

А.Н. Плаксина¹, О.П. Ковтун¹, Е.А. Степанова^{1, 2}, Е.А. Дугина², В.А. Макутина³, С.Л. Синотова⁴, О.В. Лимановская⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

² Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Бонум», Екатеринбург, Российская Федерация

³ Акционерное общество «Центр семейной медицины», Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Российская Федерация

Оценка физического развития и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, имеющих ретинопатию недоношенных: популяционное одномоментное исследование

Контактная информация:

Плаксина Анна Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры физической и реабилитационной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая детской поликлиникой ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»

Адрес: 620028, Российская Федерация, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: +7 (906) 802-71-56,

e-mail: burberry20@yandex.ru

Статья поступила: 12.02.2020, принята к публикации: 27.04.2020.

Обоснование. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) ассоциированы с преждевременным рождением детей. Женщины, прибегнувшие к ВРТ, с высоким индексом массы тела (ИМТ) имеют повышение инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), участвующего в развитии патологической вазопролиферации при ретинопатии недоношенных (РН). Дети с РН являются группой риска по наличию коморбидной патологии. **Цель исследования.** Оценка физического развития и состояния здоровья детей с РН, зачатых при помощи ВРТ. **Методы.** Популяционное одномоментное исследование физического развития и состояния здоровья детей с РН. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS v. 14.0 с определением нормальности (критерий Шапиро – Уилка), описательной статистики (M — средняя, σ — стандартное отклонение средней), непараметрических методов (критерий Манна – Уитни, Z-критерий для доли). **Результаты.** Антропометрические характеристики младенцев с РН не отличались от таковых у детей, зачатых спонтанно. Дети с РН, рожденные от матерей с высоким ИМТ, имели меньшие антропометрические параметры ($p < 0,001$), дольше по времени состояли на динамическом наблюдении с диагнозом «группа риска по РН». У младенцев с РН, зачатых при помощи ВРТ, выявлено достоверное преобладание 65 диагнозов. Статистически значимо чаще диагностировались ($p = 0,0047$) низкорослость и ожирение, несмотря на отсутствие отличий в антропометрических показателях при рождении ($p = 0,123$). **Заключение.** Дети, зачатые при помощи ВРТ, с РН при рождении не отличаются по физическому развитию от младенцев популяционной когорты, однако в катамнезе достоверно чаще имеют низкорослость и ожирение. Дети от матерей с высоким ИМТ имеют достоверно меньшие показатели массы и длины тела, а также дольше состоят на учете с диагнозом РН. Младенцы, зачатые при помощи ВРТ, имеющие РН, достоверно чаще имеют коморбидную патологию, чем контрольная группа детей с РН.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, вспомогательные репродуктивные технологии, шкалы Fenton и INTERGROWTH-21, недостаточность питания

Для цитирования: Плаксина А.Н., Ковтун О.П., Степанова Е.А., Дугина Е.А., Макутина В.А., Синотова С.Л., Лимановская О.В. Оценка физического развития и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, имеющих ретинопатию недоношенных: популяционное одномоментное исследование. Российский педиатрический журнал. 2020; 1(2): 18–24. doi: 10.15690/rpj.v1i2.2089

ОБОСНОВАНИЕ

Недоношенные дети являются группой риска по развитию инвалидизирующих заболеваний, таких как детский церебральный паралич (ДЦП), бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН) и другие [1]. В то же время у недоношенных детей, в отличие от их сверстников, родившихся при срочных родах, во взрослом возрасте чаще отмечают развитие артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома, что связано с программированием питания в первые 1000 дней жизни [2].

