

Особенности здоровья и костного метаболизма

ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ МЕТОДОМ ЭКО

Н.А. ДРУЖИНИНА, Д.Р. МЕРЗЛЯКОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Информация об авторах:

Дружинина Наталья Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (347) 272

41 73; e-mail: druz51@mail.ru
Мерзлякова Динара Рафкатовна – аспирант кафедры педиатрии с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; врач-педиатр кабинета катамнеза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа; тел.: +7 (347) 229-08-17; e-mail: Dinara-merzlykova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Многочисленное увеличение числа «зачатых в пробирке» новорожденных сопровождается ростом числа вопросов, возникающих вокруг этого метода лечения бесплодия. Оценивая реалии потенциального здоровья такой категории детей, необходимо рассматривать течение беременности, наступившей благодаря ВРТ, как основополагающий фактор, непосредственно оказывающий влияние на благополучие будущего ребенка. Пациентки, у которых беременность возникла в результате использования ВРТ, составляют особую группу, отличающуюся не только от беременных с нормальной репродуктивной функцией, но и от беременных с длительным бесплодием в анамнезе. Здоровье детей – критерий оценки благополучия общества, основа его устойчивого развития и национальной безопасности. Некоторые представители медицинского сообщества предлагают запретить ВРТ, мотивируя это «нарушением экологии воспроизводства, приводящим к почти двукратному росту младенческой смертности и врожденных аномалий». Отрицательные эмоции вызывают сегодня часто даже не сами методы вспомогательной репродукции, а предимплантационная диагностика с целью отбора эмбрионов по конкретным признакам, которая иногда необходима по медицинским показаниям.

Костная система новорожденных детей характеризуется рядом особенностей: наличием большого количества хрящевой ткани, ретикулярным строением костей, богатой сосудистой сетью в областях шейки кости и значительной толщиной надкостницы. В первые месяцы и годы жизни, наряду с развитием скелета, происходит многократная перестройка структуры костной ткани, отражающая ее филогенез. Интенсивный рост с одновременным ремоделированием создает для костной ткани совершенно особое положение, при котором она является особо чувствительной к неблагоприятным воздействиям внешней среды, а именно к нарушениям питания, двигательного режима ребенка, состоянию мышечного тонуса и др. У недоношенных новорожденных детей напряженные процессы регуляции фосфорно-кальциевого обмена осуществляются на фоне гестационной незрелости органов и общих патологических реакций (гипоксия, ацидоз), развивающихся в постнатальном периоде. Исследование здоровья и костного метаболизма у детей раннего возраста, рожденных методом ЭКО, остается не в полной мере изученным направлением педиатрии и представляет научный интерес для практического здравоохранения.

Ключевые слова: новорожденные, ЭКО, факторы риска патологий, распространенность аномалий развития, витамин Д

Для цитирования: Дружинина Н.А., Мерзлякова Д.Р. Особенности здоровья и костного метаболизма детей, рожденных методом ЭКО. *Медицинский совет.* 2019; 2: 231-239. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-231-239>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peculiarities of health and bone metabolism

OF CHILDREN BORN THROUGH IVF.

Natalia A. DRUZHININA, Dinara R. MERZLYAKOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 450008, Volga Federal District, Republic of Bashkortostan, Ufa, Lenina Street, 3

Author credentials:

Druzhinina Natalia Anatolievna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Pediatrics with the course of IAPE of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

tel: +7 (347) 272 41 73; e-mail: druz51@mail.ru
Merzlyakova Dinara Rafkatovna – post-graduate student of the Department of Pediatrics with the course of IAPE of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University»

of the Ministry of Health of the Russian Federation; pediatrician of the cabinet of katamnesis of the State Budgetary Institution of Healthcare «Republican Children's Clinical Hospital» of the Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan, Ufa; tel.: +7 (347) 229-08-17; e-mail: Dinara-merzlykova@mail.ru

The multiple increase in the number of «conceived in vitro» newborns is accompanied by an increase in the number of questions arising around this method of infertility treatment. Evaluating the potential health realities of this category of children, it is necessary to consider the course of pregnancy caused by ART as a fundamental factor directly affecting the well-being of the future child. Patients who became pregnant as a result of the use of ART are a special group that differs not only from pregnant women with normal reproductive function, but also from pregnant women with long-term infertility in their history. Children's health is criteria for assessing the well-being of society, the basis of its sustainable development and national security. Some members of the medical community suggest banning ART because of the «environmental degradation of reproduction, which leads to an almost doubling of infant mortality and congenital anomalies». Negative emotions are often caused today not even by assisted reproduction methods themselves, but by preimplantation diagnosis to select embryos based on specific characteristics, which is sometimes medically necessary.

The skeletal system of newborn children is characterized by a number of features: the presence of large amounts of cartilage, the reticular structure of the bones, the rich vascular network in the areas of the bone neck and a significant thickness of the periosteum. In the first months and years of life, along with the development of the skeleton, there is a multiple rearrangement of the structure of bone tissue, reflecting its phylogenesis. Intensive growth with simultaneous remodeling creates a very special position for bone tissue, in which it is particularly sensitive to adverse effects of the environment, namely, disorders of nutrition, motor behavior of the child, muscle tone, etc. In premature infants, intense processes of phosphorus-calcium metabolism regulation are performed against the background of gestational immaturity of organs and general pathological reactions (hypoxia, acidosis), developing in the postnatal period.

The study of health and bone metabolism in infants born through IVF remains an under-studied area of pediatrics and is of scientific interest for practical health care.

Keywords: newborns, IVF, risk factors for pathologies, prevalence of abnormalities, vitamin D

For citing: Druzhinina N.A., Merzlyakova D.R. Peculiarities of health and bone metabolism of children born through IVF. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 2: 231-239. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-231-239>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В России за 30-летнюю историю вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) наибольшее внимание привлекало здоровье детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Российские педиатры уже неоднократно заявляли, что состояние здоровья детей, родившихся в результате применения ВРТ, хуже, чем у сверстников, рожденных в естественных циклах [25]. «Процесс ЭКО слишком коммерциализирован, чему способствовала главная цель роста числа рождений: количество, а не качество (здоровье новорожденных). Около 70% детей появляются на свет слабовидящими, слабослышащими, с проблемами в иммунной системе, не позволяющими им хорошо учиться в школе» [26].

