskii V.G., Tepper E.A., Volynkina A.I., Tarasova N.V. Iskhody beremennosti i sostoyanie zdorov'ya detei, rozhdennykh posle primeneniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii [Pregnancy outcomes and health of children born following assisted reproductive technologies] *Sibirskii meditsinskii zhurnal (g. Tomsk)*, 2013, vol. 28, no. 1, pp. 65–69 (in Russian).

8. Kalinina E.A., Alieva K.U., Strel'chenko M.B. Nauchno-klinicheskii analiz raboty otdeleniya vspomogatel'nykh tekhnologii v lechenii besplodiya v 2011 godu [Clinico-scientific analysis summarizing the work of the department for assisted reproductive technology for the year 2011]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2013, no. 1, pp. 81–84 (in Russian).

9. Kinsht D.A., Soboleva M.K., Aizikovich I.V. Zdorov'e novorozhdennykh ot odnoplodnoi indutsirovannoi beremennosti: sobstvennyi opyt nablyudeniya MTs «Avitsenna» [The health of infants from singleton induced pregnancy: own experience of observing medical center «Avicenna»]. *Reproduktivnaya meditsina*, 2014, vol. 20, no. 3–4, pp. 18–23 (in Russian).

10. Korsak V.S., Vasil'eva O.V., Isakova E.V. Endometrioz i VRT (obzor literatury) [Endometriosis and ART (literature overview)]. *Problemy reproduksii*, 2006, no. 3, pp. 41–46 (in Russian).

11. Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Registr tsentrov VRT v Rossii. Otchet za 2011 god [ART centers register in Russia. 2011 report]. *Problemy reproduksii*, 2013, no. 5, pp. 7–16 (in Russian).

12. Krasnopol'skaya K.V., Kabanova D.I., Kalugina A.S. Effektivnost' ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u patsientok s sindromom polikistoznykh yaichnikov i yaichnikovoi giperandrogeniei [IVF efficiency in patients suffering from polycystic ovary syndrome and ovarian hyperandrogenism]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2003, no. 1, pp. 57–61 (in Russian).

13. Krasnoshchoka O.E., Smol'nikova V.Yu., Kalinina E.A. Klinicheskie i embriologicheskie aspekty selektivnogo perenosa odnogo embriona [Clinical and embryological aspects of elective single embryo transfer]. *Problemy reproduksii*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 51–57 (in Russian).

14. Krstich E.V., Krasnopol'skaya K.V., Kabanova D.I. Noveye podkhody k povysheniyu effektivnosti EKO u zhenshchin starshego reproduktivnogo vozrasta [New approaches to enhancing THE EFFICIENCY OF in vitro fertilization in old reproductive age women]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2010, no. 2, pp. 48–53 (in Russian).

15. Lysenko A.V., Markelova M.I., Sudakova N.M. Analiz faktorov riska beremennosti i rannego neonatal'nogo perioda novorozhdennykh posle vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii [Analyzing risk factors for pregnancy and early neonatal period of newborns after assisted reproductive technologies]. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovatsii*, 2013, no. 1. Available at: <http://web.snauka.ru/issues/2013/01/19773> (10.10.2016) (in Russian).

16. Maslyanyuk N.A. Sostoyanie novorozhdennykh detei i ikh dal'neishee razvitie pri mnogoplodnoi beremennosti posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Newborns state and their further development at multiple pregnancy after IVF: abstract of a thesis ... candidate of medical sciences]. St. Petersburg, 2005, 24 p. (in Russian).

17. Mikheeva E.M., Penkina N.I. Zdorov'e detei, rozhdennykh s ispol'zovaniem vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii [The health status of children conceived with assisted reproductive technologies]. *Prakticheskaya meditsina*, 2014, vol. 85, no. 9, pp. 47–51 (in Russian).

18. Vyalikova Yu.V., Alieva A.Ya., Naiko Yu.V., Shintaev T.K. Osobennosti beremennosti i rodov u patsientok posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [Peculiarities of pregnancy and labor in patients after IVF]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*, 2015, vol. 5, no. 5, pp. 442 (in Russian).