Процент рождения детей в преждевременном сроке достоверно выше отмечается при применении вспомогательных репродуктивных технологий [3]. При этом высокий индекс массы тела (ИМТ) женщин, имеющих бесплодие, коррелирует со снижением частоты живорождений и преждевременными родами [4–7]. Так, по данным метаанализа Sermondade N. и соавт. [5], отмечено снижение частоты живорождений у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м² RR0.85 (CI 95% 0.82–0.87) при сравнении с женщинами, имеющими нормальную массу тела (ИМТ 18.5–24.9 кг/м²). Китайскими исследователями было отмечено снижение имплантации (aOR0.80; 95% CI 0.73–0.87), частоты наступления беременности (aOR0.81; 95% CI 0.71–0.91), живорождений (aOR0.70; 95% CI 0.62–0.80) наряду с повышением частоты синдрома потери плода в первом (aOR1.46; 95% CI 1.15–1.87) и во втором триместрах

(aOR2.76; 95% CI 1.67–4.58) у женщин, имеющих ожирение [8]. Кроме того, дети, зачатые при помощи методов вспомогательной репродукции женщинами с ожирением, сами в последующем формировали ожирение (20,0% по сравнению с 5,1%) при сравнении с детьми от женщин с нормальным ИМТ [9]. По данным отечественных исследователей, сам факт применения ВРТ является фактором риска развития РН [10].

Важную роль в развитии РН, приводящей к слепоте или тяжелым нарушениям зрения у 20 000 недоношенных детей ежегодно по всему миру, играет инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) [11], повышенную концентрацию которого имеют женщины с высоким ИМТ [12]. ИФР является гормоном, который оказывает основное влияние на рост и развитие ребенка в первый год жизни, когда и происходит формирование РН [11]. Дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, с тяжелыми стадиями РН [13] имели низкий уровень ИФР-1 и высокий ИФР-связывающего белка 1, которые в дальнейшем коррелировали с уровнем артериального давления у детей в возрасте 4 лет (95% ДИ 74–83) по сравнению с доношенными без ретинопатии и недоношенными с I–II стадией ретинопатии. Концентрация ИФР-1 наряду с оценкой физического развития в исследовании WINROP явились прогностическими факторами развития РН [14]. Однако назначение рекомбинантного человеческого ИФР-1 детям с РН не оказывало эффекта на течение РН, но сни-

Anna N. Plaksina¹, Olga P. Kovtun¹, Elena A. Stepanova^{1, 2}, Elena A. Dugina², Valeriya A. Makutina³, Svetlana L. Sinotova⁴, Oksana V. Limanovskaya⁴

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, the Russian Federation

² State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk region “Multidisciplinary Clinical Medical Center “Bonum”, Ekaterinburg, the Russian Federation

³ Joint stock company “Center of Family Medicine”, Ekaterinburg, the Russian Federation

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Eltsin”, Ekaterinburg, the Russian Federation

Evaluation of physical development and state of health in ART-conceived children with retinopathy of prematurity: a population, one-time study

Background. Assisted reproductive technology (ART) poses an increased risk for preterm birth. Women with high body mass index, who opted for ART, have the elevated levels of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) which is involved in the development of pathologic vasoproliferation in retinopathy of prematurity (ROP). Children with ROP are at increased risk for co-morbid pathology. **Objective.** The study aims at evaluating physical development and state of health in ART-conceived children with ROP. **Methods.** This is a population, one-time study to evaluate physical development and state of health in children with ROP. Statistical analysis was carried out using the SPSS v. 14.0 software package, and included determination of normality (Shapiro – Wilk test), descriptive statistics (M — mean value, σ — standard deviation of the mean), and non-parametric methods (Mann – Whitney U-test, Z-test of a proportion). **Results.** The anthropometric characteristics of infants with ROP did not differ from those in spontaneously conceived babies. Children with ROP born to mothers with high BMI had lower anthropometric parameters ($p < 0.001$) and required longer dynamic follow-up while being diagnosed as “risk group for ROP”. A significantly higher number (a total of 65) of nosologies has been revealed in the ART-conceived infants. Statistically significant predominant diagnoses ($p = 0.0047$) included dwarfism and obesity despite the absence of anthropometric differences at birth ($p = 0.123$). **Conclusion.** The ART-conceived infants with ROP at birth do not differ in their physical development from infants in the general population, however, on prospective follow-up the former developed dwarfism and obesity significantly more often. Children born to mothers with high BMI have significantly lower parameters of weight and height, and require longer follow-up period while being diagnosed with ROP. The ART-conceived infants with ROP have co-morbid pathology significantly more often than children with ROP in the control group.

