

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.76-85>

УДК: 618.177-089.888.11, 616-007-053.1

Врожденные пороки развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане: проспективное когортное исследование

**С.Х. Ильмуратова¹, В.Н. Локшин², Л.Н. Манжуова³, Ж.Ж. Нургалиева⁴,
Ф.А. Кусаинова⁴, А.А. Базарбаева³, В.А. Нехорошева⁵, А.Т. Абшекенова², К.М. Каримова³,
Ж.М. Тасанова⁶, А.М. Бабашева⁴**

¹ТОО «Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»», Алматы, Республика Казахстан;

²ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»», Алматы, Республика Казахстан;

³АО «Национальный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;

⁴НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

⁵ТОО «Институт репродуктивной медицины», Алматы, Республика Казахстан;

⁶НУО «Казахстанско-Российский Медицинский Университет», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Растущая популярность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) вызвала необходимость проведения исследований в области здоровья и развития детей, зачатых при помощи этих технологий. Одним из важных аспектов исследований является изучение частоты врожденных пороков развития (ВПР) у детей, рожденных с помощью ВРТ.

Цель исследования – оценить риски увеличения частоты врожденных пороков развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы: Проведено проспективное когортное исследование в рамках НТП ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате ВРТ, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей». В исследование были включены 252 ребенка в возрасте до 5 лет, из них 120 детей были зачаты с помощью ВРТ. В обеих группах был собран анамнез и была проведена консультация педиатра. Для сравнения результатов с контрольной группой, а также анализа факторов риска со стороны матери использовали скорректированное ОШ.

Результаты: Частота ВПР была статистически значимо ниже в основной группе ($p=0,026$). Шансы рождения детей с ВПР при использовании ВРТ, были в 2,7 раз ниже, чем у детей, зачатых спонтанно (95% ДИ: 0,15-0,91). Любопытно, что шансы рождения детей с ВПР системы кровообращения при использовании ВРТ, были в 2,06 раза выше, чем у детей, зачатых естественным путем (95% ДИ: 0,98-4,29), но без статистической значимости ($p=0,052$). При анализе факторов риска развития ВПР системы кровообращения у потомства ВРТ было обнаружено, что многоплодие, желчнокаменная болезнь, внематочные беременности и ВРТ в анамнезе матери повышали риски развития ВПР системы кровообращения, в то время как применение ИКСИ и прием прогестерона во время беременности снижали этот риск.

Заключение: Учитывая, что во всем мире после ВРТ родилось уже более 10 миллионов детей, возможность снижения рисков ВПР, благодаря современным технологиям, обнадеживает. Исследование когорты детей в Казахстане поможет увеличить выборку и расширить применимость выводов к другим этническим группам, что сделает вклад в анализ данных на мировом уровне.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение, здоровье потомства, врожденные пороки развития (ВПР), врожденные пороки развития системы кровообращения.

Для цитирования: Ильмуратова С., Локшин В., Манжуова Л., Нургалиева Ж., Кусаинова Ф., Базарбаева А., Нехорошева В., Абшекенова А., Каримова К., Тасанова Ж., Бабашева, А. Врожденные пороки развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане: проспективное когортное исследование // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 88-98. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.76-85>

Congenital malformations in children conceived BY assisted reproductive technologies in Kazakhstan: A prospective cohort study

**S. Ilmuratova¹, V. Lokshin², L. Manzhuova³, Z. Nurgalieva⁴, F. Kussainova⁵, A. Bazarbaeva³,
V. Nekhorosheva⁵, A. Abshekenova², K. Karimova³, Z. Tasanova⁶, A. Babasheva⁴**

¹ Kazakhstan Medical University «KSPH» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

² International Clinical Center for Reproduction «PERSONA» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³ «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴ «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁵ «Institute of Reproductive Medicine» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁶ «Kazakhstan-Russian Medical University» NUO, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: The growing popularity of assisted reproductive technologies (ART) has necessitated research in the field of health and development of children conceived using these technologies. One important aspect of such research is the study of the frequency of congenital malformations in ART children.

The study aimed to assess the risks of increasing congenital malformations in children conceived by ART.

Methods: A prospective cohort study was conducted as part of the Scientific Project IPH AP14872103, «Somatic and psychosocial status of children after ART determination with the development of prediction model and principles of child management.» The study included 252 children under 5 years, of whom 120 were conceived through ART. Both groups had their medical history collected, and the children were examined and consulted with a pediatrician. We used adjusted odds ratios (OR) to compare the results with the control group and analyze maternal risk factors.

Results: The frequency of congenital malformations was statistically significantly lower in the study group ($p=0.026$). The odds of giving birth to children with congenital malformations using ART were 2.7 times lower than naturally conceived (NC) children (95% CI: 0.15-0.91). Interestingly, the odds of giving birth to children with cardiovascular abnormalities were 2.06 times higher when using ART compared to NC (95% CI: 0.98-4.29). However, these findings were not statistically significant ($p=0.052$). Analysis of risk factors for congenital heart disease in ART offspring revealed that factors such as multiple pregnancies, cholelithiasis, ectopic pregnancies, and a history of using ART increased the risks of congenital cardiac anomalies. In contrast, the use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and progesterone supplementation during pregnancy reduced this risk.

Conclusion: Considering that more than 10 million children have already been born worldwide through ART, the possibility of reducing the risks of congenital malformations through modern technologies is promising. Furthermore, the cohort study of children in Kazakhstan will help increase the sample size and extend the applicability of the findings to other ethnic groups, thereby contributing to the analysis of data at a global level.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), offspring health, congenital malformations, congenital cardiovascular malformations.