Здоровье детей – критерий оценки благополучия общества, основа его устойчивого развития и национальной безопасности [3]. В своих выступлениях академик РАМН А.А. Баранов (2012) акцентирует внимание на то, что дети, родившиеся с помощью ВРТ, резко отличаются от своих сверстников, зачатых естественным путем. 75% из них имеют те или иные нарушения здоровья [4].

В 2018 г. исполнилось 40 лет со дня появления на свет первого в мире ребенка, рожденного с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), основанных на экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). На рубеже 1980–90 гг. ВРТ были внедрены в общественное здравоохранение, и бесплодие стало рассматриваться как фактор рождаемости, а не просто как проблема мужского и женского репродуктивного здоровья, которая ранее в лучшем случае лишь констатировалась. За это время ВРТ из лабораторной инновации стали обычной процедурой,

применяемой при проблемах с зачатием, о чем свидетельствует и рост числа новорожденных, появившихся на свет с помощью ВРТ, и расширение масштабов процедур, основанных на ЭКО, и увеличение количества специализированных репродуктивных клиник [9].

Многочисленное увеличение числа «зачатых в пробирке» новорожденных сопровождается ростом числа вопросов, возникающих вокруг этого метода лечения бесплодия. Несмотря на то что часть таких детей уже сами стали родителями, причем без применения ВРТ, до сих пор ведутся дискуссии о принципиальной допустимости программ ЭКО для общественного здравоохранения. Некоторые представители медицинского сообщества предлагают запретить ВРТ, мотивируя это «нарушением экологии воспроизводства, приводящим к почти двукратному росту младенческой смертности и врожденных аномалий» [22]. Отрицательные эмоции вызывают сегодня часто даже не сами методы вспомогательной репродукции, а преимплантационная диагностика с целью отбора эмбрионов по конкретным признакам, которая иногда необходима по медицинским показаниям. Возникают споры при разводах, после которых бывшие супруги не могут решить, кто из них получает право распоряжаться криоконсервированными эмбрионами.

Хотя практика показала, что максимальный «демографический» эффект ВРТ не превышает 5% от общего числа родившихся в год при самых благоприятных возможностях доступа к ним (например, в некоторых странах Северной Европы), «социальный» отклик велик даже в странах, весьма сдержанно реагирующих на практическое применение вспомогательной репродукции.

В Польше – последней европейской стране с неурегулированными вопросами ВРТ – длительное общественное обсуждение этой темы завершилось лишь в 2015 г. на самом высоком государственном уровне, и сторонников оказалось вдвое больше, чем противников [28].

Общим для ВРТ как высокотехнологичных программ является высокая стоимость, делающая их недоступными для многих, однако в каждой стране есть свои проблемы, обусловленные обычно национальными традициями и менталитетом. Это выражается, в частности, в преимплантационном определении пола, в отказе от анонимности репродуктивного донорства для снижения риска наследственных заболеваний, в выборе приоритетов при суррогатном материнстве и др.

В начале XX в. зарождение человеческой жизни считалось великой тайной, но метод искусственного оплодотворения ученые экспериментировали еще в конце XIX в. В середине 30-х гг. XX столетия начали появляться публикации о безуспешных попытках переноса эмбрионов у грызунов. Через три десятилетия ученым удалось произвести экстракорпоральное оплодотворение мыши, затем крысы, кролика, овцы, козы, собаки, коровы. В 1891 г. английский врач Хеп удачно пересадил эмбрионы от одной крольчихи другой. При этом он доказал, что присутствие «чужих» эмбрионов в матке не оказывает влияния на развитие собственного потомства. В 1944 г. впервые удалось получить *in vitro* эмбрионы человека, а в 50-е гг. XX в. родилась идея для лечения бесплодия использовать оплодотворение вне организма. С 1978 г. благодаря фундаментальной работе британских ученых Роберта Эдвардса и Питера Стептоу после 600 попыток был рожден первый ребенок путем вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ) методом экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки (ЭКО; ПЭ).

В России данный метод впервые был апробирован и внедрен в 1986 г. в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, руководимом академиком В.И. Кулаковым, в лаборатории профессора Б.В. Леонова.

В настоящее время применение ВРТ является высоко востребованным и широко используемым методом, что обусловлено большой частотой нарушений в репродуктивной системе. Частота бесплодных браков в России составляет более 20% среди супружеских пар (и более 186 млн пар в мире), что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является критическим уровнем [13, 14, 58]. В Российской Федерации (РФ) зарегистрировано около 6 млн бесплодных супружеских пар. Показатель женского бесплодия за последние 5 лет увеличился на 14%, что в настоящее время составляет 40–60% случаев бесплодного брака [11]. В этиологии бесплодия превалирует женский фактор, несмотря на то, что мужское бесплодие распространено в равной степени и составляет 30–50% [1, 13–15]. На сегодняшний день одними из основных причин бесплодия, эмбриональных потерь, привычных выкидышей, неудач процедур экстракорпорального оплодотворения (приблизительно 90%) рассматриваются тромбофилии и полиморфизм генов тромбофилии [8, 15, 16].

Решением проблемы является использование вспомогательных репродуктивных технологий, что, по мнению ВОЗ, представляется самым эффективным методом лечения бесплодия. ВРТ – это любой метод лечения или процедура, которая производится в пробирке путем обработки человеческих ооцитов, спермы или эмбрионов для достижения беременности.

С 1978 г. более 3 млн детей были рождены в мире благодаря ВРТ, более 30 тыс. детей рождены в РФ. Каждый год в РФ около 1 000 детей рождаются в результате ВРТ [14]. В некоторых европейских странах до 5% от всей рождаемости составляют дети, рожденные с помощью ВРТ [58].

В законодательной базе РФ существуют нормативно-правовые документы, регламентирующие применение вспомогательных репродуктивных технологий, такие как статья 35 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан в Российской Федерации» и приказ №301 Минздрава РФ от 28 декабря 1993 г. «О применении методов искусственной инсеминации женщин спермой донора по медицинским показаниям и метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки для лечения женского бесплодия» [23]. Принятые законы гласят, что «каждая совершеннолетняя женщина детородного возраста имеет право на искусственное оплодотворение и имплантацию эмбриона. Согласно приказу Минздрава РФ от 26 февраля 2003 г. №67 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия», для минимизации неблагоприятного последствия на здоровье женщины и ребенка медицинскому центру рекомендуется переносить не более 3 эмбрионов в полость матки либо редуцировать, однако возможен перенос большего количества эмбрионов при предполагаемой сниженной вероятности имплантации. Родители при подписании информированного согласия предупреждены о том, что дети, рожденные в результате ЭКО, могут иметь отклонения в развитии [14, 15, 23].