Key words: retinopathy of prematurity, assisted reproductive technology, Fenton and INTERGROWTH-21 scales, malnutrition

For citation: Plaksina Anna N., Kovtun Olga P., Stepanova Elena A., Dugina Elena A., Makutina Valeriya A., Sinotova Svetlana L., Limanovskaya Oksana V. Evaluation of physical development and state of health in ART-conceived children with retinopathy of prematurity: a population, one-time study. *Rossiiskij pediatrijskij zurnal — Russian Pediatric Journal*. 2020; 1(2): 18–24. doi: 10.15690/rpj.v1i2.2089

жало процент тяжелой БЛД на 53% и тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний — на 44% [15]. В то же время существуют исследования детей, зачатых при помощи ВРТ, посвященные эпигенетическим изменениям ИФР-1. Метаанализ данных за 1978–2013 гг. отметил заболевания импринтинга в группе ВРТ-детей в 3,67 раз чаще, чем в контрольной в группе (95% ДИ 1.39, 9.74) [16]. Авторы метаанализа делают вывод о том, что в результате стабильных эпигенетических модификаций ИФР-1 метаболические нарушения (плейотропное действие) могут проявляться и отсроченно влиять на потомков.

Таким образом, оценка физического развития недоношенных детей, зачатых при помощи ВРТ и имеющих РН, а также коморбидная патология с учетом внедрения новых данных и диагностических инструментов подлежат дальнейшему изучению.

Цель исследования

Оценка физического развития и состояния здоровья детей с РН, зачатых при помощи ВРТ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено популяционное одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Информация, полученная из баз данных медицинских организаций: автоматизированная система «Программа мониторинга беременных» ($n = 248\,000$), информационная система (ИС) «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ($n = 14\,211$) ГАУЗ СО «ОДКБ», база данных АО «Центр семейной медицины» ($n = 8\,500$), была сопоставлена с базой данных — электронной картой пациента ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» ($n = 9\,800$) с сохранением персональных данных. Период учета данных — с 2015 по 2018 г.

Критерии соответствия

Критерии включения — недоношенные дети, имеющие РН, зачатые при помощи ВРТ.

Критерии исключения — недоношенные дети, не имеющие РН.

Группа контроля — недоношенные дети, имеющие РН, зачатые спонтанно.

Основной показатель исследования

Основные исходы исследования: физическое развитие недоношенных детей, имеющих РН, зачатых при помощи ВРТ.

При оценке физического развития недоношенных детей были использованы шкалы Fenton до 52 нед ПКВ, а также INTERGROWTH-21 Neonatal Size Calculator до 64 нед при рождении.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки был проведен с использованием программы Epi Info v. 7 (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>). С учетом количества выделенных в 2014–2018 гг. квот на проведение ВРТ в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования в Свердловской области, средней эффективности технологий ВРТ [17, 18], показателей преждевременных родов [3] и 5% ошибки оценки доли для 99,9% достоверной вероятности необходимый объем выборки должен был составить не менее 239 человек.

Статистические методы

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ SPSS v. 14.0 (SPSS Inc., США). После определения нормальности выборки по критерию Шапиро – Уилка применялась описательная статистика (M — средняя, σ — стандартное отклонение средней), непараметрические методы (критерий Манна – Уитни, Z-критерий для доли).

Информированное согласие

Информированное согласие родителей пациентов на публикацию данных получено.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Проведено популяционное одномоментное исследование физического развития и здоровья детей с РН, зачатых при помощи ВРТ.

Все недоношенные дети, проживающие на территории Свердловской области, рожденные с массой тела менее 2000 г, в сроке гестации до 34-й недели наблюдались в Областном центре ретинопатии недоношенных ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум».

