

УДК 618.177-089.888.11

DOI 10.17021/2020.15.4.108.115

© Е.И. Каширская, Н.П. Проватар,

Л.А. Гончарова, З.С. Исаева, Н.П. Русецкая, 2020

## **СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ ПУТЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

**Каширская Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru.

**Проватар Наталья Петровна**, аспирант кафедры неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-077-81-21, e-mail: provatarnatalia@gmail.com.

**Гончарова Людмила Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-178-42-62, e-mail: sanomed@rambler.ru.

**Исаева Зарият Салимсолтановна**, врач-ординатор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: 8-927-560-06-30, e-mail: makka.isaeva.96@mail.ru.

**Русецкая Наталья Павловна**, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ МЗ Астраханской области «Клинический родильный дом», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, д. 82, тел.: 8-905-360-49-00, e-mail: nataliya.rusetskaya78@gmail.com.

Современные медицинские технологии, позволяющие решать насущные социальные и демографические проблемы в сфере репродуктологии, успешно внедряются исследователями, основное внимание которых сосредоточено на совершенствовании технологий и состоянии здоровья женщин. В то же время результаты изучения состояния здоровья детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, немногочисленны и противоречивы. Представлен анализ данных отечественных и зарубежных публикаций за период с 1993 по 2020 г. по краткосрочным и длительным наблюдениям за состоянием здоровья детей, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения. Выявлено некоторое отставание психомоторного развития на первом году жизни у таких детей и увеличение числа врожденных пороков. Катамнестические сведения о темпах роста, развития и функционирования отдельных систем недостаточны.

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

## **HEALTH STATUS OF CHILDREN CONCEIVED BY IN VITRO FERTILIZATION**

**Kashirskaya Elena I.**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru.

**Provatar Natal'ya P.**, post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-077-81-21, e-mail: provatarnatalia@gmail.com.

**Goncharova Lyudmila A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-178-42-62, e-mail: sanomed@rambler.ru.

**Isaeva Zariyat S.**, Doctor-resident, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, 1 Ostrovitvanova St., Moscow, 117997, Russia, tel.: 8-927-560-06-30, e-mail: makka.isaeva.96@mail.ru.

**Rusetskaya Natal'ya P.**, ultrasound doctor, Clinical maternity hospital, 82 Akhsharumova St., Astrakhan, 414024, Russia, tel.: 8-905-360-49-00, e-mail: nataliya.rusetskaya78@gmail.com.

Modern medical technologies that address pressing social and demographic problems in the field of reproduction are successfully introduced by researchers, whose focus is on improving technology and women's health. At the same time, the results of studying the health status of children conceived using assisted reproductive technologies are few and contradictory. An analysis of data of domestic and foreign publications for the period from 1993 to 2020 on short-term

and long-term observations of the state of health of children conceived by in vitro fertilization is presented. There was a slight lag in psychomotor development in the first year of life in such children and an increase in the number of congenital defects. Catamnestic information on the rates of growth, development and functioning of individual systems is insufficient.

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

Развитие современного общества невозможно представить себе без внедрения высокоэффективных технологий и разработок, помогающих решать самые сложные задачи. Одной из таких медицинских проблем является бесплодие, которое, помимо демографической, имеет национальные, социологические и экономические аспекты. Сегодня в медицине существует отдельное направление – репродуктология, в которой ученые успешно разрабатывают и используют несколько методов вспомогательных репродуктивных технологий – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), перенос эмбрионов (ПЭ), криоконсервацию, инъекцию сперматозоидов в цитоплазму (ИКСИ (ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection)) и ряд других. В различных странах существуют свои правовые, этнические и медицинские нормативы. По заключению Союза педиатров России от 2020 г., наиболее распространенной и эффективной технологией считается ЭКО [26]. Этой точки зрения придерживается большинство исследователей и клиницистов [27, 28].

Метод ЭКО был разработан в 1978 г. Р. Эдвардсом и П. Стептоу в Англии, а в России впервые внедрен в 1985 г. в НИИ акушерства и гинекологии под руководством Б.В. Леонова и В.И. Кулакова (2004) [12]. В настоящее время опыт центров репродукции в экономически развитых странах мира подтверждает высокую результативность данного метода. Так, имеются сведения о том, что за период с 1978 по 2013 г. после применения ЭКО родилось более 5 млн детей [19].