Возникновение патологических состояний репродуктивной системы часто обусловлено хромосомными аномалиями, генными мутациями и наличием наследственной предрасположенности к заболеванию [17, 31, 33, 39]. Для раннего выявления хромосомной патологии и предупреждения рождения детей с генетическими заболеваниями (путем профилактики переноса в полости матки эмбриона с обнаруженной хромосомной патологией) необходимо проведение предимплантационной генетической диагностики (ПГД), что, однако, проводится не во всех центрах репродукции РФ [13–15, 21]. При ПГД применяются две технологии: метод полимеразной цепной реакции и гибридизация *in situ* (метод PISH). Последний позволяет использовать небольшое количество биологического материала для хромосомного анализа на всех стадиях клеточного цикла, в т. ч. в интерфазе. Клинические исходы комбинирования экстракорпорального оплодотворения и ПГД доказывают свою эффективность: ПГД повышает результативность программ ВРТ, снижает риск невынашивания беременности, существенно уменьшает

генетический риск, а в перспективе и число многоплодных беременностей [13–15, 17, 24].

По акушерским данным, эффективность процедуры ЭКО следует оценивать не по частоте наступления беременности, а по показателю «take home baby», т. е. по количеству выписанных домой живых детей [19]. С позиции педиатрии данный показатель должен рассматриваться в контексте оценки состояния здоровья этих детей.

Основываясь на систематическом обзоре современной иностранной и отечественной литературы, необходимо отметить, что данные о качестве здоровья детей, рожденных в результате ВРТ, варьируют, причем выводы подчас противоположные. Многие из существующих исследований не соответствуют требованиям доказательной медицины: не являются рандомизированными, контролируемыми, зачастую не имеют группы сравнения или носят описательный характер, что не позволяет трактовать большинство исследований как достоверные.

Оценивая реалии потенциального здоровья такой категории детей, необходимо рассматривать течение беременности, наступившей благодаря ВРТ, как основополагающий фактор, непосредственно оказывающий влияние на благополучие будущего ребенка. Пациентки, у которых беременность возникла в результате использования ВРТ, составляют особую группу, отличающуюся не только от беременных с нормальной репродуктивной функцией, но и от беременных с длительным бесплодием в анамнезе [2, 6, 8, 14, 19, 27, 41].

Учитывая ряд гипотез об увеличении риска аномалий у детей, рожденных при помощи ВРТ, при мужском бесплодии многими группами ученых проанализирована частота и структура врожденных пороков развития (ВПР) [14, 15, 33, 36, 52]. Romundstad L.B. et al. отметили небольшое увеличение частоты хромосомных aberrаций de novo, дефектов половых хромосом (1%), что авторы трактуют как следствие особенностей сперматозоидов бесплодных мужчин, а не техники ВРТ [13]. Частота больших аномалий развития находилась в границах нормальных значений для общей популяции по результатам многих исследований, но катанез детей не долгосрочный [33, 52, 55]. По сведениям российских ученых, большая часть детей, рожденных с аномалиями развития, имели «старых» первородящих матерей.

В работе американских исследователей аналогично отмечается несколько большая распространенность таких состояний, как синдром Дауна, раздвоенная губа, верхнее небо, и авторами объясняется это высоким средним возрастом женщин [58]. В основе данных состояний, вероятно, находится феномен старения гамет, что проявляется формированием аномальных эмбрионов, в т. ч. с хромосопатиями [18]. Вспомогательные репродуктивные технологии производятся во временном аспекте параллельно с эпигенетическим репрограммированием и потенциально могут оказывать негативное влияние на их протекание [31, 40]. Ряд сообщений свидетельствует о рождении детей с синдромами Видеманна – Беквита и Энгельмана после осуществления процедур ВРТ [39, 47]. Во всех случаях причиной развития заболеваний, по мнению ученых,

является нарушение статуса метилирования импринтированных генов на этапах дробления [31].

Исследования, проведенные в Ирландии и США, не выявили существенной разницы показателей врожденных пороков развития, но была отмечена многоплодная беременность как этиологический фактор перинатальных нарушений [46, 53, 55]. Другие научные работы, например из Чехии, демонстрируют достоверное повышение процента ВПР (13,3%), обращений за хирургической помощью и случаев госпитализации (69,6%), хотя клинически значимых отличий в соматическом здоровье детей, рожденных при ВРТ, и общей популяции детей в данной работе выявлено не было [33].

Достаточное количество исследований проведено нидерландскими учеными. В одной из работ отмечено увеличение осложнений беременности на 54,5%, задержка статико-моторного развития и снижение показателя IQ (англ. «Intelligence quotient» – показатель интеллекта) по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем, что авторы интерпретируют не преждевременным рождением детей, а различиями в состоянии здоровья их матерей. Однако израильские ученые не выявили различий в физическом и неврологическом статусе, а также в интеллектуальном развитии и в формировании речи, но были отмечены поведенческие нарушения и повышенный уровень тревоги, агрессии и депрессивных состояний, причем данные эмоциональные расстройства были более выражены у мужского пола и у детей, рожденных родителями в более старшем возрасте [50].

Другая группа ученых исследовала уровни артериального давления, которые оказались выше в интересующей группе (систолическое давление – 109 ± 11 , $p < 0,001$; диастолическое – 61 ± 7 , $p < 0,001$). Вместе с тем было отмечено превалирование концентрации глюкозы в крови в пубертатном периоде ($5,0 \pm 0,4$, $p = 0,005$) [28]. Исследователи данной работы полагают, что дальнейший кардиометаболический мониторинг позволит выявить факторы, влияющие на ранние этапы онтогенеза.

В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, с оценкой метаболического статуса были отмечены различия в преобладании ростовых показателей у детей, родившихся в результате применения репродуктивных технологий, над группой сравнения. Также было зафиксировано повышение инсулиноподобного фактора роста 1-го и 2-го типа: повышение липопротеидов высокой плотности, снижение триглицеридов и снижение общей фракции холестерина, что авторы интерпретируют генетическим изменением метилиции генов, ответственных за рост и метаболизм [47, 56].