19. Shchetinina N.S., Kuz'michev L.N., Burlev V.A., Onishchenko A.S., Il'yasova N.A. Otsenka effektivnosti programmy EKO: den' perenosa embrionov v polost' matki i pokazateli kontroliruemoi induktsii ovulyatsii [Assessment of IVF/ICSI efficacy: the day of embryo transfer and parameters of controlled ovarian hyperstimulation]. *Problemy reproduksii*, 2011, no. 3, pp. 56–61 (in Russian).

20. Plaksina A.N. Prognozirovaniye zdorov'ya i kachestva zhizni detei, rozhdennykh s pomoshch'yu vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii: dis. ... kand. med. Nauk [Predicting health and life quality for children, born due to assisted reproductive technologies: abstract of a thesis ... candidate of medical sciences]. Ekaterinburg, 2011, 174 p. (in Russian).

21. Saidova R.A., Guseinova Z.S. Znachenie predgravidarnoi podgotovki v profilaktike sindroma poteri ploda u bol'nykh s giperandrogeniei [Pregravid preparation in prophylaxis of syndrome of fetus loss in patients with hyperandrogenism]. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*, 2011, vol. 6, no. 1, pp. 25–30 (in Russian).

22. Rudakova E.B., Loboda O.A., Poltoraka E.V., Burova O.M., Pilipenko M.A. Faktory riska neudach i embrionicheskikh poter' pri ekstrakorporal'nom oplodotvorenii [Risk factors of failures and embryonic losses under in vitro fertilization]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (g. Tomsk)*, 2008, vol. 23, no. 4–1, pp. 14–17 (in Russian).

23. Fil'kina O.M., Pykhtina L.A., Vorob'eva E.A., Kocherova O.Yu., Dolotova N.V., Shanina T.G. Faktory riska otklonenii fizicheskogo razvitiya u detei rannego vozrasta s perinatal'nymi porazheniyami tsentral'noi nervnoi sistemy [The risk factors of departures in physical development in children of early age with perinatal affection of central nervous system]. *Lechenie i profilaktika*, 2015, vol. 13, no. 1, pp. 16–21 (in Russian).

24. Källén B., Finnström O., Lindam A., Nilsson E., Nygren Karl-Gösta, Olausson P.O. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*, 2010, vol. 126, pp. 270–276.

25. Elective single embryo transfer. *Fertil Steril*, 2012, vol. 97, no. 4, pp. 835–842. Available at: [https://www.asrm.org/Elective\\_Single\\_Embryo\\_Transfer/](https://www.asrm.org/Elective_Single_Embryo_Transfer/) (15.10.2016)

26. Gelbaya T.A., Tsoumpou I., Nardo L.G. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 2010, vol. 94, no. 3, pp. 936–945.

27. Pandey S., Shetty A., Hamilton M., Bhattacharya S., Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ ICSI: a systematic review and metaanalysis. *Hum. Reprod. Update*, 2012, vol. 18, no. 5, pp. 485–503. DOI: 10.1093/humupd/dms018.

28. Zhu J.L., Hvidtjørn D., Basso O., Obel C., Thorsen P., Uldall P., Olsen J. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Human Reproduction*, 2010, vol. 25, no. 12, pp. 3142–3145. DOI: 10.1093/humrep/deq206

29. Gosden R., Trasler J., Lucifero D., Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet*, 2003, vol. 361, pp. 1975–1977.

30. Tararbit K., Lelong N., Thieulin A.-C., Houyel L., Bonnet D., Goffinet F., Khoshnood B. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Human Reproduction*, 2013, vol. 28, pp. 367–374.

31. World Population Prospects: The 2015 Revision: Key Findings and Advans Tables. New York, United Nations, 2015. Available at: [https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key\\_findings\\_wpp\\_2015.pdf](https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key_findings_wpp_2015.pdf) (18.10.2016).

*Pykhtina L.A., Filkina O.M., Gadzhimuradova N.D., Malyshkina A.I., Nazarov S.B. Risk factors and predicting health disorders in infants born from monocyosis after in vitro fertilization. Health Risk Analysis, 2017, no. 1, pp. 56–65. DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.07.eng*

Получена: 22.01.2017

Получена: 28.02.2017

Опубликована: 30.03.2017