В процессе лечения бесплодия методами ЭКО и ПЭ основное внимание исследователей было сосредоточено на технологических особенностях и ведении беременности, а также прогностических факторах [4, 24, 29]. При оценке эффективности главным критерием стала частота оплодотворения и родов [2]. Однако важнейший фактор – состояние здоровья детей, рожденных в результате ЭКО, изучен недостаточно, освещен в незначительном количестве работ в нашей стране и за рубежом [3, 29, 39].

В первое десятилетие после внедрения метода ЭКО в России В.О. Бахтиаровой (1993) было проведено целенаправленное исследование состояния здоровья детей, родившихся за указанный небольшой отрезок времени в Центре охраны здоровья матери и ребенка МЗ СССР. Эта работа позволила сделать первоначальные выводы, которые стали базовыми для последующих наблюдений [3]. Так, наиболее часто у детей, рожденных с помощью ЭКО, встречались: задержка внутриутробного развития (29,3 %), асфиксия при рождении (90,5 %), неврологические изменения (53,6 %), недоношенность (24,6 %) и маловесность (вес ребенка при рождении – менее 1500 г) (6,2 %). В дальнейшем эти показатели значительно пересматривали и корректировали [11]. Однако общий уровень заболеваемости детей после ЭКО на тот момент превышал таковую среди детей, зачатых естественным путем, более чем в 4 раза. Наблюдались постгипоксические состояния, синдром дыхательных расстройств, патологическая гипербилирубинемия, а также различные врожденные пороки развития. Зарубежные исследователи также наблюдали значительное увеличение больших и малых пороков развития в подобных группах [33, 36, 42]. Кроме того, были изучены особенности адаптации ЭКО-новорожденных в раннем неонатальном периоде [8].

Возникающие у новорожденных патологические состояния, их варибельность и частота более подробно были исследованы в работе И.В. Никитиной (2005) [17]. За период с 2001 по 2003 г. наблюдали 200 детей, родившихся в результате использования различных методов искусственного оплодотворения, из них 163 ребенка – после ЭКО. На основании клинических, функциональных и генетических методов исследования доказано, что дети, рожденные с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, относятся к категории высокого перинатального риска вследствие целого комплекса причин: цереброваскулярные нарушения (30–32 %), инфекционно-воспалительные заболевания (27–35 %), синдром дыхательных расстройств (11–16 %), задержка внутриутробного развития (25–29 %), асфиксия (44 %), недоношенность (34–43 %). Важно, что патология носила, как правило, сочетанный характер и 65 % из обследованных детей с первых минут жизни нуждались в проведении интенсивной терапии или реанимации. Однако также значимо, что не менее 30 % детей изучаемой группы нуждались в дальнейших длительных реабилитационных мероприятиях.

В процессе обобщения результатов первого десятилетия авторы описывали в основном такие осложнения, как преждевременные роды, маловесность, повышенная перинатальная смертность, но

недостаточно внимания уделяли особенностям развития детей, родившихся после применения методов искусственного оплодотворения [25]. Как сравнительно наиболее часто встречающуюся патологию отмечали постгипоксические энцефалопатии в транзиторной форме и дисциркуляторные расстройства, большие и малые аномалии развития [10, 38]. Ведущими сотрудниками Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН было осуществлено катamnестическое наблюдение за 100 детьми из 145 наблюдавшихся в период новорожденности и сделан вывод о том, что психофизическое развитие этих детей протекало вполне удовлетворительно. Однако не указаны критерии, по которым выполняли оценку, не известны антропометрические и функциональные параметры обследованных детей, поскольку это не входило в задачи исследования.