How to cite: Ilmuratova S, Lokshin V, Manzhuova L, Nurgalieva Zh, Kussainova F, Bazarbaeva A, Nekhorosheva V, Abshekenova A, Karimova K, Tasanova Zh, Babasheva A. Congenital malformations in children conceived by assisted reproductive technologies in Kazakhstan: A prospective cohort study. *Reprod Med.* 2023;(4):88-98. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.76-85>

Қазақстанда көмекші репродуктивті технологиялардың көмегімен дүниеге келген балалардың туа біткен ақаулары: перспективалық когорттық зерттеу

С.Х. Ильмуратова¹, В.Н. Локшин², Л.Н. Манжуова³, Ж.Ж. Нургалиева⁴,
Ф.А. Құсайынова⁴, А.А. Базарбаева³, В.А. Нехорошева⁵, А.Т. Абшекенова²,
Қ.М. Кәрімова³, Ж.М. Тасанова⁶, А.М. Бабашева⁴

¹ «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

² «PERSONA» халықаралық клиникалық репродуктология орталығы ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³ «Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁵ «Репродуктивті медицина институты клиника» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁶ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Алматы, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: көмекші репродуктивті технологиялардың (КРТ) танымалдылығының артуы осы технологиялардың көмегімен дүниеге келген балалардың денсаулығы мен дамуы туралы зерттеулер жүргізу қажеттілігін тудырды. Зерттеудің маңызды аспектілерінің бірі-КРТ көмегімен туылған нәрестелердегі туа біткен ақаулардың (ТБА) жиілігін зерттеу.

Зерттеудің мақсаты – көмекші репродуктивтік технологиялар арқылы жасалған балаларда туған даму порталарының жағдайын бағалау ризиктерін бағалау.

Материалдар мен әдістер: AP14872103 ЖРМ ғылыми-техникалық бағдарламасы шеңберінде "Балаларды басқарудың болжамды моделі мен қағидаттарын әзірлей отырып, КРТ нәтижесінде туылған балалардың соматикалық және психоэмоционалдық мәртебесін айқындау" перспективалық когорттық зерттеу жүргізілді. Зерттеуге 5 жасқа дейінгі 252 бала енгізілді, олардың 120-сы КРТ көмегімен жүкті болды. Екі топта да анамнез жиналды және педиатр кеңесі берілді. Нәтижелерді бақылау тобымен салыстыру, сондай-ақ ананың қауіп факторларын талдау үшін біз түзетілген коэффициентті (ТК) қолдандық.

Нәтижелер: ТБА жиілігі негізгі топта статистикалық тұрғыдан айтарлықтай төмен болды ($p=0,026$). КРТ қолданған кезде ТБА бар балалардың туылу мүмкіндігі өздігінен пайда болған балаларға қарағанда 2,7 есе төмен болды (95% СА: 0,15-0,91). Бір қызығы, КРТ қолданған кезде кардиоваскулярлық ақаулары бар балалардың туылу мүмкіндігі табиғи жолмен туылған балаларға қарағанда 2,06 есе жоғары болды (95% СА: 0,98-4,29). Дегенмен, деректер статистикалық тұрғыдан маңызды емес ($p=0,052$). КРТ ұрпақтарында қан айналымы жүйесінің ТБА даму қауіпінің факторларын талдау кезінде ананың анамнезінде көп ұрықтылық, АИА, жатырдан тыс жүктілік және КРТ кардиоваскулярлық ақаулардың даму қауіпін арттырғаны анықталды, ал ИКСИ қолдану және жүктілік кезінде прогестерон қабылдау бұл қауіпті азайтты.

Қорытынды: бүкіл әлемде КРТ-дан кейін 10 миллионнан астам бала дүниеге келгенін ескере отырып, қазіргі заманғы технологиялардың арқасында ТБА қауіпін азайту мүмкіндігі үміттендіреді. Бұл ретте Қазақстандағы балалар когортасын зерттеу іріктемені ұлғайтуға және тұжырымдардың басқа этникалық топтарға қолданылуын кеңейтуге көмектеседі, бұл әлемдік деңгейдегі деректерді талдауға үлес қосады.

Түйінді сөздер: бедеулік, көмекші репродуктивті технологиялар, экстракорпоральды ұрықтандыру, ұрпақтардың денсаулығы, туа біткен ақаулар, қан айналымы жүйесінің туа біткен ақаулары.

Введение: С появлением первого ребенка из пробирки в 1978 году, признанность и востребованность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) продолжают расти. Это связано с социально-демографическими тенденциями, включающими откладывание родительства до возраста с низкой естественной фертильностью [1]. В настоящее время проблема бесплодия актуальна для каждой шестой пары [2]. Более 7% всех рождений приходится на детей, рожденных с использованием репродуктивных технологий [3]. Сегодня уже более 10 миллионов детей по всему миру были рождены благодаря успешным программам ВРТ [2]. Однако, вместе с этим растет и интерес к состоянию здоровья потомства, зачатого с применением современных технологий, в том числе к частоте врожденных пороков развития (ВПР) среди данной когорты детей.

В 2018 году Henningsen et al. провели популяционное когортное исследование среди детей, родившихся в Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции, с участием 90 201 ребёнка, зачатого с применением ВРТ, и 482 552 детей, зачатых спонтанно. Абсолютный риск рождения одноплодных детей с серьезными пороками развития составил 3,4% среди детей, рожденных после ВРТ, против 2,9% среди детей, зачатых спонтанно в течение периода исследования [4].

В систематическом обзоре 2020 года, в который были включены 46 исследований, оценка относительного риска (ОР) показала повышенный риск ВПР в группе ВРТ по сравнению с группой детей, зачатых естественным путем (ОР: 1,40; 95% ДИ 1,31-1,49) [5].