По информации из базы данных Областного центра ретинопатии недоношенных с 2014 по 2018 г. всего получено 9326 записи, из них при сопоставлении с АО «Центр семейной медицины» было идентифицировано 606 детей, зачатых в АО «ЦСМ» при помощи ВРТ, из которых 375 были зачаты путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), 231 — при интрацитоплазматическом введении сперматозоида в ооцит (ИКСИ), 30 — путем донорства ооцитов, 8 — донорства эмбрионов, 153 — после криоконсервации ооцитов.

При анализе ИМТ женщин была получена информация о 201 женщине, 86 из них имели ИМТ > 30 , 115 — < 30 .

Дети с РН были сопоставлены по антропометрическим показателям, представленным с учетом перцентилей и Z-score (табл. 1).

Дополнительно к антропометрическим параметрам у детей с РН в зависимости от ИМТ матерей был проанализирован срок наблюдения детей, имеющих диагноз «группа риска по формированию ретинопатии недоношенных» (табл. 2).

Проведено сравнение диагнозов в группе младенцев с РН, зачатых при помощи ВРТ, и детей, находящихся в базе данных Областного центра ретинопатии недоношенных ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум». В табл. 3 представлены статистически значимые диагнозы, выявленные в группе детей, зачатых при помощи ВРТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Дети, зачатые при помощи ВРТ и имеющие РН, не отличаются по физическому развитию от младенцев популяционной когорты. Группа детей от матерей с высоким ИМТ, зачавших при помощи ВРТ, имеет достоверно меньшую массу и длину тела, большую длительность наблюдения у врача-офтальмолога. Младенцы, зачатые при помощи ВРТ, достоверно чаще имеют коморбидную патологию, чем контрольная группа детей с РН.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с показателями и сопоставимостью групп. В исследование были включены недоношенные дети с РН контрольной группы, которые, возможно, скрыли факт зачатия при помощи репродуктивных методик. При расчете выборки

Таблица 1. Характеристики основной и контрольной групп детей с РН
Table 1. Characteristics of the main and control groups of infants with ROP

Параметры	Дети с РН в базе данных ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» (n = 9326)	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ (n = 606)	p
Срок гестации, нед	31,27	31,49	0,113
Масса тела при рождении, М ± σ, г	1636 ± 10	1650 ± 53	0,123
Длина тела при рождении, см	44	43	0,091
Перцентиль массы тела по шкале Fenton при рождении, %, Z-score	67, 0,44	59, 0,22	–
Перцентиль длины тела по шкале Fenton при рождении, %, Z-score	94, 1,59	83, 0,95	–
Перцентиль массы тела по шкале INTERGROWTH при рождении, %, Z-score	79, 0,82	81, 0,89	–
Перцентиль длины тела по шкале INTERGROWTH при рождении, %, Z-score	97, 1,93	93, 1,48	–

Таблица 2. Характеристики основной и контрольной групп детей с РН в зависимости от ИМТ матерей
Table 2. Characteristics of the main and control groups of infants with ROP as a function of their mothers' BMI

Параметры	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ (n = 86), от матерей с ИМТ > 30	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ (n = 115), от матерей с ИМТ < 30	p
Масса тела при рождении, М ± σ, г	1417 ± 25	1730 ± 63	0,021
Длина тела при рождении, см	40	45	0,040
Группа риска по РН, срок наблюдения, n/%			
3 мес и менее	17/19,7	95/82,6	< 0,001
более 3 мес	69/80,3	20/17,3	< 0,001

Таблица 3. Статистически значимые диагнозы, выявленные в сравниваемых группах
Table 3. Statistically significant diagnosis revealed between the compared groups