Недоношенные составляют довольно большую группу среди детей, рожденных в результате ЭКО, именно поэтому качеству их жизни и особенностям перинатального периода посвящено отдельное исследование В.О. Мансимовой (2011) [16]. Автор изучила состояние здоровья 153 недоношенных детей, 78 из которых были зачаты методом ЭКО. Путем сравнения В.О. Мансимова показала, что после ЭКО в 2 раза чаще появлялись дети на сроке гестации 28–32 недель с морфофункциональной незрелостью, синдромом дыхательных расстройств. Кроме того, отмечено дисгармоничное физическое развитие, которое фиксировали у каждого шестого ребенка, а также гипотрофия более чем у половины детей. Важно, что у 40 % обследованных до 6–8-месячного возраста наблюдали темповую задержку психомоторного развития на фоне анемии, атопического дерматита и других патологических соматических состояний. В четырех случаях зафиксирована инвалидизация детей, однако дальнейшие наблюдения за их развитием не проводились.

Каждое медицинское исследование, обобщающее клинический опыт, создает основу для прогнозирования изучаемого состояния. В области репродуктивных технологий имеются единичные работы, в которых сделана попытка построить прогноз качества жизни детей, рожденных с помощью репродуктивных технологий [22]. Получены достоверные данные о зависимости состояния здоровья новорожденных от возраста родителей, количества плодов и условий вынашивания. Выявлены стойкие неврологические нарушения в группе обследованных детей, разработана программа по их динамическому наблюдению, но не приведены результаты длительных наблюдений.

По мере накопления теоретических и практических знаний появляется все больше публикаций, отражающих особенности периода новорожденности и развития детей после ЭКО [14]. Полученные данные порой неубедительны и противоречивы [15, 34, 40]. В то же время обзор, проведенный сотрудниками Центрального научно-исследовательского клинического института педиатрии, позволяет получить ответы на многие вопросы [5]. Так, установлено, что частота врожденных аномалий развития как в отечественных, так и в зарубежных клиниках репродукции превышает обычные показатели на 30–40 %, причем наиболее часто встречаются пищеводная и анальная атрезии [5, 6, 31, 41]. Однако не доказано, чем обусловлена эта ситуация – генетическими, экологическими и другими факторами или непосредственно процедурой ЭКО. Тем не менее риск возникновения врожденных пороков, в 2 раза превышающий таковой при обычной беременности, заставляет авторов рекомендовать рациональный подход к пренатальной диагностике.

Другая проблема – риск возникновения онкологических заболеваний, также обсуждается в литературе, однако сегодня она не находит своего подтверждения [5]. Наиболее традиционные и очевидные показатели развития детей – антропометрия и показатели фертильности в настоящее время также далеки от единообразия [5, 35, 39]. В большинстве наблюдений не выявлено существенных отличий от среднепопуляционных [9]. В некоторых работах отмечено отставание или даже превышение роста и массы тела детей по сравнению со средневозрастными нормами [35]. Особое внимание уделено развитию органа зрения [20], состоянию эндокринной системы [7], а также ЛОР-органов [21]. Во всех исследованиях подчеркнута зависимость поступательного своевременного и гармоничного развития различных органов и систем ребенка после ЭКО от особенностей вынашивания ребенка (степень зрелости и гестации плода, многоплодие, которое тесно связано с желанием родителей при ЭКО-оплодотворении). Некоторые исследователи сосредоточивают внимание на преимуществах развития ЭКО-ребенка после одноплодной беременности [23].

В последние годы опубликованы объемные аналитические исследования, основанные на совокупном анализе относительно длительных наблюдений, которые охватывают значительную выборку детей [9, 13, 15, 32]. Опыт прошедших четырех десятилетий внедрения и использования высокотехнологических методик в важнейшем медико-социальном направлении позволяет авторам сделать основополагающие выводы о соматическом состоянии детей и возможных рисках ЭКО-зачатия [1, 30, 37]. Соматическое состояние детей и антропометрические показатели периода новорожденности изучены

более подробно и демонстрируют незначительную задержку темпов психомоторного развития, а также преобладающую неврологическую симптоматику, которая нивелируется в течение первого года жизни. Общая заболеваемость детей как в целом, так и по отдельным органам и системам превышена незначительно [18]. Повышение риска смертности обусловлено «материнскими» факторами – фоновыми заболеваниями, многоплодием, особенностями ведения беременности и др. Повышение риска хирургических вмешательств связано с частотой врожденных пороков развития, которая отмечается в большинстве наблюдений.