В когортном исследовании, основанном на информации из французской национальной базы данных здравоохранения, наиболее распространенными ВПР у детей, зачатых с помощью ВРТ, были пороки развития опорно-двигательного аппарата, за которыми следовали пороки развития сердца и мочеполовой системы [6]. Интересно, что меньшая часть детей, зачатых с помощью ВРТ, имела хромосомные дефекты.

Fauque et al. в 2021 году впервые выявили повышенную распространенность серьезных пороков у детей, рожденных от одноплодной беременности у женщин, страдавших бесплодием (52%), по сравнению с контрольной группой без поправки на женское бесплодие (16%) [6].

Результаты исследования Luke et al. (2021) также подтвердили, что использование ВРТ связано с повышенным риском серьезных нехромосомных врожденных пороков, ВПР системы кровообращения и любых дефектов у детей от одноплодной беременности, а также хромосомных дефектов у близнецов [7].

Предыдущие оценки показали, что риск ВПР повышен у новорожденных от матерей с эндометриозом [8,9]. Недавно была подтверждена гипотеза о том, что эндометриоз увеличивает риск ВПР у детей, рожденных после ЭКО (1,56 [95% ДИ 1,03-2,35]). При анализе конкретных категорий ВПР наиболее распространенными были ВПР системы кровообращения, за которыми следовали дефекты костно-мышечной системы [9].

В одном ретроспективном популяционном когортном исследовании, проведенном в США, врожденные аномалии часто встречались у женщин с синдромом поликистозных яичников [10]. Кроме того, первые роды, старший и молодой возраст матери и другие материнские особенности, включая курение, ожирение, высокое артериальное давление в анамнезе и диабет, были независимо связаны с повышенным риском серьезных ВПР [6].

Цель исследования – оценить риски увеличения частоты врожденных пороков развития у детей, за-

чатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Материалы и методы: На базе Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA», Института Репродуктивной Медицины, клиники ЭКОМЕД и Научного центра педиатрии и детской хирургии (Алматы, Казахстан) в рамках научно-технического проекта ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» было проведено проспективное исследование детей, рожденных с применением ВРТ, и детей, зачатых спонтанно. Исследование было проведено с соблюдением применимых этических принципов, имеется разрешение ЛЭК (№ IRB-06-2023 от 25.01.2023).

Критериями для включения являлась успешная программа ВРТ после ЭКО и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), а также переноса свежих и заморожено-размороженных эмбрионов (FET) с наступлением одноплодной или многоплодной беременности и рождением ребенка в период с 2018 по 2023 гг.

Критериями для исключения были внутриматочная инсеминация с использованием спермы партнера женщины или донора, а также программы с донорскими гаметам и суррогатным материнством.

В обеих группах был собран анамнез детей и их матерей, была проведена консультация педиатра и проанализированы материнские факторы риска ВПР. Исследователи классифицировали ВПР на врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения, синдром Дауна, ВПР системы кровообращения (дополнительная трабекула в желудочках, ложные хорды, ДМЖП, ДМПП, ОАП, стеноз клапана легочной артерии, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов и др.), ВПР центральной нервной системы (дефекты нервной трубки), ВПР легких, ВПР желудочно-кишечного тракта (долихосигма, диафрагмальная грыжа, атрезия пищевода, атрезия желчевыводящих путей, атрезия заднего прохода и прямой кишки, врожденная кишечная непроходимость), расщелину твердого и мягкого неба, урогенитальные дефекты (асимметрия почек, гидронефроз, неполное удвоение чашечно-лоханочной системы, гипоспадия, крипторхизм, кидроцеле), стигмы дизэмбриогенеза (малые аномалии развития - аномалии черепа, лицевых костей, челюстей, ушных раковин, лица, полости рта, скелета, кожи и пр.) и множественные пороки.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistic 26. Проверку нормальности распределения выборки осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки межгрупповых различий значений признаков были применены многопольные таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали с помощью отношения шансов (ОШ). В случае, если частота встречаемости признака в одной из групп была равна 0, при расчёте ОШ использовалась поправка Холдейн-Энскомб. Расчёт производили с помощью онлайн-калькулятора (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты: Нами была сопоставлена частота ВПР у детей в зависимости от способа их зачатия (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение частоты ВПР у исследуемых групп
Table 1 – Comparison of congenital malformation rate in the study groups

| Виды ВПР | Группы исследования | | | | p | ОШ; 95% ДИ |
|---|-------------------------------------|------|--|------|--------|-------------------|
| | Дети, зачатые с помощью ВРТ (n=120) | | Дети, зачатые естественным путем (n=132) | | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | | |
| Наличие ВПР | 7 | 5,8 | 19 | 14,4 | 0,026* | 0,37; 0,15-0,91 |
| Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения | 2 | 1,7 | 3 | 2,3 | 1,000 | 0,73; 0,12-4,44 |
| Синдром Дауна | 0 | 0 | 1 | 0,8 | 0,617 | 0,36; 0,01-9,02 |
| ВПР системы кровообращения | 22 | 18,3 | 13 | 9,8 | 0,052 | 2,06; 0,98-4,29 |
| ВПР центральной нервной системы | 0 | 0 | 3 | 2,3 | 0,217 | 0,15; 0,0-3,0 |
| ВПР легких | 2 | 1,7 | 0 | 0 | 0,268 | 5,59; 0,27-117,64 |
| ВПР желудочно-кишечного тракта | 1 | 0,8 | 5 | 3,8 | 0,216 | 0,21; 0,03-1,85 |
| Расщелина твердого и мягкого неба | 1 | 0,8 | 0 | 0 | 0,463 | 3,33; 0,13-82,44 |
| Урогенитальные дефекты | 4 | 3,3 | 5 | 3,8 | 1,000 | 0,88; 0,23-3,34 |
| Стигмы дизэмбриогенеза | 3 | 2,5 | 3 | 2,3 | 1,000 | 1,1; 0,22-5,57 |
| Множественные пороки | 3 | 2,5 | 5 | 3,8 | 0,725 | 0,65; 0,15-2,79 |

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Частота ВПР была статистически значимо ниже в основной группе ($p=0,026$). Шансы рождения детей с ВПР при использовании ВРТ были в 2,7 раз ниже, чем у детей, зачатых естественным путем (95% ДИ: 0,15-0,91). Связь между признаками «наличие ВПР» и «зачатие с помощью репродуктивных технологий» была слабой ($V = 0,141$).