№	Класс МКБ-10	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ, n = 589, n/%	Дети с РН из базы данных, n = 9258, n/%	p
1	Низкорослость, не классифицированная в других рубриках (E34.3)	1/0,17	4/0,04	0,0047
2	Рахит активный (E55.0)	1/0,17	5/0,05	0,0117
3	Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66.0)	1/0,17	4/0,04	0,0047
4	Альбинизм (E70.3)	1/0,17	1/0,01	< 0,001
5	Органическое эмоциональное лабильное расстройство (F06.6)	4/0,68	24/0,26	< 0,001
6	Легкое когнитивное расстройство (F06.7)	4/0,68	54/0,58	0,0211
7	Специфическое расстройство речевой артикуляции (F80.0)	1/0,17	5/0,05	0,0117
8	Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы (G40.3)	1/0,17	1/0,01	< 0,001
9	Моноплегия верхней конечности (G83.2)	1/0,17	1/0,01	< 0,001
10	Другие расстройства вегетативной нервной системы (G90.8)	2/0,34	3/0,03	< 0,001
11	Сообщающаяся гидроцефалия (G91.0)	1/0,17	4/0,04	0,0047
12	Вторичная катаракта (H 26.4)	2/0,34	3/0,03	< 0,001
13	Афакия (H27.0)	3/0,51	7/0,08	< 0,001
14	Дегенерация макулы и заднего полюса (H35.3)	1/0,17	1/0,01	< 0,001
15	Глаукома вторичная вследствие других болезней глаз (H 40.5)	2/0,34	4/0,04	< 0,001

Таблица 1. Продолжение

№	Класс МКБ-10	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ, n = 589, n/%	Дети с РН из базы данных, n = 9258, n/%	p
16	Вертикальное косоглазие (H50.2)	1/0,17	5/0,05	0,0117
17	Другие уточненные виды косоглазия (H50.8)	2/0,34	12/0,13	0,0013
18	Миопия (H52.1)	9/1,53	114/1,23	0,0002
19	Острый средний серозный отит (H65.0)	2/0,34	7/0,08	< 0,001
20	Хронический слизистый средний отит (H65.3)	16/2,72	172/1,86	< 0,001
21	Кондуктивная потеря слуха двусторонняя (H90.0)	3/0,51	13/0,14	< 0,001
22	Кондуктивная потеря слуха односторонняя с нормальным слухом на противоположном ухе (H90.1)	2/0,34	5/0,05	< 0,001
23	Нейросенсорная потеря слуха односторонняя с нормальным слухом на противоположном ухе (H90.4)	9/1,53	106/1,14	< 0,001
24	Потеря слуха неуточненная (H91.9)	2/0,34	11/0,12	0,0007
25	Болезнь капилляров неуточненная (I 78.9)	1/0,17	1/0,01	< 0,001
26	Острый фронтальный синусит (J01.1)	1/0,17	2/0,02	0,0002
27	Вазомоторный ринит (J30.0)	1/0,17	1/0,01	< 0,001
28	Гипертрофия аденоидов (J35.2)	6/1,02	64/0,69	0,0002
29	Гипертрофия миндалин с гипертрофией аденоидов (J35.3)	5/0,85	39/0,42	< 0,001
30	Другие хронические болезни миндалин и аденоидов (J35.8)	2/0,34	15/0,16	0,005
31	Кариес дентина (K02.1)	5/0,85	19/0,21	< 0,001
32	Пульпит (K04.0)	1/0,17	4/0,04	0,005
33	Основные аномалии размеров челюстей (K07.0)	1/0,17	2/0,02	0,0002
34	Гастроэзофагальный рефлюкс без эзофагита (K21.9)	2/0,34	7/0,08	< 0,001
35	Запор (K59.0)	2/0,34	22/0,24	0,04
36	Эпидермальная киста (L72.0)	2/0,34	2/0,02	< 0,001
37	Вальгусная деформация, не классифицированная в других рубриках (M21.0)	12/2,04	74/0,80	< 0,001
38	Варусная деформация, не классифицированная в других рубриках (M21.1)	5/0,85	12/0,13	< 0,001
39	Разная длина конечностей (приобретенная) (M21.7)	1/0,17	3/0,03	0,001
40	Спондилолиз (M43.0)	1/0,17	1/0,01	< 0,001
41	Спинальная нестабильность (M53.2)	2/0,34	4/0,04	< 0,001
42	Другие уточненные дорсопатии (M53.8)	9/1,53	52/0,56	< 0,001
43	Избыточная крайняя плоть, фимоз и парафимоз (N47.0)	1/0,17	5/0,05	0,01
44	Острый вульвит (N76.2)	2/0,34	7/0,08	< 0,001
45	Конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного (P39.1)	3/0,51	21/0,23	0,0004
46	Врожденная катаракта (Q12.0)	2/0,34	6/0,06	< 0,001
47	Добавочная ушная раковина (Q17.0)	1/0,17	3/0,03	0,001
48	Микротия (Q17.2)	1/0,17	2/0,02	0,0002
49	Врожденная аномалия системы периферических сосудов неуточненная (Q27.9)	1/0,17	6/0,06	0,02
50	Расщелина твердого и мягкого неба (Q35.5)	2/0,34	9/0,10	0,0001
51	Расщелина губы односторонняя (Q36.9)	1/0,17	5/0,05	0,011
52	Анкилоглоссия (Q38.1)	1/0,17	5/0,05	0,011
53	Врожденный вывих бедра односторонний (Q65.0)	3/0,51	17/0,18	< 0,001
54	Врожденный вывих бедра двусторонний (Q65.1)	3/0,51	6/0,06	< 0,001
55	Врожденный подвывих бедра односторонний (Q65.3)	3/0,51	6/0,06	< 0,001
56	Конско-варусная косолапость (Q66.0)	4/0,68	30/0,32	< 0,001