Однако даже в столь объемных исследованиях отсутствуют катамнестические данные, которые могли бы дать возможность оценить риски здоровья и развития детей, рожденных способом экстракорпорального оплодотворения, и разработать меры профилактики, что определяет направление для будущих исследований. Представляется целесообразным проследить особенности и темпы роста детей, заболеваемость и фертильность, что позволит разработать план профилактических мероприятий. Особенно важно выявить особенности нервно-психического развития детей, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения, поскольку этот аспект является наименее изученным и наиболее значимым для семьи и государства.

### Список литературы

1. Амирова, А. А. Прогнозирование исходов ЭКО и ЭКО/ИКСИ у бесплодных супружеских пар при некоторых формах бесплодия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Амирова. – М., 2011. – 23 с.
2. Атласов, В. О. Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после ЭКО / В. О. Атласов, О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 52. – № 1. – С. 37–41.
3. Бахтиярова, В. О. Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. О. Бахтиярова. – М., 1993. – 22 с.
4. Боярский, К. Ю. Причины прерывания беременности после экстракорпорального оплодотворения и анализ клинических данных / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, Б. В. Леонченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57, № 4. – С. 73–75.
5. Кешишян, Е. С. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / Е. С. Кешишян, А. Д. Царегородцев, М. И. Зиборова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 5. – С. 15–22.
6. Киншт, Д. А. Распространенность врожденных пороков развития у новорожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Д. А. Киншт, М. К. Соболева, И. В. Айзикович // Вестник Уральской академической науки. – 2014. – № 47 (1). – С. 44–48.
7. Копылова, И. В. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / И. В. Копылова, И. И. Витязева // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 1. – С. 54–60.
8. Коротких, И. Н. Особенности адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рожденных у женщин с бесплодием в анамнезе после циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / И. Н. Коротких, И. И. Логвинова, В. С. Кузнецова // Журнал теоретической и практической медицины. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 59–62.
9. Краева, О. А. Состояние здоровья недоношенных детей первого года жизни, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения / О. А. Краева, Н. В. Башмакова, П. Б. Цивьян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63 (3). – С. 32–38.
10. Кулаков, В. И. Состояние здоровья новорожденных и детей первых лет жизни, зачатых в рамках программы ЭКО и ПЭ / В. И. Кулаков, Ю. И. Барашнев, В. О. Бахтиярова // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия; под ред. В. И. Кулакова и Б. В. Леонова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 612–642.
11. Лалаян, Т. Н. Состояние здоровья детей, рожденных с помощью новых репродуктивных технологий: дис. ... канд. мед. наук / Т. Н. Лалаян. – СПб., 2005. – 118 с.
12. Леонов, Б. В. Общая характеристика программы ЭКО и ПЭ / Б. В. Леонов, В. И. Кулаков // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / под ред. В. И. Кулакова и Б. В. Леонова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 5–14.
13. Лодырева, М. С. Характеристика перинатального периода у детей, рожденных в результате репродуктивных вспомогательных технологий / М. С. Лодырева, Л. А. Балькова, С. Б. Радынова, Л. В. Ледяйкина, И. С. Назарова, А. Г. Кеняйкина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – Режим доступа : <https://science-education.ru/pdf/2019/6/29360.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 11.03.2020.
14. Лукшин, В. Н. Клиническая характеристика здоровых детей, зачатых в результате ЭКО / В. Н. Лукшин // Проблемы репродукции. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 54–55.