Пилотное проспективное лонгитудинальное исследование детей в возрасте 3 и 5 лет, проводимое в Бельгии, не обнаружило значимых отличий в состоянии здоровья детей (44,1%), в частоте встречаемости врожденных пороков развития (11,3%), в обращении за хирургическими методами воздействия (18,6%) и проценте госпитализации (6,8%). Показатели интеллекта существенно не отличались (IQ в возрасте 3 лет – 97,0, к 7 годам достигал 103,3) [54]. Подобные данные были получены в исследо-

вании германских ученых, оценивающих интеллектуальное развитие детей в возрасте от 5 до 10 лет [51]. Тем не менее авторы аналогичных научных работ рекомендуют продолжение мультицентровых и лонгитудинальных исследований для получения достоверных результатов.

Изучение здоровья детей после ВРТ в Финляндии зафиксировало увеличение в 2 раза детской смертности, мертворождаемости – в 1,8 раза, повышение риска развития детского церебрального паралича (ДЦП) – в 2,92 раза, роста эпилепсии – на 33%, диабета – на 57%, отклонений в поведении – на 68% [55]. По данным другого метаанализа 2009 г. (19 462 ребенка), представлено отношение шансов развития ДЦП при преждевременных родах как 2,18 [34].

Результаты оценки состояния здоровья детей, рожденных при помощи использования вспомогательных технологий, отличаются между различными странами, частично из-за различий в уровнях навыка, но преимущественно из-за различий в методах ВРТ [15]. Ученые Норвегии опровергают данный факт и утверждают, что неблагоприятные исходы, такие как преждевременные роды, маловесные дети, перинатальная смертность, синдром задержки развития плода (СЗРН), являются последствиями факторов, приведших к бесплодию, а не факторов, связанных с проведением репродуктивной технологии [41].

Первая диссертация в РФ по качеству здоровья детей, рожденных после ВРТ, была защищена в 1993 г. Бахтияровой В.О., по данным которой 53,6% детей имели неврологические отклонения, задержку внутриутробного развития в 29,3% от общего числа исследованных детей, зачатых методом ВРТ, асфиксию при рождении в 89,4% случаев [37]. Последующие работы отечественных ученых отметили высокую неонатальную смертность (11,1%), развитие преждевременных родов (в 31,3%) [13–15]. Дети были рождены в доношенном сроке в 86% родов, недоношенные дети – в 14%, при этом имели низкий вес при рождении в 13,2%. ЭНМТ – 18%. Врожденные пороки развития были диагностированы в 10,1%, СЗРП – 28,3%. Негрубая и нестойкая неврологическая симптоматика носила транзиторный характер постгипоксического и дисциркуляторного генеза. Однако в 16% имели место тяжелые и стойкие неврологические расстройства, 3,5% детей к концу первого года жизни сформировали ДЦП [15]. В работе был изучен также гормональный спектр, и отмечено снижение показателей кортизола и АКТТ, что, возможно, по мнению авторов, является следствием супрессивного влияния гормональной терапии, проводимой во время беременности. Оценивался иммунный статус путем определения содержания иммуноглобулинов и анализа субпопуляционного состава лимфоцитов, где было диагностировано повышение пролиферации лимфоцитов, снижение индекса отношения иммунорегуляторных популяций, увеличение содержания Т-лимфоцитов, выявлены IgM (специфические иммуноглобулины к цитомегаловирусной инфекции и к токсоплазмозу). Психосоциальное развитие детей только в 20% случаев соответствует возрастным нормативам. Показатели ВПР, такие как большие и малые аномалии развития, превышают популяционные. По данным другой работы, общая частота

пороков развития у детей, родившихся после ВРТ, составила 7,1%, что не превышает среднестатистические данные [6]. Проспективное наблюдение младенцев первого года жизни показало, что большинство детей развиваются в соответствии с возрастом, но часть из них состоит на учете у невропатолога в течение периода раннего возраста. При анкетировании родителей выявлено, что все дети ЭКО имели легкие формы энуреза [20].

Новорожденные в критическом состоянии в неонатальном периоде получают стандартную синдромальную терапию в соответствии с протоколами лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). В этиологии критических состояний не всегда принимаются во внимание ВРТ и факторы, приведшие к их использованию. Исходы критических состояний и катамнез данной группы детей с полноценным учетом анамнеза не представлены в доступной литературе.

Как следует из работы Молчановой Е.В., применение вспомогательных продуктивных технологий является фактором риска по возникновению офтальмологических нарушений у новорожденных детей [29].

С 2011 г. правовое обеспечение применения ВРТ в России происходит на основе федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации (с изменениями и дополнениями)», который предусматривает не только общегосударственные, но и территориальные гарантии бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [29]. В 2012 г. был издан приказ Министерства здравоохранения РФ №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаний и ограничений по их применению» [22], который вступил в силу в 2013 г. и формализовал не только порядок проведения программ ВРТ, но и противопоказания к ним. Сюда вошли некоторые инфекционные и паразитарные заболевания, в частности активная форма туберкулеза, ВИЧ в первичных, прогрессивных вторичных и терминальных стадиях, сифилис, злокачественные новообразования, некоторые заболевания крови и кроветворных органов, отдельные формы сахарного диабета и психических расстройств, некоторые заболевания нервной системы и системы кровообращения, печеночная и почечная недостаточность, тяжелые артриты, некоторые врожденные аномалии и ряд других, однако по абсолютному большинству противопоказаний допускалось повторное обращение после проведения соответствующего лечения.

Приказ также вводил единые формы медицинской отчетности по всем процедурам, входящим в программы ВРТ, что позволило проводить сравнительный анализ результатов.

Таким образом, по данным обзора литературы, становится очевидным актуальность изучения факторов риска и подходов к оценке состояния здоровья детей, рожденных с помощью применения вспомогательных репродуктивных технологий. Большинство отечественных и зарубежных исследований носят эмпирический характер. Данные же работ, соответствующих критериям доказательной медицины, варьируют, причем выводы во многом

противоположные. Для достижения максимальной эффективности необходимо создание обобщенной базы данных, регистра детей, рожденных при помощи методов ВРТ, что будет служить предпосылкой создания системы комплексного мониторинга и динамического наблюдения за этой группой детей с привлечением врачей различных специальностей на всех этапах оказания высококвалифицированной медицинской помощи.

Большой интерес представляет изучение состояния костного метаболизма у детей раннего возраста, рожденных с помощью ЭКО, — подобных исследований в доступной литературе не найдено.