Нами была сопоставлена частота различных патологических состояний у детей в зависимости от способа их зачатия (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение частоты патологических состояний у матерей в исследуемых группах
Table 2 – Comparison of maternal pathologies' rates in the study groups

| Данные анамнеза | Группы исследования | | | | p | ОШ; 95% ДИ |
|------------------------------|------------------------|------|----------------------------------|------|---------|------------------|
| | Дети после ВРТ (n=120) | | Естественно зачатые дети (n=132) | | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | | |
| Курение | 5 | 4,2 | 14 | 10,6 | 0,059 | 0,98; 0,36-2,62 |
| Алкоголь | 0 | 0 | 8 | 6,1 | 0,055 | 0,06; 0-1,06 |
| Многоплодие | 22 | 18,3 | 3 | 2,3 | <0,001* | 9,65; 2,81-33,18 |
| Самопроизвольный выкидыш | 12 | 10 | 19 | 14,4 | 0,339 | 0,661; 0,31-1,43 |
| Неразвивающиеся беременности | 13 | 10,8 | 27 | 20,5 | 0,037* | 0,47; 0,23-0,97 |
| Внематочная беременность | 23 | 19,2 | 4 | 3 | <0,001* | 7,59; 2,54-22,66 |
| Аборты | 11 | 9,2 | 35 | 26,5 | <0,001* | 0,28; 0,14-0,58 |
| Эндометриоз | 11 | 9,2 | 19 | 14,4 | 0,201 | 0,6; 0,27-1,32 |
| Миома матки | 7 | 5,8 | 9 | 6,8 | 0,801 | 0,85; 0,31-2,35 |
| Эндометриоидный полип | 14 | 11,7 | 7 | 5,3 | 0,068 | 2,36; 0,92-6,06 |
| Гиперплазия эндометрия | 6 | 5 | 2 | 1,5 | 0,156 | 3,42; 0,68-17,29 |
| Киста яичника | 12 | 10 | 18 | 13,6 | 0,373 | 0,7; 0,32-1,53 |
| Хронический сальпингоофорит | 25 | 20,8 | 5 | 3,8 | <0,001* | 6,68; 2,47-18,1 |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|----|------|----|------|---------|----------------------|
| Спаечный процесс ОМТ | 36 | 30 | 9 | 6,8 | <0,001* | 5,86; 2,68-12,79 |
| Непроходимость маточных труб | 52 | 43,3 | 1 | 0,8 | <0,001* | 100,18; 13,55-740,42 |
| ВПР матери | 3 | 2,5 | 0 | 0 | 0,173 | 7,89; 0,4-154,42 |
| Артериальная гипертензия | 5 | 4,2 | 4 | 3 | 0,740 | 1,39; 0,37-5,31 |
| Сахарный диабет 1 или 2 типа | 0 | 0 | 2 | 1,5 | 0,325 | 0,22; 0,01-4,56 |
| Заболевания щитовидной железы | 25 | 20,8 | 36 | 27,3 | 0,233 | 0,7; 0,39-1,26 |
| Гипотиреоз матери | 5 | 4,2 | 5 | 3,8 | 1,000 | 1,1; 0,31-3,91 |
| Гипертиреоз матери | 0 | 0 | 2 | 1,5 | 0,325 | 0,22; 0,01-4,56 |
| Хронический пиелонефрит | 23 | 19,2 | 44 | 33,3 | 0,011* | 0,47; 0,27-0,85 |
| Гломерулонефрит | 0 | 0 | 3 | 2,3 | 0,217 | 0,15; 0,01-3,0 |
| МКБ | 3 | 2,5 | 3 | 2,3 | 1,000 | 1,1; 0,22-5,57 |
| ЖКБ | 10 | 8,3 | 1 | 0,8 | 0,004* | 11,91; 1,5-94,5 |
| Заболевания ЖКТ | 9 | 7,5 | 52 | 39,4 | <0,001* | 0,13; 0,06-0,27 |
| Системные заболевания | 0 | 0 | 5 | 3,8 | 0,114 | 0,1; 0,01-1,76 |
| Бронхиальная астма | 1 | 0,8 | 2 | 1,5 | 1,000 | 0,55; 0,05-6,1 |
| Заболевания крови, анемия | 10 | 8,3 | 14 | 10,6 | 0,539 | 0,77; 0,33-1,8 |
| Артриты | 1 | 0,8 | 4 | 3 | 0,373 | 0,27; 0,03-2,44 |
| Ревматическая болезнь сердца | 0 | 0 | 1 | 0,8 | 0,537 | 0,36; 0,01-9,02 |
| Ожирение | 8 | 6,7 | 9 | 6,8 | 1,000 | 0,98; 0,36-2,62 |
| ССЗ | 0 | 0 | 4 | 3 | 0,154 | 0,12; 0,01-2,22 |
| Варикозное расширение вен | 3 | 2,5 | 4 | 3 | 1,000 | 0,82; 0,18-3,74 |
| Вирусный гепатит В или С | 2 | 1,7 | 2 | 1,5 | 1,000 | 1,1; 0,15-7,95 |
| Хронический цистит | 3 | 2,5 | 1 | 0,8 | 0,350 | 3,36; 0,35-32,74 |
| Врожденные пороки костной системы | 0 | 0 | 2 | 1,5 | 0,325 | 0,22; 0,01-4,56 |
| Хронические бронхиты | 2 | 1,7 | 2 | 1,5 | 1,000 | 1,1; 0,15-7,95 |
| Односторонняя тубэктомия | 18 | 15 | 4 | 3 | 0,001* | 5,65; 1,85-17,21 |
| Двусторонняя тубэктомия | 21 | 17,5 | 0 | 0 | 0,005* | 57,26; 3,43-956,77 |
| Резекция яичников | 4 | 3,3 | 5 | 3,8 | 1,000 | 0,88; 0,23-3,34 |
| Полипэктомия | 13 | 10,8 | 3 | 2,3 | 0,008* | 5,22; 1,45-18,81 |
| Аднекскэктомия | 2 | 1,7 | 0 | 0 | 0,268 | 5,59; 0,27-117,64 |
| Терапевтическая лапароскопия | 48 | 40 | 7 | 5,3 | <0,001* | 11,91; 5,12-27,7 |
| Диагностическая лапароскопия | 29 | 24,2 | 2 | 1,5 | <0,001* | 20,71; 4,82-89 |
| Миомэктомия | 4 | 3,3 | 2 | 1,5 | 0,428 | 2,24; 0,4-12,46 |
| Сальпингоовариолизис | 20 | 16,7 | 3 | 2,3 | <0,001* | 8,6; 2,49-29,76 |
| Разъединение спаек | 22 | 18,3 | 2 | 1,5 | <0,001* | 14,59; 3,35-63,53 |
| Гистероскопия | 7 | 5,8 | 0 | 0 | 0,051 | 17,51; 0,99-309,99 |
| Анемия беременных | 39 | 32,5 | 71 | 53,8 | 0,001* | 0,41; 0,25-0,69 |
| Гестоз | 5 | 4,2 | 20 | 15,2 | 0,004* | 0,24; 0,09-0,67 |
| Эклампсия | 0 | 0 | 1 | 0,8 | 0,537 | 0,36; 0,01-9,02 |
| Преэклампсия | 10 | 8,3 | 4 | 3 | 0,097 | 2,91; 0,89-9,54 |
| Угроза прерывания беременности | 39 | 32,5 | 44 | 33,3 | 0,888 | 0,96; 0,57-1,63 |
| Плацентарная недостаточность | 1 | 0,8 | 3 | 2,3 | 0,624 | 0,36; 0,04-3,52 |