15. Малышкина, А. И. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / А. И. Малышкина, Е. А. Матвеева, О. М. Филькина, И. С. Ермакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 64 (1). – С. 39–45.
16. Мансимова, В. О. Состояние здоровья и качество жизни недоношенных детей грудного возраста, родившихся после экстракорпорального оплодотворения : дис. ... канд. мед. наук / В. О. Мансимова. – М., 2011. – 125 с.
17. Никитина, И. В. Патологические состояния у новорожденных, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий : автореф. дис. ... канд. наук / И. В. Никитина. – М., 2005. – 27 с.
18. Новицкая, Н. А. Течение беременности и перинатальные исходы после ЭКО : автореф. дис. ... канд. наук / Н. А. Новицкая. – М., 2008. – 24 с.
19. Орлова, О. С. Особенности обучения и воспитания детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения / О. С. Орлова, В. А. Печенина. – М. : Московский педагогический государственный университет, 2019. – 183 с.
20. Парамей, О. В. Состояние органа зрения детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения / О. В. Парамей, Е. И. Сидоренко // Вестник офтальмологии. – 1997. – Т. 113, № 2. – С. 23–25.
21. Пивнева, Н. Д. Состояние ЛОР-органов у детей, рожденных после применения экстракорпорального оплодотворения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Д. Пивнева. – М., 2012. – 22 с.
22. Плаксина, А. Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий : дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Плаксина. – Екатеринбург, 2011. – 181 с.
23. Пыхтина, Л. А. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО / Л. А. Пыхтина, О. Гаджимуратова, О. А. Филькина // Врач. – 2017. – № 1. – С. 24–26.
24. Рябина, О. В. Данные эмбриологического исследования как прогностический фактор течения и результатов ЭКО/ИКСИ / О. В. Рябина, И. Н. Коротких, В. Ю. Бригадирова // Молодежный инновационный вестник. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 85–86.
25. Савельева, Г. М. Здоровье детей, рожденных после ЭКО / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, Е. М. Карачунская, М. Е. Младова, М. А. Дронова, Г. М. Буслаева // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 49–54.
26. Союз педиатров России. Справка о состоянии здоровья детей, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе ЭКО. – Режим доступа: <https://web.archive.org/web/20140418182237/http://www.pediatr-russia.ru/node/124>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 02.07.2020.
27. Тимкевич, О. Л. Перенос эмбрионов: пути повышения результативности ЭКО (Обзор литературы) / О. Л. Тимкевич // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 8–12.
28. Яковенко, Е. М. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и другие методы преодоления бесплодия / Е. М. Яковенко, С. А. Яковенко. – Казань. : Идел-Пресс, 2016. – 280 с.
29. Cederblad, M. Intelligence and behavior in children born after in vitro fertilization treatment / M. Cederblad, B. Friberg, F. Ploman, N. Sjoberg, K. Stjernqvist, E. Zackrisson // Human reproduction. – 1996. – № 11 (9). – P. 2052–2057.
30. Gissier, M. In vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991–1993 / M. Gissier, M. Silverio, E. Hemminki // Hum. Reprod. – 1995. – №10. –P. 1856–1851.
31. Hansen, M. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization / M. Hansen, J. Kurinczuk, C. Bower, S. Webb // The New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 346, № 10. – P. 725–730.
32. Hart, R. The long-term health outcomes for children born as a result of IV-treatment / R. Hart, R. J. Norman // Human reproduction Update. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 244–250.
33. Kallen, B. In vitro fertilization in Sweden: maternal characteristics / B. Kallen, O. K. Finnstrom, K. G. Nygren // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2005. – № 84. – P. 1185–1191.
34. Klemetti, R. Health of children born as a result of in vitro fertilization / R. Klemetti, T. Sevon, M. Gissler, E. Hemminki // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 1819–1827.
35. Makhoul, I. R. In vitro fertilization and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants / I. R. Makhoul, A. Tamir, D. Bader, A. Rotschild, Z. Weintraub, S. Yurman, D. Reich, Y. Bental, J. Jammalieh, T. Smolkin, P. Sujov, Z. Hochberg // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2009. – Vol. 94, № 5 – P. 355–359.
36. Nygren, K. G. Population-based Swedish studies of outcomes after in vitro fertilizations / K. G. Nygren, O. Finnstrom, B. Kallen, P. Olausson // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2005. – Vol. 86, № 7. – P. 774–782.
37. Olivennes, F. Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization / F. Olivennes, V. Kerblat, P. Rufat, V. Blachet, R. Fanchin, R. Frydman // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 67, № 2. – P. 284–289.
38. Olson, C. K. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects / C. K. Olson, K. M. Keppler-Noreui, P. A. Romitti, W. T. Budelier, G. Ryan, A. E. T. Sparks, B. J. Van Voorhis // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84, № 5. – P. 1308–1315.