Таблица 1. Окончание

№	Класс МКБ-10	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ, n = 589, n/%	Дети с РН из базы данных, n = 9258, n/%	p
57	Варусная стопа (Q66.2)	3/0,51	5/0,05	< 0,001
58	Другие врожденные вальгусные деформации стоп (Q66.6)	1/0,17	2/0,02	0,0002
59	Другие уточненные врожденные костно-мышечные деформации (Q68.8)	1/0,17	2/0,02	0,0002
60	Добавочный большой палец кисти (Q69.1)	2/0,34	4/0,04	< 0,001
61	Врожденное полное отсутствие нижней конечности (Q72.0)	1/0,17	2/0,02	0,0002
62	Другие уточненные врожденные аномалии конечностей (Q74.8)	1/0,17	1/0,01	< 0,001
63	Краниосиностоз (Q75.0)	4/0,68	6/0,06	< 0,001
64	Дисфазия и афазия (R47.0)	2/0,34	7/0,08	< 0,001
65	Последствия других уточненных травм шеи и туловища (T91.8)	1/0,17	6/0,06	< 0,001

исследования необходимый объем был рассчитан на количество квот по ОМС без учета проведения ВРТ за счет личных средств граждан.

Интерпретация результатов исследования

Параметры физического развития при рождении детей, зачатых при помощи ВРТ, не имели различий с общепопуляционными данными младенцев, наблюдающихся в Областном центре ретинопатии недоношенных, как при оценке по шкале Fenton, так и по шкале INTERGROWTH-21 (см. табл. 1).

Однако по данным табл. 2, младенцы с РН, рожденные от матерей с высоким ИМТ (> 30), имели меньшие показатели антропометрии при рождении и дольше оставались в группе риска по формированию ретинопатии недоношенных, чем дети от матерей с ИМТ < 30. Возможно, изменение ИФР у женщин с высоким ИМТ оказывает влияние на физическое развитие рожденных ими недоношенных детей, а также на тяжесть течения РН. Нормализация массы тела, регулярные физические нагрузки, исключение табака и алкоголя, управление стрессом, по литературным данным, являются необходимыми мерами профилактики нарушений у потомства [19].

При сравнении коморбидной патологии детей, зачатых при помощи ВРТ, имеющих РН (n = 589), и детей с РН, данные о которых содержатся в регистре ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» (n = 9258) с 2014 по 2018 г., с использованием Z-критерия для доли были выявлены 65 достоверно значимых диагнозов в основной группе детей. Среди сопутствующей патологии у детей с РН доминирует класс МКБ-10 Q — Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (5,9% в основной группе по сравнению с 1,26% в группе контроля). На втором месте у детей, зачатых при помощи ВРТ, имеющих РН, зарегистрированы болезни уха и сосцевидного отростка (5,8% по сравнению с 3,4%). Третье место занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (5,1% по сравнению с 1,6%).

Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в антропометрических показателях при рождении младенцев с РН сравниваемых групп, при сопоставлении диагнозов в группе детей, зачатых при помощи ВРТ, отмечено достоверное преобладание (p = 0,0047) как низкорослости (по МКБ-10 — E34.3), так и ожирения (по МКБ-10 — E66.0). С целью индивидуального подхода при расчете

питания недоношенных детей была разработана и внедрена программа для ЭВМ [20], учитывающая и рассчитывающая скорректированный возраст ребенка, количество белка в субстрате питания, оценивающая физическое развитие по шкалам Fenton, INTERGROWTH-21, ВОЗ, а также рекомендуемая тактика смены субстрата питания на основании данных о количестве белка, необходимого для развития недоношенного ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антропометрические показатели детей с РН, зачатых при использовании репродуктивных методик, имеют идентичные характеристики с физическим развитием детей от естественно наступившей беременности. Младенцы с РН, зачатые при помощи ВРТ, достоверно чаще имеют коморбидную патологию, чем подобные дети от естественно наступившей беременности. У женщин с высоким ИМТ в результате вспомогательных репродуктивных методик рождаются недоношенные дети с достоверно меньшими антропометрическими данными и более длительным диспансерным периодом наблюдения у врача-офтальмолога с диагнозом «ретинопатия недоношенных». Дети, рожденные в семьях с бесплодием и имеющие РН, являются группой риска по развитию недостаточности питания и нуждаются в индивидуальной нутритивной коррекции.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Н. Плаксина, Е.А. Дугина, Е.А. Степанова, О.П. Ковтун — концепция и дизайн исследования.

А.Н. Плаксина, В.А. Макутина, Е.А. Степанова — сбор и обработка материала.

А.Н. Плаксина, С.Л. Синотова, О.В. Лимановская — статистическая обработка.

А.Н. Плаксина — написание текста.

О.П. Ковтун — редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

A.N. Plaksina, E.A. Dugina, E.A. Stepanova, O.P. Kovtun — study concept and design.

A.N. Plaksina, V.A. Makutina, E.A. Stepanova — collection and handling of material.

A.N. Plaksina, S.L. Sinotova, O.V. Limanovskaja — statistical analysis.

A.N. Plaksina — writing up the manuscript.
O.P. Kovtun — text editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-37-90121.