| | | | | | | |
|--|----|------|----|------|--------|--------------------|
| Многоводие | 3 | 2,5 | 5 | 3,8 | 0,725 | 0,65; 0,15-2,79 |
| Предлежание плаценты | 9 | 7,5 | 17 | 12,9 | 0,161 | 0,55; 0,24-1,28 |
| Отслойка плаценты | 0 | 0 | 2 | 1,5 | 0,325 | 0,22; 0,01-4,56 |
| COVID, ОРВИ | 1 | 0,8 | 5 | 3,8 | 0,216 | 0,21; 0,03-1,85 |
| Гипертензия беременных | 1 | 0,8 | 2 | 1,5 | 1,000 | 0,55; 0,05-6,1 |
| Гестационный диабет | 3 | 2,5 | 2 | 1,5 | 0,671 | 1,67; 0,27-10,15 |
| Маловодие | 2 | 1,7 | 4 | 3 | 0,686 | 0,54; 0,1-3,02 |
| ИЦН | 5 | 4,2 | 0 | 0 | 0,087 | 12,62; 0,69-230,68 |
| Гестационный тиреотоксикоз | 1 | 0,8 | 0 | 0 | 0,463 | 3,33; 0,13-82,44 |
| Преждевременные роды | 16 | 13,3 | 16 | 12,1 | 0,773 | 1,12; 0,53-2,34 |
| Слабость родовой деятельности | 0 | 0 | 27 | 20,5 | 0,004* | 0,02; 0-0,26 |
| Роды, осложненные кровотечением | 3 | 2,5 | 8 | 6,1 | 0,222 | 0,4; 0,1-1,53 |
| Раннее излитие околоплодных вод | 14 | 11,7 | 8 | 6,1 | 0,115 | 2,05; 0,83-5,07 |
| Индукцированные роды | 0 | 0 | 5 | 3,8 | 0,114 | 0,1; 0,01-1,76 |
| Экстренное кесарево сечение | 0 | 0 | 9 | 6,8 | 0,045 | 0,05; 0-0,94 |
| Тазовое или затылочное предлежание плода | 1 | 0,8 | 3 | 2,3 | 0,624 | 0,03; 0,04-3,52 |
| Угрожающее состояние плода | 3 | 2,5 | 6 | 4,5 | 0,504 | 0,54; 0,13-2,2 |