39. Saunders, K. Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization / K. Saunders, I. Spensley, I. Munro, G. Halasz // *Pediatrics*. – 1996. – Vol. 97, № 5. – P. 688–692.
40. Savage, T. Childhood outcomes of assisted reproductive technology / T. Savage, J. Peek, P. L. Hofman, W. C. Cutfield // *Human reproduction*. – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 2392–2400.
41. Wennerholm, U. B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI / U. B. Wennerholm, C. Bergh, L. Hamberger, K. Lundin, L. Nilsson, M. Wikland, B. Kallen // *Human reproduction*. – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 944–948.
42. Westgaard, H. B. Danish National In-vitro Fertilization Registry 1994 and 1995 : a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings / H. B. Westgaard, A. M. Johansen, K. Erb, A. N. Andersen // *Human reproduction*. – 1999. – Vol. 14, № 7. – P. 1896–1902.

### References

1. Amirova A. A. Prognozirovaniye iskhodov EKO i EKO/IKSI u besplodnykh supruzheskikh par pri nekotorykh formakh besplodiya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Predicting the outcomes of IVF and IVF / ICSI in infertile couples with some forms of infertility. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 23 p.
2. Atlasov V. O., Arzhanova O. N., Kosheleva N. G. Osobennosti rodorazresheniya i sostoyaniya novorozhdennykh u zhenshchin posle EKO [Features of childbirth and the state of newborns in women after IVF]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and women's diseases], 2004, vol. 52, no. 1, pp. 37–41.
3. Bakhtiarova V. O. Sostoyaniye zdorov'ya detey, rodivshikhsya v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya i iskusstvennoy inseminatsii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [State of health of children born as a result of in vitro fertilization and artificial insemination. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 1993, 22 p.
4. Boyarskiy K. Yu., Gaydukov S. N., Leonchenko B. V. Prichiny preryvaniya beremennosti posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya i analiz klinicheskikh dannykh [Reasons for termination of pregnancy after in vitro fertilization and analysis of clinical data]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and women's diseases], 2008, vol. 57, no. 4, pp. 73–75.
5. Keshishyan E. S., Tsaregorodtsev A. D., Ziborova M. I. Sostoyaniye zdorov'ya i razvitiye detey, rozhdennykh posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [State of health and development of children born after in vitro fertilization]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2014, no. 5, pp. 15–22.
6. Kinsht D. A., Soboleva M. K., Ayzikov I. V. Rasprostranennost' vrozhdennykh porokov razvitiya u novorozhdennykh posle primeneniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [The prevalence of congenital malformations in newborns after the use of assisted reproductive technologies]. *Vestnik Ural'skoy akademicheskoy nauki* [Bulletin of the Ural Academic Science], 2014, no. 47(1), pp. 44–48.
7. Kopylova I. V., Vityazeva I. I. Zdorov'e i endokrinnyy status detey, rozhdennykh s pomoshch'yu metodov vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy (obzor literatury) [Health and endocrine status of children born using assisted reproductive technologies (literature review)]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology], 2012, no. 1, pp. 54–60.
8. Korotkikh I. N., Logvinova I. I., Kuznetsova V. S. Osobennosti adaptatsii v rannem neonatal'nom periode novorozhdennykh detey, rozhdennykh u zhenshchin s besplodiem v anamneze posle tsiklov ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya (EKO) [Features of adaptation in the early neonatal period of newborns born to women with a history of infertility after in vitro fertilization (IVF) cycles]. *Zhurnal teoreticheskoy i prakticheskoy meditsiny* [Journal of Theoretical and Practical Medicine], 2004, vol. 2, no. 1, pp. 59–62.
9. Kraeva O. A., Bashmakova N. V., Tsiv'yan P. B. Sostoyaniye zdorov'ya nedonoshennykh detey pervogo goda zhizni, zachatykh putem ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [State of health of premature children of the first year of life conceived by in vitro fertilization]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2018, no. 63 (3), pp. 32–38.
10. Kulakov V. I., Barashnev Yu. I., Bakhtiarova V. O. Sostoyaniye zdorov'ya novorozhdennykh i detey pervykh let zhizni, zachatykh v ramkakh programmy EKO i PE [State of health of newborns and children of the first years of life conceived as part of the IVF and PE]. *Ekstrakorporal'noe oplodotvorenie i ego novye napravleniya v lechenii zhenskogo i muzhskogo besplodiya* [In vitro fertilization and its new directions in the treatment of female and male infertility]. Ed. V. I. Kulakov, B. V. Leonov. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2004, pp. 612–642.
11. Lalayan T. N. Sostoyaniye zdorov'ya detey, rozhdennykh s pomoshch'yu novykh reproduktivnykh tekhnologiy. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [State of health of children born with the help of new reproductive technologies. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2005, 118 p.
12. Leonov B. V., Kulakov V. I. Obshchaya kharakteristika programmy EKO i PE [General description of the IVF and PE program]. *Ekstrakorporal'noe oplodotvorenie i ego novye napravleniya v lechenii zhenskogo i muzhskogo besplodiya* [In vitro fertilization and its new directions in the treatment of female and male infertility]. Ed. V. I. Kulakov i B. V. Leonov. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2004, pp. 5–14.