Костная система новорожденных детей характеризуется рядом особенностей: наличием большого количества хрящевой ткани, ретикулярным строением костей, богатой сосудистой сетью в областях шейки кости и значительной толщиной надкостницы. В первые месяцы и годы жизни, наряду с развитием скелета, происходит многократная перестройка структуры костной ткани, отражающая ее филогенез. Интенсивный рост с одновременным ремоделированием создает для костной ткани совершенно особое положение, при котором она является особо чувствительной к неблагоприятным воздействиям внешней среды, а именно к нарушениям питания, двигательного режима ребенка, состоянию мышечного тонуса и др. У недоношенных новорожденных детей напряженные процессы регуляции фосфорно-кальциевого обмена осуществляются на фоне гестационной незрелости органов и общих патологических реакций (гипоксия, ацидоз), развивающихся в постнатальном периоде.

В современных условиях ремоделирование костной ткани осуществляется посредством количественного анализа ряда биологически активных соединений — регуляторов метаболизма костной ткани в сыворотке крови: уровней кальцитропных гормонов (паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КТ)), метаболитов витамина D (кальцидиол, кальцитриол), наряду с определением содержания витамин-D-связывающего белка (VDBP — vitamin D binding protein) и обязательным учетом динамики содержания таких биомаркеров, как щелочная фосфатаза (ЩФ), С-концевые телопептиды коллагена I типа. Однако диагностическая и прогностическая значимость большинства указанных биомаркеров остеогенеза определялась до последнего времени только у взрослых пациентов и детей старшего возраста.

В связи с этим очевидно, что ранняя диагностика нарушений костного метаболизма у детей раннего возраста с врожденной и приобретенной патологией костной системы, включающая определение маркеров остеогенеза, а также внедрение эффективных мероприятий по их профилактике являются одной из важных задач педиатрии [10–12].

Одним из маркеров костного метаболизма является витамин D. Знания о роли витамина D за последние десятилетия существенно расширились. Результаты многочисленных исследований во всем мире показали, что роль витамина D в организме человека гораздо шире, чем это представлялось раньше. В настоящее время витамин D рас-

сматривается как стероидный гормон, выполняющий не только хорошо известные «классические» функции регуляции костного метаболизма и фосфорно-кальциевого гомеостаза, но и целый ряд «неклассических» биологических эффектов [5, 42]. Стало известно, что витамин-D-эндокринная система, определяемая по присутствию специфических рецепторов к витамину D (VDR), функционирует почти во всех тканях и клетках организма [43]. По современным представлениям недостаточность витамина D является одним из пусковых факторов развития рахита, остеопороза, миофасциальных дисфункций, артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, ИБС, сахарного диабета, системной красной волчанки, рака молочной железы, предстательной железы, кишечника [60, 61].

По результатам исследования «РОДНИЧОК», охватившего разные регионы Российской Федерации и включившего 1230 детей раннего возраста, в 66% случаев были зарегистрированы недостаточность или дефицит витамина D [7].

В то же время Американская академия педиатрии считает, что здоровым детям, получающим сбалансированный рацион, не требуется дополнительного введения витамина D свыше рекомендуемого (400 МЕ/сут для детей младше одного года жизни и 600 МЕ/сут для детей старше одного года жизни) [62].

В течение многих лет считали, что дефицит витамина D в организме человека имеет место тогда, когда его концентрация в крови менее 8 нг/мл. Тем не менее в 1997 г. М.С. Шарпу и соавт. оценили соотношение между количеством 25(OH)D и уровнем ПТГ, определив, что только при концентрации 25(OH)D от 30 до 40 нг/мл достигается положительный баланс данных биологически активных веществ в организме [35, 45]. Авторы сделали вывод, что оптимальное содержание витамина D существенно выше, чем первоначально предполагалось. Это привело к рождению нового термина «недостаточность витамина D» для описания статуса витамина D у людей, в сыворотке крови которых концентрация витамина выше, чем «дефицитная», но ниже, чем оптимальная [44]. По данным проведенных исследований установлено, что содержание в сыворотке крови ПТГ начинает увеличиваться при концентрациях 25(OH)D менее 29,8 нг/мл [45].

А.О. Malabanan и соавт. [15] провели исследование с участием здоровых взрослых людей, у которых уровень 25(OH)D находился в пределах от 11 до 25 нг/мл. Добровольцы принимали по 50 000 МЕ витамина D один раз в неделю в течение 8 недель. В конце 8-й недели от начала приема было отмечено, что уровень 25(OH)D увеличился в среднем более чем на 100%. Анализ динамики уровня ПТГ показал снижение данного гормона на 55% у людей с исходным уровнем 25(OH)D, находящимся между 11–15 нг/мл, и на 35% у тех, чей уровень 25(OH)D соответствовал 16–19 нг/мл. У тех обследуемых, которые имели уровень 25(OH)D более 20 нг/мл, не было отмечено существенного изменения уровня ПТГ [15]. Таким образом, на основе провокационного тестирования было установлено, что низкий статус витамина D должен диагностироваться при уровне 25(OH)D ниже 20 нг/мл [15].

В настоящее время считается, что состояние костной ткани – это показатель, отражающий качество общего развития детей, их функциональный статус, а также уровень общего здоровья. Несвоевременная диагностика метаболических нарушений кости приводит к формированию необратимых изменений со стороны скелета [43]. Остеопороз – системное метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением плотности костной массы и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящими к повышению ломкости костей и риска переломов. Если раньше остеопороз рассматривался как болезнь исключительно пожилых людей, обусловленная возрастной потерей костной массы, то в настоящее время доказано, что истоки заболевания лежат в детском возрасте, в период интенсивного увеличения костной массы. Индивидуальная программа роста состоит в достижении генетически запрограммированных не только линейных размеров, но и минеральной плотности костной ткани. Наряду с этим, существует множество эндогенных и экзогенных факторов, способных вызвать у детей отклонения от генетической программы развития, в т. ч. костной ткани, как до, так и после рождения. В связи с тем, что проблема остеопороза в педиатрической практике стала активно изучаться только в последние годы, до настоящего времени нет точных данных по эпидемиологии заболевания среди детского населения. Имеются единичные исследования о вкладе генов в развитие первичного остеопороза. Для получения более четкого представления о причинах возникновения нарушения минеральной плотности костной ткани и разработки максимально эффективной профилактики заболевания необходимо накопление информации и об ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с показателями минеральной плотности костной ткани, а также о состоянии костного ремоделирования при остеопении у детей и в группах риска.