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Следует отметить, что у женщин, зачавших детей благодаря ВРТ, шансы наличия в анамнезе неразвивающейся беременности были в 2,13 раз ниже, чем у женщин, чья беременность наступила естественным путем ($p=0,037$; 95% ДИ: 0,23-0,97). Частота экопической беременности была в 2,5 раза выше среди пациенток, прибегших к использованию репродуктивных технологий ($p < 0,001$). Шансы наличия аборт в анамнезе были выше в контрольной группе в 3,57 раза ($p < 0,001$; 95% ДИ: 0,14-0,58). Было установлено, что у матерей основной группы хронический сальпингофорит встречался чаще, чем у матерей контрольной группы ($p < 0,001$). Отношение шансов составило 6,68 (95% ДИ: 2,47-18,1). Шансы наличия спаечного процесса органов малого таза среди женщин, применявших ВРТ, в 5,86 раз выше, чем среди женщин, забеременевших естественным путем ($p < 0,001$; 95% ДИ: 2,68-12,79). Из данных анамнеза о гинекологических заболеваниях было выявлено, что непроходимость маточных труб имела место быть статистически значимо выше у женщин с ВРТ нежели в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом шансы наличия признака составили 100,18 (95% ДИ: 13,55-740,42). Шансы наличия хронического пиелонефрита были в 2,13 раза ниже у женщин из группы ВРТ ($p=0,011$; 95% ДИ: 0,27-0,85). Шансы наличия желчекаменной болезни у женщин, беременность которых наступила после применения репродуктивных технологий, были в 11,91 раз выше, чем среди пациенток контрольной группы ($p=0,004$; 95% ДИ: 1,5-94,5). Шансы наличия патологий со стороны ЖКТ были ниже у пациенток основной группы в 76,92 раза ($p < 0,001$; 95% ДИ: 0,06-0,27). В результате сравнения частоты перенесенных операций в анамнезе матерей обеих групп были установлены статистически значимые различия в отношении односторонней и дву-

сторонней тубэктомии, полипэтомии, терапевтической и диагностической лапароскопии, сальпингоовариолизиса и операций по разведению спаек ($p=0,001$, $p=0,005$, $p=0,008$ *, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно). При этом у женщин из группы ВРТ шансы односторонней тубэктомии были выше в 5,65 раз (95% ДИ: 1,85-17,21), двухсторонней тубэктомии – в 57,26 раз (95% ДИ: 3,43-956,77), полипэтомии – в 5,22 раза (95% ДИ: 1,45-18,81), терапевтической лапароскопии – в 11,91 раз (95% ДИ: 5,12-27,7), диагностической лапароскопии – в 20,71 раз (95% ДИ: 4,82-89), сальпингоовариолизиса – в 8,6 раз (95% ДИ: 2,49-29,76) и операций по разведению спаек – в 14,59 раз (95% ДИ: 3,35-63,53).

При анализе частоты осложнений беременности в группе ВРТ и без ВРТ были обнаружены статистически значимые различия в отношении анемии беременных, гестоза и слабости родовой деятельности ($p=0,001$, $p=0,004$, $p=0,004$, соответственно). Следует отметить, что у матерей, беременность которых была получена с помощью ВРТ, реже встречались анемия беременных – в 2,43 раза (95% ДИ: 0,25-0,69), гестоз – в 4,17 раз (95% ДИ: 0,09-0,67) и слабости родовой деятельности – в 50 раз (95% ДИ: 0-0,26).

При сравнении частоты других данных анамнеза матерей обеих групп статистически значимые различия отсутствовали.

Интересно, что шансы рождения детей с ВПР системы кровообращения при использовании ВРТ были в 2,06 раза выше, чем у детей, зачатых естественным путем (95% ДИ: 0,98-4,29), однако различия были статистически незначимыми ($p=0,052$).

Нами была сопоставлена частота влияния различных факторов на развитие ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение частоты влияния различных факторов на вероятность развития ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ

Table 3 – Comparison of effect rates of different factors on the likelihood of developing circulatory system congenital malformations in children conceived by ART

| Факторы риска со стороны матери | Наличие ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ | | | | p | ОШ; 95% ДИ |
|--|---|------|-------------------|------|--------|------------------|
| | Наличие (n=22) | | Отсутствие (n=98) | | | |
| | Абс. | % | Абс. | % | | |
| Курение матери | 0 | 0 | 5 | 5,1 | 0,173 | 7,89; 0,4-154,42 |
| Многоплодная беременность | 8 | 36,4 | 14 | 14,3 | 0,029* | 3,43; 1,22-9,67 |
| Самопроизвольный выкидыш в анамнезе матери | 0 | 0 | 12 | 12,2 | 0,200 | 0,15; 0-2,7 |
| Неразвивающиеся беременности | 1 | 4,5 | 12 | 12,2 | 0,458 | 0,34; 0,04-2,77 |
| Внематочные беременности | 8 | 36,4 | 15 | 15,3 | 0,035* | 3,16; 1,13-8,84 |
| Аборты в анамнезе | 3 | 13,6 | 8 | 8,2 | 0,421 | 1,78; 0,43-7,32 |
| Хронический сальпингофорит | 1 | 3,8 | 29 | 12,8 | 0,333 | 0,27; 0,04-2,08 |
| Эндометриоз | 2 | 9,1 | 9 | 9,2 | 1,000 | 0,99; 0,2-4,93 |
| Артериальная гипертензия | 0 | 0 | 5 | 5,1 | 0,173 | 7,89; 0,4-154,42 |
| Заболевания щитовидной железы | 2 | 9,1 | 23 | 23,5 | 0,159 | 0,33; 0,07-1,5 |
| Желчекаменная болезнь | 5 | 22,7 | 5 | 5,1 | 0,018* | 5,47; 1,43-20,96 |
| Аллергия у матери | 4 | 18,2 | 10 | 10,2 | 0,285 | 1,96; 0,55-6,93 |
| Заболевания крови, анемия | 0 | 0 | 10 | 10,2 | 0,253 | 0,19; 0,01-3,32 |
| Анемия беременных | 9 | 40,9 | 30 | 30,6 | 0,450 | 1,57; 0,61-4,07 |
| Гестоз | 2 | 9,1 | 3 | 3,1 | 0,227 | 3,17; 0,5-20,2 |
| Преэклампсия | 2 | 9,1 | 8 | 8,2 | 1,000 | 1,13; 0,22-5,71 |
| Угроза прерывания беременности | 8 | 36,4 | 31 | 31,6 | 0,802 | 1,24; 0,47-3,25 |
| ВРТ в анамнезе | 15 | 68,2 | 39 | 39,8 | 0,019* | 3,24; 1,21-8,67 |
| ИКСИ | 7 | 31,8 | 66 | 67,3 | 0,003* | 0,23; 0,08-0,61 |
| Перенос замороженных эмбрионов (FET) | 18 | 81,8 | 73 | 74,5 | 0,588 | 1,54; 0,48-4,99 |
| Прием прогестерона до беременности | 2 | 9,1 | 19 | 9,4 | 0,358 | 0,42; 0,09-1,93 |
| Прием эстрогена и прогестерона до беременности | 12 | 54,5 | 45 | 45,9 | 0,488 | 1,41; 0,56-3,58 |
| Прием прогестерона во время беременности | 2 | 9,1 | 36 | 36,7 | 0,011* | 0,17; 0,04-0,78 |