13. Lodyreva M. S., Balykova L. A., Radynova S. B., Ledyaykina L. V., Nazarova I. S., Kenyaykina A. G. Kharakteristika perinatal'nogo perioda u detey, rozhdennykh v rezul'tate reproduktivnykh vspomogatel'nykh tekhnologiy [Characteristics of the perinatal period in children born as a result of reproductive auxiliary technologies]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2019, no. 6. Available at: <https://science-education.ru/pdf/2019/6/29360.pdf> (accessed 11.03.2020).
14. Lukshin V. N., Klinicheskaya kharakteristika zdorovykh detey, zachatykh v rezul'tate EKO [Clinical characteristics of healthy children conceived as a result of IVF]. *Problemy reproduksii* [Problems of reproduction], 2005, vol. 11, no. 2, pp. 54–55.
15. Malyshkina A. I., Matveeva E. A., Fil'kina O. M., Ermakova I. S. Sostoyanie zdorov'ya detey pervogo goda zhizni, rodivshikhsya posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [State of health of children of the first year of life born after in vitro fertilization]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2019, no. 64 (1), pp. 39–45.
16. Mansimova V. O. Sostoyanie zdorov'ya i kachestvo zhizni nedonoshennykh detey grudnogo vozrasta, rodivshikhsya posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [State of health and quality of life of premature infants born after in vitro fertilization. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 125 p.
17. Nikitina I. V. Patologicheskie sostoyaniya u novorozhdennykh, rodivshikhsya v rezul'tate ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Pathological conditions in newborns born as a result of the use of assisted reproductive technologies. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 27 p.
18. Novitskaya N. A. Techenie beremennosti i perinatal'nye iskhody posle EKO. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Pregnancy and perinatal outcomes after IVF. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 24 p.
19. Orlova O. S., Pechenina V. A. Osobennosti obucheniya i vospitaniya detey, rozhdennykh v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [Features of education and upbringing of children born as a result of in vitro fertilization]. Moscow, Moscow State Pedagogical University, 2019, 183 p.
20. Paramey O. V., Sidorenko E. I. Sostoyanie organa zreniya detey, rodivshikhsya v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [State of vision of children born as a result of in vitro fertilization]. *Vestnik oftalmologii* [Bulletin ophthalmology], 1997, vol. 113, no. 2, pp. 23–25.
21. Pivneva N. D. Sostoyanie LOR-organov u detey, rozhdennykh posle primeneniya ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The state of ENT organs in children born after the use of in vitro fertilization. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2012, 22 p.
22. Plaksina A.N. Prognozirovanie zdorov'ya i kachestva zhizni detey, rozhdennykh s pomoshch'yu vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Predicting the health and quality of life of children born with assisted reproductive technologies. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Yekaterinburg, 2011, 181 p.
23. Pykhtina L.A., Gadzhimuratova O., Fil'kina O. A. Sostoyanie zdorov'ya detey pervogo goda zhizni, rodivshikhsya ot odnoplodnoy beremennosti posle EKO [State of health of children of the first year of life born of a single-foetal pregnancy after IVF]. *Vrach* [Doctors], 2017, no. 1, pp. 24–26.
24. Ryabinina O. V., Korotkikh I. N., Brigadirova V. Yu. Dannye embriologicheskogo issledovaniya kak prognosticheskiy faktor techeniya i rezul'tatov EKO/IKSI [Data of embryological research as a prognostic factor of IVF course and results / ICSI]. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik* [Youth innovation Bulletin], 2012, vol. 1, no. 1, pp. 85–86.
25. Savel'eva G. M., Kurtser M. A., Karachunskaya E. M., Mladova M. E., Dronova M. A., Buslaeva G. M. Zdorov'e detey, rozhdennykh posle EKO [Health of children born after IVF]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2010, no. 5, pp. 49–54.
26. Soyuz pediatrov Rossii. Spravka o sostoyanii zdorov'ya detey, rodivshikhsya v rezul'tate ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy, v tom chisle EKO [Union of Pediatricians of Russia. Certificate of health status of children born as a result of the use of assisted reproductive technologies, including IVF]. Available at: <https://web.archive.org/web/20140418182237/http://www.pediatr-russia.ru/node/124> (accessed 02.07.2020).
27. Timkevich O. L. Perenos embrionov: puti povysheniya rezul'tativnosti EKO (Obzor literatury) [Embryo Transfer: Ways to improve the effectiveness of IVF (Literature review)]. *Problemy reproduksii* [Problems of reproduction], 2007, vol. 13, no. 2, pp. 8–12.
28. Yakovenko E. M., Yakovenko S. A. Ekstrakorporal'noe oplodotvorenje (EKO) i drugie metody preodoleniya besplodiya. [In Vitro fertilization (IVF) and other methods of overcoming infertility]. Kazan, Idel-Press, 2016. 280 p.
29. Cederblad M., Friberg B., Ploman F., Sjoberg N. O., Stjernqvist K., Zackrisson E. Intelligence and behavior in children born after in vitro fertilization treatment. *Human reproduction*, 1996, no. 11 (9), pp. 2052–2057.
30. Gissier M., Silverio M., Hemminki E. In vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991-1993. *Human reproduction*, 1995, no. 10, pp. 1856–1851.
31. Hansen M., Kurinczuk J., Bower C., Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *The New England Journal of Medicine*, 2002, vol. 346, no. 10, pp. 725–730.