Полиморфные генотипы гена VDR, с одной стороны, играют важную роль в минерализации кости и метаболизме костной ткани. Доказано, что кинетика кальция и темпы накопления минерала в кости в пубертатный период связаны с полиморфными вариантами гена VDR [32]. Частота гиперкальциурии была выше у носителей аллеля t и генотипа tt TaqI VDR [57].

При этом роль полиморфизма гена VDR в процессах метаболизма костной ткани остается неоднозначной. Из четырех полиморфизмов (BsmI, FokI, ApaI и TaqI) гена VDR,

исследованных у 395 детей из Польши в возрасте 6–18 лет, только «а»-аллель ApaI VDR был ассоциирован с более высокими показателями костной минеральной плотности и содержания минерала в кости, причем только в группе детей, у которых показатель костной минеральной плотности (BMD-Zscore) находился в промежутке от -1,1 до -2,0 SD [48].

В исследовании, выполненном в Нидерландах, изучалась роль BsmI-, ApaI-, TaqI-полиморфных генотипов гена VDR в костном метаболизме у 148 детей и молодых взрослых на протяжении 4-летнего периода. Не было выявлено роли каждого полиморфизма по отдельности, но комбинированный гаплотип bAT, содержащий аллель T TaqI-VDR, оказывал влияние на линейный рост и размеры позвонков. В свою очередь, увеличение числа аллелей риска в гаплотипе было ассоциировано с задержкой линейного роста ($p = 0,006$) и размера позвонков ($p = 0,001$) [59].

В датском исследовании, включавшем 223 девочки в возрасте 11–12 лет, не было выявлено влияния FokI и TaqI VDR-полиморфизмов на минерализацию кости и ее метаболизм. Только ff-генотип был ассоциирован с большим линейным ростом, роль TaqI-полиморфных генотипов в этом исследовании осталась невыясненной [60]. В близнецовых исследованиях Австралии ($n = 3906$) и Нидерландов ($n = 1689$) не было выявлено влияния BsmI-, FokI-, TaqI- и (-1521) VDR-полиморфных генотипов на линейный рост [49].

При оценке состояния костной ткани все больше внимания уделяется маркеру остеорезорбции – С-концевым тепепептидам плазмы крови. Использование этого показателя при оценке состояния остеогенеза в младшем возрасте имеет возрастные ограничения. Концентрация С-концевых тепепептидов в плазме крови тесно связана с процессами линейного роста детей. Ускорение темпов роста детей сопровождается усилением процессов перестройки костной ткани и повышением уровня С-концевых тепепептидов в плазме крови. Снижение концентрации С-концевых тепепептидов ассоциируется с задержкой физического развития, нарушениями костного метаболизма после перинатального поражения, перенесенного рахита [30].

Исследование здоровья и костного метаболизма у детей раннего возраста, рожденных методом ЭКО, остается не до конца изученным направлением педиатрии и представляет научный интерес для практического здравоохранения.



Получили/Received 04.09.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2007:5-19. [Adamyany L.V., Sukhikh G.T. State and prospects of reproductive health of the Russian population. Modern technologies in diagnostics and treatment of gynecological diseases. M., 2007:5-19.] (In Russ).
- Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза [Текст]: автореф. дис... д-ра. мед. наук: 14.00. М., 2007. 48 с. [Baimuradova S.M. Pathogenesis, principles of diagnosis, prevention and treatment of fetal loss syndrome caused by acquired and genetic defects of hemostasis [Text]: extended abstract of Dr. of Sci. (Med) dissertation: 14.00. M., 2007. 48 p.] (In Russ).
- Баранов А.А., Альбицкий А.Ю., Иванова А.А., Терлецкая Р.Н., Косова С.А. Тенденции заболеваемости и состояния здоровья детского населения Российской Федерации. *Рос. педиатрический журнал*. 2012;6:4-6. [Baranov A.A., Albitsky A.Yu., Ivanova A.A., Terletskaia R.N., Kosova S.A. Trends in morbidity and health status of the Russian Federation's children. *Ros. pediatric journal [Ros. pediatricheskii zhurnal]*. 2012;6:4-6.] (In Russ).
- Баранов А.А. Справка о состоянии здоровья детей, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, в т. ч. ЭКО. 2012. (URL:http://www.pediatr-russia.ru/node/124. [Baranov A.A. Reference on the state of health of children born as a result of the use of assisted reproductive technologies, including IVF. 2012. (URL:http://www.pediatr-russia.ru/node/124.) (In Russ).

5. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ТОРУС Пресс, 2015. 464 с. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D – paradigm shift. Under the editorship of acad. RAS E.I. Guseva, Prof. I.N. Zakharova. M.: Torus Press, 2015. 464 p.] (In Russ).
6. Енгибарян Д.А., Котова Ю.С., Константинова О.Д. Течение и исход беременности после ЭКО. Материалы первого регионального научного форума «Мать и дитя». Казань, 2007. 436 с. [Engibaryan D.A., Kotova Yu. S., Konstantinova O.D. Course and outcome of pregnancy after IVF. Materials of the first regional scientific forum «Mother and Child». Kazan, 2007. 436 p.] (In Russ).
7. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(1):62-67. [Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E. et al. Results of the «Rodnichok» multicenter study of vitamin D deficiency in young children in Russia. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky [Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo]*. 2015;94(1):62-67.] (In Russ).
8. Идрисова М.Я. Клиническое значение диагностики и коррекции нарушений в системе гемостаза при ведении беременности, родов и послеродового/послеоперационного периода у женщин старше 35 лет [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01. М., 2007. 48 с. [Idrisova M.Ya. Clinical significance of diagnostics and correction of hemostasis disorders in pregnancy, childbirth and postpartum/postoperative period in women over 35 years old [Text]: extended abstract of Cand. Sci. dissertation: 14.00.01. M., 2007. 48 p.] (In Russ).
9. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурьгина О.В. ВРТ в России 2013 г. Регистр 2013 г. Регистр ВРТ. 19 ежегодный ретроспективный отчет. СПб., 2015. 44с. [Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. ART in Russia 2013. Register 2013. Register of ART. 19 Annual retrospective report. St. Petersburg, 2015. 44 p.] (In Russ).
10. Крохина К.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Беляева И.А. Динамика маркеров остеогенеза у новорожденных детей в норме и при патологии. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011;3(4):28-32. [Krokhina K.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Belyaeva I.A. Dynamics of osteogenesis markers in newborn children in normal and pathological conditions. *Diagnostic issues in pediatrics [Voprosy diagnostiki v pediatrii]*. 2011;3(4):28-32.] (In Russ).
11. Крохина К.Н., Беляева И.А., Кучеренко А.Г. Изменения маркеров остеогенеза у новорожденных с патологией костно-мышечной системы. Материалы XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2010. 346 с. [Krokhina K.N., Belyaeva I.A., Kucherenko A.G. Changes in osteogenesis markers in newborns with musculoskeletal system pathology. Materials of the XIV Congress of Pediatricians of Russia with international participation «Actual problems of pediatrics». M., 2010. 346 p.] (In Russ).
12. Крохина К.Н., Смирнов И.Е., Беляева И.А. Особенности формирования костной ткани у новорожденных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010;5:36-41. [Krokhina K.N., Smirnov I.E., Belyaeva I.A. Peculiarities of bone tissue formation in newborn children. *Russian Pediatric Journal [Rossijskiy pediatricheskiy zhurnal]*. 2010;5:36-41.] (In Russ).
13. Кулаков В.И., Кузьмичев Л.Н., Мосесова Ю.Е. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит: современное состояние. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 344 с. [Kulakov V.I., Kuzmichev L.N., Mosesova Yu.E. Intracytoplasmic sperm injection into oocyte: modern state. M.: LLC «Medical Information Agency», 2007. 344 p.] (In Russ).
14. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Состояние здоровья новорожденных, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий. Новорожденные высокого риска. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006:331-402. [Kulakov V.I., Barashnev Yu. I. The state of health of newborns born as a result of the use of assisted reproductive technologies. Newborn babies at high risk. M.: GEOTAR-Media, 2006:331-402.] (In Russ).
15. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей. М.: «Медицинское информационное агентство», 2004. 782 с. [Kulakov V.I., Leonov B.V. In Vitro Fertilization and its new directions in the treatment of female and male infertility (theoretical and practical approaches): Manual for physicians. M.: «Medical News Agency», 2004. 782 p.] (In Russ).
16. Макацария Н.А., Панфилова О.Ю., Бабаниязова З.Х. Тромбофилия у женщин с бесплодием и неудачами ЭКО. Материалы конференции «Современные технологии в акушерстве и гинекологии – 2006». М., 2006. 455 с. [Makatsarya N.A., Panfilova O.Y., Babaniyazova Z.H. Trombophilia in women with infertility and IVF failures. Materials of the conference «Modern technologies in obstetrics and gynecology - 2006». M., 2006. 455 p.] (In Russ).
17. Ворсанова С.Г., Берешева А.К., Казанцева Л.З. и др. Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции. *Проблемы репродукции*. 1998;4:41-46. [Vorsanova S.G., Beresheva A.K., Kazantseva L.Z., et al. Molecular cytogenetic diagnostics of chromosomal anomalies in married couples with reproductive dysfunction. *Reproduction problems [Problemy reprodukcii]*. 1998;4:41-46.] (In Russ).
18. Никитин А.И. Старение гамет и врожденная патология. Материалы XV международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Чебоксары, 2005. 19 с. [Nikitin A.I. Gamet aging and congenital pathology. Materials of the XV International Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow». Cheboksary, 2005. 19 p.] (In Russ).
19. Новицкая Н.А. Течение беременности и перинатальные исходы после экстракорпорального оплодотворения [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. М., 2008. 24 с. [Novitskaya N.A. The course of pregnancy and perinatal outcomes after in vitro fertilization [Text]: extended abstract of Cand. Sci. dissertation: 14.00.01. M., 2008. 24 p.] (In Russ).
20. Прохорова В.С., Павлова Н.Г., Алексеева К.Е. и др. Перинатальные исходы при многоплодии. Материалы первого регионального научного форума «Мать и дитя». Казань, 2007. 436 с. [Prokhorova V.S., Pavlova N.G., Alekseeva K.E., et al. Perinatal outcomes in multifertility. Materials of the first regional scientific forum «Mother and Child». Kazan, 2007. 436 p.] (In Russ).
21. Маркова Е.В., Артюхова В.Г., Светлаков А.В. и др. Преимплантационная генетическая диагностика: современные аспекты. Материалы XV международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Чебоксары, 2005. С. 34. [Markova E.V., Artyukhova V.G., Svetlakov A.V., et al. Preimplantation genetic diagnosis: modern aspects. Materials of the XV International Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow». Cheboksary, 2005. P. 34.] (In Russ).
22. Приказ МЗ РФ №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаний и ограничений по их применению». СПС «КонсультантПлюс». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №107n dated August 30, 2012. «On the procedure of using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use». SPS «ConsultantPlus.»] (In Russ).
23. Приказ Минздрава РФ от 26 февраля 2003 г. №67 «О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в терапии женского и мужского бесплодия». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №67 dated February 26, 2003, «On the application of assisted reproductive technologies (ART) in the treatment of female and male infertility.»] (In Russ).
24. Кодылева Т.А., Краснова О.В., Власов Д.Н. и др. Результативность программ ЭКО/ИКСИ в зависимости от количества переносимых эмбрионов. Материалы XV международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Чебоксары, 2005. [Kodyleva T.A., Krasnova O.V., Vlasov D.N., et al. Effectiveness of IVF/ICSI programs depending on the number of embryos carried. Materials of the XV International Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow». Cheboksary, 2005.] (In Russ).
25. Справка о состоянии здоровья детей, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий. Союз педиатров России. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/pediatr/diagnos/article_10.html. [Health certificate for children born as a result of the use of assisted reproductive technology. Union of Pediatricians of Russia. Access mode: http://www.pediatr-russia.ru/pediatr/diagnos/article_10.html.] (In Russ).
26. Страсти вокруг ЭКО: эксперты спорят о здоровье детей, зачатых в пробирке. Режим доступа: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/05/07/635eko/>. [Passions around IVF: experts argue about the health of children conceived in vitro. Access mode: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/05/07/635eko/>.] (In Russ).
27. Аржанова О.Н., Корсак В.С., Орлова О.О. и др. Течение и исход беременности у женщин с бесплодием в анамнезе. *Проблемы репродукции*. 1999;3:54-58. [Arzhanova O.N., Korsak V.C., Orlova O.O., et al. Course and outcome of pregnancy in women with infertility in history. *Reproduction problems*. 1999;3:54-58.] (In Russ).
28. Федеральный закон от 29 ноября 2010 г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). СПС «КонсультантПлюс». [Federal Law No. 326-FL dated 29 November 2010 «On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation» (modified and supplemented). SPS «ConsultantPlus.»] (In Russ).
29. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Гл. 10. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ст.81. Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. СПС «КонсультантПлюс». [Federal Law No. 323-FL dated 21 November 2011 «On the

- Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation». Chapter 10. Program of state guarantees of free medical care to citizens. Art. 81. Territorial program of state guarantees of free provision of medical care to citizens. SPS «ConsultantPlus».] (In Russ).
30. Цветная И.Н., Ершова Н.П. Возрастные особенности концентрации С-концевых телопептидов в плазме крови у детей 1–6 лет. *Поликлиника*. 2006;1:52. [Tsvetnaya I.N., Ershova N.P. Age peculiarities of concentration of C-terminal telopeptides in blood plasma in children of 1-6 years old. *Polyclinic*. 2006;1:52.] (In Russ).
 31. Лебедев И.Н., Толмачева Е.Н., Саженова Е.А. и др. Эпигенетические факторы риска вспомогательных репродуктивных технологий. Материалы XV международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Чебоксары, 2005:38-39. [Lebedev I.N., Tolmacheva E.N., Sazhenova E.A., et al. Epigenetic risk factors for assisted reproductive technologies. Materials of the XV International Conference «Reproductive Technologies Today and Tomorrow». Cheboksary, 2005:38-39.] (In Russ).
 32. Abrams S.A., Griffin I.J., Hawthorne K.M., et al. Vitamin D receptor FokI polymorphisms affect calcium absorption, kinetics, and bone mineralization rates during puberty. *J Bone Miner Res*. 2005; 0:945-953. doi: 10.1359/JBMR.050114.
 33. Snajderov M., Zemkov D., Mardesi T. et al. Birth defects, medical outcome and somatic development in children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Ceska Gynekol*. 2008 Jan;73(1):22-9.
 34. Hvidtjmm D., Schieve L., Schendel D. et al. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception. A systematic review and metaanalysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(1):72-83.
 35. Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S., Meunier P.J. Prevalence of vitamin D insufficiency in mm adult normal population. *Osteoporosis International*. 1997;7:439-443.
 36. Knoester M., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P. et al. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):289-96.
 37. Colpin H. Adolescents conceived by IVF: parenting and psychosocial adjustment/ H. Colpin, G. Bossaert. *Hum Reprod*. 2008 Aug 27;17(4):186-25.
 38. Cusack S., Molgaard C., Michaelsen K.F., et al. Vita min D and estrogen receptor- α genotype and indices of bone mass and bone turnover in Danish girls. *J Bone Miner Metab*. 2006;24:329-336. doi: 10.1007/s0077 4-006-0691-2.
 39. DeBaun M.R., Niemitz E.L., Feinberg A.P. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wi- edemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003;72:156-160.
 40. Maher R.E., Afnan M., Barratt C.L. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Human Reproduction*. 2003 December;18(12):2508-2511.
 41. Romundstad L.B., Romundstad P.R., Sunde A. et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008 Aug 30;372(9640):737-43.
 42. Holick M.F. et al. Evaluation, Treatment and Prevention of vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-1930.
 43. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J. Med. Nutr. Nutraceut*. 2012;1:17-26.
 44. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation; arid clinical application. *Ann. Epidemiol*. 2009;19(2):73-78.
 45. Holick M.F. Variations in 25-hydroxy vitamin D assay results. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;90(5):210.
 46. Hourvitz A., Pri-Paz S., Dor J. Neonatal and obstetric outcome of pregnancies conceived by ICSI or IVF. *Reprod Biomed Online*. 2005 Oct;11(4):469-75.
 47. Miles H.L., Hofman P.L., Peek J. et al. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3441-3445.
 48. Jakubowska-Pietkiewicz E., Mtnynarski W., Klich I., et al. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol Biol Rep*. 2012 Mar 16; doi: 10.1007/s11033-012-1444-z.
 49. Macgregor S., Hottenga J.J., Lind P.A., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms have negligible effect on human height. *Twin Res Hum Gen*. 2008;11:488-494. doi: 10.1375/twin.11.5.488.
 50. Levy-Shiff R., Vakil E., Dimitrovsky L. et al. Medical, cognitive, emotional, and behavioral outcomes in school-age children conceived by in-vitro fertilization. *J Clin Child Psychol*. 1998 Oct;27(3):320-329.
 51. Izat Y., Gagsteiger R., Mindermann I. et al. Mental health of 5-and 10-year old IVF-and ICSI-children. 2nd Congress of the European Academy of Pediatrics, Nice, France, 2008.
 52. Knoester M., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P. et al. Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons. *Fertil Steril*. 2008 May;89(5):1133-46.
 53. Boulet S.L., Schieve L.A., Nannini A. et al. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Hum Reprod*. 2008 Aug;23(8):1941-1948.
 54. Place I., Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by ICSI compared with children NC and by IVF/1. *Fertil Steril*. 2003 Dec;80(6):1388-1397.
 55. Reija K. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2006;111(18):1819-1827.
 56. Kai C.M., Main K.M., Andersen A.N. et al. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4352-60.
 57. Seyhan S., Yavascaoglu I., Kilicarslan H., et al. Association of vitamin D receptor gene Tag I polymorphism with recurrent urolithiasis in children. *Int J Urol*. 2007;14:1060-1062. doi: 10.1111/j. 1442-2042.2007.01899.x.
 58. Vayena E., Rowe P., Griffin P.D. Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva, World Health Organization, 2002.
 59. van der Sluis I.M., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Krenning E.P., et al. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts height and bone size, rather than bone density in children and young adults. *Calcif Tissue Int*. 2003;73:332-338. doi: 10.1007/s002 2 3-002-2130-232.
 60. Baeke F., Takiishi T., Korf H. et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin. Pharmacol*. 2010;10(issue 4):482-496.
 61. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D-effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):R111-148.
 62. Walker G.E., Ricotti R., Rocco M., et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One*. 2014;9(1):e83685. doi:10.1371/journal.pone.0083685.