

#### Литература

1. Вербовой, А.Ф. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза / Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Пашенцева А.В. // Ожирение и метаболизм. – 2016. – № 13(4). – С. 8–14.
2. Anand DV The Relationship Between Plasma Osteoprotegerin Levels and Coronary Artery Calcification in Uncomplicated Type 2 Diabetic Subjects / Anand DV, Lahiri A, Lim E. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol.47, № 9. – P. 1850–1857.
3. Shin JY Elevated Serum Osteoprotegerin Levels Are Associated With Vascular Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes / Shin JY, Shin YG, Chung CH. // Diabetes Care. – 2006. – Vol.29, № 7. – P. 1664–1666.
4. Loncar G Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure / Loncar G, Bozic B, Cvorovic V. // Endocrine. – 2009. – Vol.37, № 1. – P. 148–156.
5. Carbone L Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study / Carbone L, Buzkova P, Fink HA. // Eur Heart J. 2009. – Vol.31, № 1. – P. 77–84.
6. Loncar G Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure / Loncar G, Fulster S, von Haehling S, Popovic V. // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 162, № 2. – P. 77–85.
7. Wortsman J. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / Wortsman J., Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. // American Journal of Clinical Nutrition. – 2000. – Vol 72. – P. 690–693.
8. Pittas AG The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis / Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 92 – P. 2017–2029.
9. Некоторые факторы развития избыточной массы тела у детей дошкольного возраста / А. В. Солнцева [и др.] // Здоровоохранение. – 2011. – № 7. – С. 4–7.
10. Boyadzhieva M, High osteoprotegerin serum levels in newly diagnosed type 2 diabetic males with or without known coronary artery disease / Boyadzhieva M, Hristozov K, Georgiev S, Yordanov R. // Diabetologia. 2010 – Vol. 53, № 1. – P. 491.

### COMMUNICATION OF VITAMIN D AND OSTEOPROTEGERIN IN DEVELOPMENT OF METABOLIC COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH OBESITY

Mikhno H.<sup>1</sup>, Solntsava A.<sup>2</sup>, Dashkevich H.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*2nd City Children's Clinical Hospital  
Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Belarusian State Medical University  
Minsk, Republic of Belarus*

<sup>3</sup>*10<sup>th</sup> City Hospital  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The publication presents the results of their own research, imposing on the clarification of the nature of metabolic disorders, the content of the level of vitamin D and osteoprotegerin in obese children.

**Key words:** obesity, vitamin D deficiency, insulin resistance, osteoprotegerin.

*Поступила 20.07.2018*

### ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ПЛОДНОСТИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

Остроушко Д.В., Печкурова О.Н.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** В настоящее время большое внимание уделяется изучению здоровья детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Научные исследования данной проблематики в разных странах мира носят противоречивый характер. В статье представлены обзорные данные основных

направлений, касающихся изучения влияния различных методов репродуктивных технологий, а также плодности беременности на последующее развитие детей, рожденных с применением ВРТ.

**Ключевые слова:** здоровье детей, вспомогательные репродуктивные технологии.

В Республике Беларусь материнство охраняется и поощряется государством (ст.24 Закон о Здравоохранении РБ от 21 октября 2016 г. № 433-3). По данным ВОЗ, частота бесплодных браков в развитых странах составляет от 8 до 29 % супружеских пар. Широко применяемые во всем мире вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволяют решать проблему бесплодия. В нашей стране средняя частота наступления клинической беременности на перенос эмбрионов по всем клиникам ВРТ за 2017 г. составила 43,2 %, что выше аналогичного показателя в США (36 %) и Европе (25,5 %). По данным Министерства здравоохранения ежегодно в Республике Беларусь осуществляется около 3500 циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в результате чего на свет появляется примерно 1200–1300 детей (около 1,0 % от всех новорожденных).

В Австралии с 1993 по 1997 гг. проводился анализ распространенности врожденных пороков развития среди детей, рожденных после использования различных методов ВРТ. Данное исследование выявило, что у 26 из 301 младенцев (8,6 %) после внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ВЦИС), т.е. при ЭКО+ИКСИ, и у 75 из 837 младенцев (9,0 %) после стандартного ЭКО имелись значительные врожденные аномалии. В то время как после естественного зачатия у 168 детей из 4000 (4,2 %) диагностировались врожденные аномалии [1].

U.-B. Wennerholm в 2000 г. опубликовал результаты определения частоты врожденных аномалий у детей, рожденных после ВЦИС в Швейцарии [2]. Группу наблюдения составили 1139 младенцев, из которых 87 (7,6 %) имели врожденные аномалии развития, что также превышает аналогичный показатель среди детей, рожденных после естественного зачатия.