SOURCE OF FUNDING

Financial support was provided by the Russian Foundation for Basic Research within the frame of research project No. 19-37-90121.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shah P.K., Prabhu V., Karandikar S.S., et al. Retinopathy of prematurity: past, present and future. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):35–46. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.35
2. Nuyt A.M., Lavoie J.C., Mohamed I., et al. Adult Consequences of Extremely Preterm Birth. *Clin Perinatol.* 2017;44(2):315–332. doi: 10.1016/j.clp.2017.01.010
3. Ковтун О.П., Плаксина А.Н., Макутина В.А. и др. Информационно-аналитические системы для оценки перинатальных исходов и состояния здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2020. — Т. 65, № 1. — С. 45–50. [Kovtun O.P., Plaksina A.N., Makutina V.A., Ankudinov N.O., Zil'ber N.A., Limanovskaya O.V., Sinotova S.L. Information-analytical systems for assessing perinatal outcomes and the health status of children who were born by assisted reproductive technologies Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2020;65(1):45–50. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-45-50
4. Luke B. Adverse effects of female obesity and interaction with race on reproductive potential. *Fertil Steril.* 2017;107(4):868–877. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.114
5. Sermondade N., Huberlant S., Bourhis-Lefebvre V., et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(4):439–451. doi: 10.1093/humupd/dmz01
6. Chi M.M., Schlein A.L., Moley K.H. High insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin concentrations trigger apoptosis in the mouse blastocyst via down-regulation of the IGF-1 receptor. *Endocrinology.* 2000;141(12):4784–4792.
7. Koning A.M., Mutsaerts M.A., Kuchenbecker W.K., et al. Complications and outcome of ART in overweight and obese women. *Hum Reprod.* 2012;27(2):457–467.
8. Zhang J., Liu H.1., Mao X., et al. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. *BMC Med.* 2019;17(1):114. doi: 10.1186/s12916-019-1354-1
9. Zhu Y., Yan H., Tang M., et al. Impact of maternal prepregnancy body mass index on cognitive and metabolic profiles of singletons born after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1094–1102. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.054
10. Молчанова Е.В. Селективный скрининг по выявлению офтальмопатии у доношенных новорожденных: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — С. 53 [Molchanova E.V. Selective screening for detection of ophthalmopathy in full-term newborns: [dissertation]. Moscow; 2008. 53 p. (In Russ.)]
11. Катаргина Л.А., Осипова Н.А. Роль различных регуляторных факторов в патологической вазопролиферации при ретинопатии недоношенных // *Российская педиатрическая офтальмология.* — 2017. — Т. 12, № 3. — С. 145–152. [Katargina L.A., Osipova N.A. The role of various regulatory factors in pathological vasoproliferation in retinopathy of prematurity. *Russian pediatric ophthalmology* [Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya]. 2017;12(3): 145–152. (In Russ.)] doi: 10.18821/1993-1859-2017-12-3-145-152
12. Nimptscha K., Konigorskia S., Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism.* 2019;92:61–70. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.006
13. Kistner A., Sigurdsson J., Niklasson A., et al. Neonatal IGF-1/IGFBP-1axis and retinopathy of prematurity are associated with increased blood pressure in preterm children. *Acta Paediatr.* 2014;103(2):149–156. doi: 10.1111/apa.12478
14. Lofqvist C., Hansen-Pupp I., Andersson E., et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:622–627. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.69
15. Hellström A., Ley D., Hansen-Pupp I., et al. IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2016;30–31: 75–80. doi: 10.1016/j.ghir.2016.09.005
16. Lazaraviciute G., Kauser M., Bhattacharya S., et al. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. *Hum Reprod Update.* 2014;20(6): 840–852. doi: 10.1093/humupd/dmu033
17. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2017;32(10):1957–1973. doi: 10.1093/humrep/dex264
18. Отчет Российской ассоциации репродукции человека [Report of the Russian Association of Human Reproduction (In Russ.)] Доступно по: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php. Ссылка активна на 02.04.2020.
19. Luke B. Adverse effects of female obesity and interaction with race on reproductive potential. *Fertil Steril.* 2017;107(4):868–877. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.114
20. Питание с учетом скорректированного возраста / А.Н. Плаксина, Ю.В. Марчук, Е.А. Дугина; Государственное учреждение здравоохранения детская клиническая больница восстановительного лечения «Научно-практический центр «Бонум». — Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2017662949 от 21.11.2017. [Age-adjusted nutrition/ A.N. Plaksina, Yu.V. Marchuk, E.A. Dugina; Gosudarstvennoe uchrezhdenie zdravookhraneniya detskaya klinicheskaya bol'nitsa vosstanovitel'nogo lecheniya «Nauchno-prakticheskiy tsentr «Bonum». — Svidetel'stvo ob ofitsial'noy registratsii programmy dlya EVM № 2017662949 ot 21.11.2017. (In Russ.)]

ORCID

А.Н. Плаксина

<http://orcid.org/0000-0002-3119-478X>

О.П. Ковтун

<http://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

Е.А. Степанова

<http://orcid.org/0000-0002-0333-0043>

Е.А. Дугина

<http://orcid.org/0000-0002-2502-2092>

В.А. Макутина

<http://orcid.org/0000-0003-1127-2792>

С.Л. Синотова

<http://orcid.org/0000-0002-4318-5223>

О.В. Лимановская

<http://orcid.org/0000-0002-2084-3916>