32. Hart R., Norman R. J. The long-term health outcomes for children born as a result of IV-treatment. *Human reproduction Update*, 2013, vol. 19, no. 3, pp. 244–250.
33. Kallen B., Finnstrom O., Nygren K. G. In vitro fertilization in Sweden: maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, no. 84, pp. 1185–1191.
34. Klemetti R., Sevon T., Gissler M., Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics*, 2006, vol. 118, no. 5, pp. 1819–1827.
35. Makhoul I. R., Tamir A., Bader D., Rotschild A., Weintraub Z., Yurman S., Reich D., Bental Y., Jammalieh J., Smolkin T., Sujov P., Hochberg Z. In vitro fertilization and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 2009, vol. 94, no. 5, pp. 355–359.
36. Nygren K. G., Finnstrom O., Kallen B., Olausson P. Population-based Swedish studies of outcomes after in vitro fertilisations. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005, vol. 86, no. 7, pp. 774–782.
37. Olivennes F., Kerblat V., Rufat P., Blachet V., Fanchin R., Frydman R. Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertil. Steril*, 1997, vol. 67, no. 2, pp. 284–289.
38. Olson C. K., Keppler-Noreuil K. M., Romitti P. A., Budelier W. T., Ryan G., Sparks A. E. T., Van Voorhis B. J. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril*, 2005, vol. 84, no. 5, pp. 1308–1315.
39. Saunders K., Spensley I., Munro I., Halasz G. Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*, 1996, vol. 97, no. 5, pp. 688–692.
40. Savage T., Peek J., Hofman P. L., Cutfield W. S. Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Human reproduction*, 2011, vol. 26, no. 9, pp. 2392–2400.
41. Wennerholm U. B., Bergh C., Hamberger L., Lundin K., Nilsson L., Wikland M., Kallen B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Human reproduction*, 2000, vol. 15, no. 4, pp. 944–948.
42. Westgaard H. B., Johansen A. M., Erb K., Andersen A. N. Danish National In-vitro Fertilization Registry 1994 and 1995 : a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Human reproduction*, 1999, vol. 14, no. 7, pp. 1896–1902.