Анализ выявления аномалий развития у детей в возрасте до 3 лет, рожденных после применения ВРТ в Китае, определил отсутствие высокого риска врожденных дефектов среди детей после ЭКО и подсадки размороженных эмбрионов. Младенцы преимущественно мужского пола, рожденные после ЭКО+ИКСИ, имели более высокий процент врожденных аномалий. Авторы утверждают, что необходим длительный контроль данной группы пациентов, поскольку отклонения в их развитии могут наблюдаться не только в неонатальном, но и в более отдаленные периоды [3].

Выявлено наличие врожденных аномалий развития в 8,3 % случаев (513 новорожденных) среди 6163 родившихся в результате применения ВРТ. Наиболее высокая частота наблюдалась у детей, рожденных с применением методики ЭКО+ИКСИ (9,9 %). У детей, зачатых естественным путем, частота пороков развития отмечена у 17546 новорожденных, что соответствует 5,8 %. [4].

Некоторые авторы отмечают наличие психических расстройств, аутизма, нарушений поведения и умственной отсталости у детей, рожденных после применения ВРТ, а также развитие детского церебрального паралича у 80 % при рождении их в срок до 37 недель гестации [5, 6, 7]. Рищук С.В. в 2010 году, анализируя данные по состоянию здоровья 65 детей, рожденных после применения ВРТ, констатировал у них высокую частоту соматических и психических нарушений. Все дети родились недоношенными с проявлениями перинатального поражения ЦНС, при этом 10,5 % – с экстремально низкой массой тела. Около 30 % перенесли врожденную пневмонию, а 10,5 % имели врожденные пороки развития. Трое детей (7,9 %) вследствие тяжелой сочетанной патологии погибли до достижения трехмесячного возраста. Все выжившие дети на первом году жизни отставали в физическом и психомоторном развитии [8].

Датские ученые опубликовали результаты по наблюдению за нервно-психическим развитием 33139 детей, рожденных после применения ВРТ, в возрасте 8–17 лет.

Дети, рожденные после индукции овуляции, имели повышенный риск аутистических, гиперкинетических, поведенческих и эмоциональных расстройств [9].

Российские ученые анализировали наличие зрительных нарушений у 22 доношенных младенцев, рожденных после ЭКО. При этом 36,4 % детей из общей выборки имели зрительные нарушения. У половины пациентов были выявлены недоразвитие оболочек глаза, у другой – гипоксическое поражение центральной нервной системы с дисплазией тканей головного мозга в проекции проводящих путей зрительного анализатора [10]. Anteby I. в 2001 году отметил более частое, по сравнению с контрольной группой, развитие глазных пороков у детей, рожденных после ЭКО [11]. Шведские ученые в 2010 году опубликовали данные по распространенности патологии зрения у детей после ВРТ. Выявлена более высокая частота снижения остроты зрения у детей после ВРТ, в то время как пороки развития зрительного анализатора встречались с общепопуляционной частотой [12]. Паюк И.И. в 2012 году отмечала развитие ретинопатии у недоношенных, рожденных после ЭКО в 7,9 % случаев [13].

Более поздние исследования показали, что различные методы ВРТ не повышают риск врожденных аномалий развития. Во Франции с 2001 по 2014 годы группа ученых анализировала 2379 беременностей, наступивших после применения четырех методик ВРТ: оплодотворение *in vitro* со стандартной инсеминацией (стандартное ЭКО), ЭКО+ИКСИ, ЭКО после криоконсервации эмбрионов и ЭКО+ИКСИ после криоконсервации эмбрионов. Было выявлено, что 134 ребенка и плода (4,9 %) имели врожденные аномалии развития. Не было выявлено различий по частоте развития пороков среди детей и плодов, полученных с использованием криоконсервированных эмбрионов и без него. Авторы отмечали, что частота выявления пороков развития у детей после применения ВРТ сопоставима с частотой развития патологии у детей, рожденных естественным путем [14].

Австралийские ученые в 2013 году опубликовали данные по наблюдению за состоянием здоровья детей, рожденных после ЭКО, и отметили отсутствие выраженных различий в состоянии их здоровья на первом году жизни в сравнении с младенцами, рождёнными после естественного зачатия. Однако, в более старшем возрасте, у таких детей статистически выше риск развития сердечнососудистой и метаболической патологии. По утверждению авторов, дети после ЭКО нуждаются в длительном динамическом наблюдении [15].