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В соответствии с полученными данными, частота многоплодной беременности в анамнезе у матерей, прибегших к ВРТ, была статистически значимо выше в группе детей, родившихся с ВПР системы кровообращения, по сравнению с группой детей, родившихся без ВПР системы кровообращения ($p=0,029$). Шансы развития ВПР системы кровообращения у детей, матери которых получили многоплодную беременность в результате ВРТ, были в 3,43 раза выше, чем среди детей, матери которых получили одноплодную беременность в результате применения ВРТ (95% ДИ: 1,22-9,67).

При сравнении частоты ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ, были получены статистически значимые различия ($p=0,018$) в зависимости от наличия у их матерей желчекаменной болезни в анамне-

зе. У детей, чьи матери имели в анамнезе желчекаменную болезнь, шансы развития ВПР системы кровообращения увеличивались в 5,47 раза (95% ДИ: 1,43-20,96).

Матери детей, родившихся с ВПР системы кровообращения, имели статистически значимо более высокую частоту внематочных беременностей в анамнезе по сравнению с матерями детей без таких ВПР – в 3,16 раза (95% ДИ: 1,13-8,84; $p=0,035$).

При сравнении частоты ВПР системы кровообращения у детей в зависимости от наличия у их матерей ВРТ в анамнезе были получены статистически значимые различия ($p=0,019$). Шансы развития ВПР системы кровообращения были в 3,24 раза выше у детей, рождённых от женщин с предыдущим опытом ВРТ (95% ДИ: 1,21-8,67).

Частота использования классического ИКСИ была статистически значимо ниже в группе детей, родившихся с ВПР системы кровообращения, по сравнению с группой детей, родившихся без них ($p=0,003$). Шансы развития ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ИКСИ, были в 4,35 раз ниже, чем среди детей, зачатых с помощью классического ЭКО (95% ДИ: 0,08-0,61).

Частота приема прогестерона во время беременности в анамнезе женщин, прибегших к использованию ВРТ, была статистически значимо ниже в группе детей с ВПР системы кровообращения по сравнению с группой детей,

матери которых не принимали прогестерон во время беременности ($p=0,011$). Шансы вероятности развития ВПР системы кровообращения у детей, матери которых принимали прогестерон во время беременности, были в 5,88 раз ниже, чем среди детей, матери которых не принимали прогестерон во время беременности (95% ДИ: 0,04-0,78).

При сравнении частоты других факторов риска статистически значимые различия отсутствовали.

На рисунке 1 представлено сравнение частоты изучаемых факторов риска в зависимости от наличия ВПР системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ.

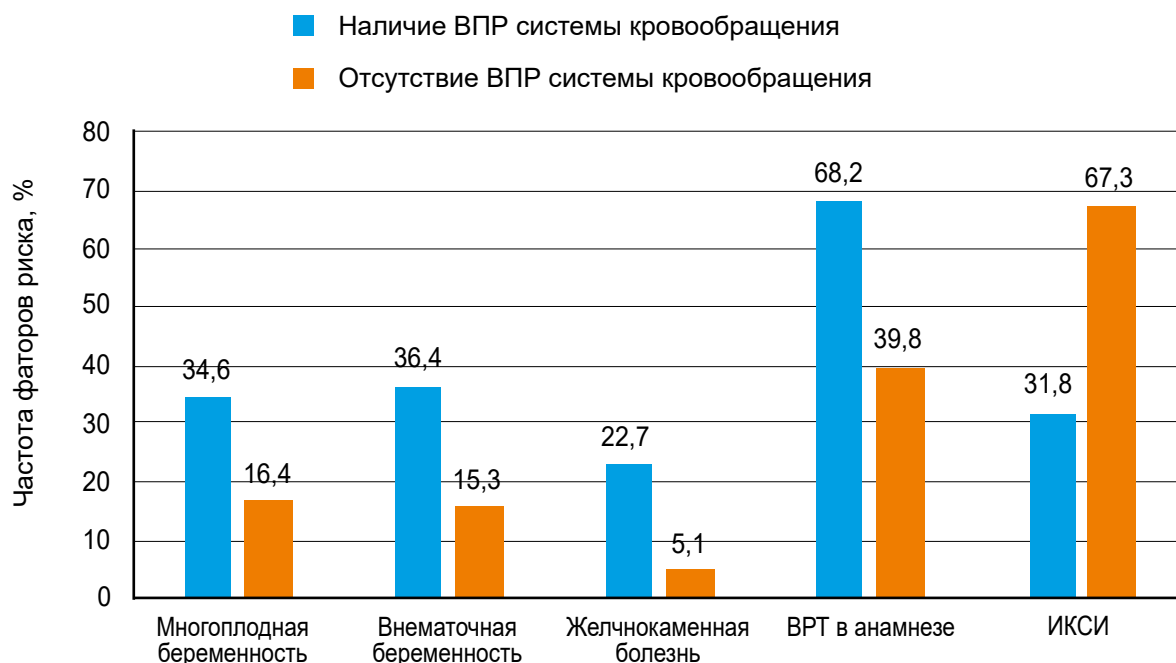


Рисунок 1 – Сравнение частоты факторов риска в зависимости от наличия врожденных пороков развития (ВПР) системы кровообращения у детей, зачатых с помощью ВРТ