Высокий процент многоплодных беременностей (от 20 до 30 %) является одним из основных недостатков метода ВРТ [18]. Многоплодная беременность в 25,0–50,0 % случаев является результатом использования данного метода [19] и в 5,0–40,0 % случаев вследствие стимуляции овуляции. По данным французских исследователей на 2422 беременностях приходится 498 (20,6 %) двоен, 99 (4,08 %) – по трое и более плодов. При спонтанной беременности двойни составляют около 1 %, тройни – 0,1 % [20]. Вынашивание многоплодной беременности связано со значительным увеличением частоты осложнений со стороны матери, с высоким уровнем преждевременных родов у этой группы пациенток. Многие исследователи указывают на высокую частоту рождения недоношенных и маловесных детей при применении ВРТ. По данным зарубежных авторов, среди беременностей после ВРТ до 32 недель роды случились у 2,2 % при одноплодной, у 7,8 % – при двойне, у 27 % – при тройне; до 37 недель – у 3,3; 43,5; и 32 % соответственно. Чайка В.К., Батман Ю.А., Говоруха И.Т. в 2011 году установили, что недоношенные дети рождаются чаще у женщин после лечения бесплодия методами ВРТ (66,2 %) и 84 % детей от многоплодных беременностей являются недоношенными [21]. Результаты исследований 2010 года Маслянюк Н.А. свидетельствуют о том, что многоплодная беременность в результате ЭКО представляет высокий риск для ребенка, обусловленный не только особенностями развития плодов при многоплодии, но, прежде всего, теми заболеваниями матери, которые явились причиной бесплодия и невынашивания беременности [22]. При недоношенной

многоплодной беременности после ЭКО частота рождения крайне незрелых детей на 28–32-й неделе беременностях –  $21,5 \pm 3,9\%$ , в то время как при спонтанных многоплодных беременностях  $10,6 \pm 3,2\%$  детей ( $p < 0,05$ ) из которых 10 % при рождении имеют очень низкую и экстремально низкую массу тела ( $< 1500$  г). В структуре перинатальной патологии доношенных и недоношенных детей от многоплодной беременности после ЭКО основное место занимает задержка внутриутробного развития, частота которой превышает таковую в группе женщин с одноплодной беременностью после ЭКО. Российские ученые своими исследованиями продемонстрировали, что состояние здоровья детей, рожденных путем ЭКО от многоплодной беременности, достоверно хуже, чем зачатых в естественном цикле, из них 12,1 % детей становятся инвалидами детства [23]. Одним из осложнений многоплодной беременности является фето-фетальный анастомоз, который составляет 12–20 % для двоен и около 40 % – для троен. Этот феномен значительно повышает перинатальную смертность (39,6 % для двоен и 79,3 % для троен). Все вышеперечисленные осложнения усугубляются первичной фетоплацентарной недостаточностью, обусловленной гормональным дисбалансом и дистрессом плода [21]. Вынашивание многоплодной беременности связано со значительным увеличением частоты осложнений со стороны матери, с высоким уровнем преждевременных родов у этой группы пациенток. Возможным путем решения данной проблемы является снижение числа переносимых эмбрионов до одного. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии рекомендовано использовать eSET (Elective single embryo transfer) в первой и второй попытках ЭКО у пациенток моложе 36 лет. Бельгийский проект поддержки eSET привел к снижению частоты двоен с 19,0 до 3,0 %, а троен и четверни до 0 %. Долгосрочное исследование в Швеции показало снижение частоты двоен с 20,0 до 5,0 %, снижению числа преждевременных родов и рождения детей с очень низкой массой тела при использовании eSET [24].

Анализируя приведенные данные различных исследователей, можно сделать предположение, что высокая частота пороков развития, неврологических и соматических отклонений, констатируемая исследователями конца прошлого столетия, могла быть связана с процессом становления самой методики ВРТ, ее несовершенством. Результаты большинства современных исследований свидетельствуют о последующем благоприятном развитии детей, рожденных после применения различных методов ВРТ и внедрения рекомбинантных препаратов нового поколения, но также подчеркивают необходимость длительного динамического наблюдения за пациентами, проведения различных видов скрининга для выявления в дальнейшем различных отклонений развития [5, 16, 17]. Остается актуальным определение состояния вышеперечисленной проблематики в Республике Беларусь и состояния здоровья детей в зависимости от плодности беременности, что позволит определить вектор дальнейшего развития ВРТ в нашей стране и улучшить здоровье детского населения.

#### **Литература**

1. Hansen, M. Risk factor of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization / M. Hansen, J.J. Kurinczuk, C. Bower, S. Webb // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, № 100. – P. 725–730.
2. Wennerholm, U.-B. Obscure outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality / U.-B. Wennerholm C., C. Bergh, L. Hamberger, G. Westlander // *Human reproduction.* – 2000. – Vol. 15, № 5, – P. 1189–1194.
3. Yin, L.I. Analysis of birth defects among children 3 years after conception through assisted reproductive technology in China / L.I. Yin, F. Hang, L.J. Gu, B. Xu, D. Ma // *Birth Defects Research (Part A).* – 2013. – Vol. 97. – P. 744–749.
4. Devies, M.J. Reproductive technologies and the risk factors of birth defects / M.J. Devies, V.M. Moore, J. Kristin // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 366, № 19, – P. 1803–1813.
5. Klemetti, R. Health of children born as a result of in vitro fertilization / R. Klemetti, T. Sevón, M. Gissler // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 1819–1827.

6. Knoerster, M. Matched follow-up study of 5 8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress and child (health-related) quality of life / M. Knoerster, F.M. Helmerhorst, L.A. van der Westerlaken // *Hum. reprod.* – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 2098–18.
7. Leunens, L. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton / L. Leunens, S. Selestin-Westreich, V. Bonduelle, I. Liebaers // *Hum. reprod.* – 2007. – Vol. 23, № 1, – P. 105–11.
8. Ришук, С. В. Состояние здоровья детей и особенности течения беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Ришук, В.Е. Мирский // *Terra medica nova.* – 2010. – № 1. – С. 34–37.
9. Bay, B. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review / B. Bay, E.L. Mortensel, U.S. Kesmodel // *Fertil.Steril.* – 2013. Vol. 100, № 3. – P. 844–853.
10. Парамей, О.В. Состояние органа зрения детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения / О.В. Парамей, Е.И. Сидоренко // *Вестн. офтальмологии.* – 1997. – Т. 113, № 2. – С. 23–25.
11. Anteby, I. Ocular manifestation in children born after in vitro fertilization / I. Anteby, E. Cohen, E. Anteby // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119, № 10. – P. 1525–1529.
12. Tornqvist, K. Ocular malformation or poor visual acuity in children born after in vitro fertilization in Sweden // K. Tornqvist, O. Finnstrom, B. Källén / *Am. Journ. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 150, № 1. – P. 23–26.
13. Паюк, И.И. Состояние здоровья детей, рожденных недоношенными после экстракорпорального оплодотворения / И.И. Паюк, К.У. Вильчук, Т.В. Гнедько // *Медицинская панорама.* – 2012. – № 2. – С. 40–44.
14. Beltran, A. A. No difference in congenital anomalies prevalence irrespective of insemination methods and freezing procedure: cohort study over fourteen years of an ART population in the south of France / A. A. Beltran, V. Pauly, D. Montjean, M. Boyer // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* – Vol. 34, № 3. – P. 867–876.
15. Roger, H. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I – general health outcomes. / H. Roger, R. J. Norman // *Human Reproduction Update.* – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 232–243.
16. Ceelen, M. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study / M. Ceelen, M.M. van Weissenbruch, J.P. Vermeiden // *J. Clin. Endocrinol.Metab.* – 2008. – Vol. 19.
17. Kallen, B. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods / B. Kallen, O. Finnstrum, K.Nygren, P.Olausson // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2005. – № 73. – P. 162–169.
18. Барашев, Ю.И. Причины возникновения патологических состояний в неонатальном периоде у детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий. / Барашев, Ю.И., Никитина, И.В. // *Труды международного форума «Мать и дитя».* – М.2004. – С. 172–176.
19. De Mouzon, J. European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE): Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE / J. de Mouzon, V. Goossens, S.Bhattacharya, J.Castilla // *Human Reproduction.* – 2010. – № 25. – P. 1851–62.
20. Chauhan, S.P. Cesarean delivery for fetal distress: rate and risk factors / S.P. Chauhan, E.F. Magann, J.R. Scott. // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2003. – V. 58, № 5. – P. 337–350.
21. Чайка, В.К. Состояние здоровья детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий / В.К. Чайка, Ю.А. Батман, И. Т. Говоруха // *Здоровье ребенка.* – 2011. – № 1(28). – С. 109–114.
22. Маслянюк, Н. А. Многоплодная беременность после экстракорпорального оплодотворения как фактор риска недоношенности и задержки внутриутробного развития / Н. А. Маслянюк // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2010. – № 1. – С. 116–121.
23. Суманеева, А.С. Состояние здоровья детей дошкольного возраста, рожденных путем экстракорпорального оплодотворения / Суманеева А.С., Муц Е.Ю., Макарова Ю.В. // Доступ интернет ресурса: <http://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-zdorovya-detey-doshkolnogo-vozrasta-rozhdennyh-putem-ekstrakorporalnogo-oplodotvorenia>.
24. Kallen, B., Finnstrom O., Lindam A., Nilsson E. et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization / B.Kallen, O.Finnstrom, A.Lindam, E.Nilsson // *Pediatrics.* – 2010. – № 126. – P. 270–276.