Figure 1 – Comparison of risk factor rates depending on the circulatory system congenital malformations in children conceived by ART

Обсуждение: Основным выводом этого когортного исследования, основанного на данных детей, родившихся после применения ВРТ в Казахстане, является то, что мы не обнаружили статистически значимого увеличения риска ВПР в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно. Это объясняется тем, что процедура ВРТ подразумевает преградиварную подготовку и возможность использования преимплантационного генетического тестирования (ПГТ), что предотвращает передачу будущему потомству моногенных наследственных заболеваний.

Интересно, что было выявлено увеличение пороков системы кровообращения в группе детей, зачатых с помощью ВРТ, однако разница оказалась статистически незначимой. При анализе факторов риска развития ВПР системы кровообращения у потомства, зачатого с помощью ВРТ, было обнаружено, что многоплодие, желчнокаменная болезнь, внематочные беременности и ВРТ в анамнезе матери повышали риски ВПР системы кровообращения, в то время как применение ИКСИ и прием прогестерона во время беременности снижали этот риск. Результаты данного исследования подтверждают необходимость дальнейшего изучения самостоятельного влияния материнских факторов на риски ВПР. Кроме того, представленные данные предполагают, что современные методики позволяют лучше контролировать риски поро-

ков развития у потомства, а применение матерью гормональных препаратов во время беременности не влияет на частоту ВПР, как предполагалось ранее. Лучшее понимание последствий использования современных методик позволит улучшить клиническую практику в отношении лечения бесплодия и уменьшить влияние процедур ВРТ на состояние здоровья детей. При этом результаты данного исследования когорты детей в Казахстане поможет увеличить выборку и расширить применимость выводов к другим этническим группам, что сделает вклад в анализ данных на мировом уровне.

Заключение: В статье представлены данные относительно самостоятельного влияния состояния здоровья, возраста и вредных привычек матери на повышенный риск рождения детей с врожденными пороками, что подтверждается результатами ряда исследований о снижении уровня риска ВПР у детей, зачатых с помощью ВРТ, с поправкой на материнские факторы. Кроме того, современные технологии, такие как ИКСИ и ПГТ, возможно могут помочь снизить риски врожденных пороков и наследственных заболеваний у потомства, рожденного с применением ВРТ. Лучшее понимание факторов риска ВПР поможет воздействовать на них, особенно в случае применения ВРТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Opdahl S., Henningsen A.A., Bergh C., Gissler M., Romundstad L.B., Petzold M., Tiitinen A., Wennerholm U.B., Pinborg A.B. Data Resource Profile: Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort // *Int. J. Epidemiol.* – 2020. – Vol. 49(2). – P. 365-366. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz228>
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART fact sheet, 2020 // www.eshre.eu/Europe/Factsheets-and-infographics. 27.11.2023
- Wyns C., Bergh C., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Kupka M.S., Motrenko T., Rugescu I., Smeenk J., Tandler-Schneider A., Vidakovic S., Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE // *Hum Reprod Open.* – 2020. – Vol. 3. – P. 1-17. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>
- Henningsen A.A., Bergh C., Skjaerven R., Tiitinen A., Wennerholm U.B., Romundstad L.B., Gissler M., Opdahl S., Nyboe Andersen A., Lidegaard O., Forman J.L., Pinborg A. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – Vol. 97(7). – P. 816-823. <https://doi.org/10.1111/aogs.13347>
- Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33(2). – P. 322-333. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488168>
- Fauque P., De Mouzon J., Devaux A., Epelboin S., Gervoise-Boyer M.J., Levy R., Valentin M., Viot G., Bergère M., De Vienne C., Jonveaux P., Pessione F. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study // *Hum Reprod.* – 2021. – Vol. 36(3). – P. 808-816. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa323>
- Luke B., Brown M.B., Wantman E., Forestieri N.E., Browne M.L., Fisher S.C., Yazdy M.M., Ethen M.K., Canfield M.A., Watkins S., Nichols H.B., Farland L.V., Oehninger S., Doody K.J., Eisenberg M.L., Baker V.L. The risk of birth defects with conception by ART // *Hum Reprod.* – 2021. – Vol. 1(36). – P. 116-129. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa272>
- Berlac J.F., Hartwell D., Skovlund C.W., Langhoff-Roos J., Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – Vol. 6(96). – P. 751-760. <https://doi.org/10.1111/aogs.13111>
- Liang Z., Yin M., Ma M., Wang Y., and Kuang Y. Effect of Maternal Advanced Endometriosis on Risk of Congenital Malformations for Infants Born After in vitro Fertilization and Frozen-Thawed Embryo Transfer: Analysis of 28,600 Newborns // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 1-7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00763>
- Mills G., Badeghiesh A., Suarathana E., Baghlaf H., Dahan M.H. Associations between polycystic ovary syndrome and adverse obstetrical, and neonatal outcomes: a population study of 9.1 million births // *Fertil Steril.* – 2020. – Vol. 3(114). – P. e3. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa144>

REFERENCES

- Opdahl S, Henningsen AA, Bergh C, Gissler M, Romundstad LB, Petzold M, Tiitinen A, Wennerholm UB, Pinborg AB. Data Resource Profile: Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort. *Int J Epidemiol.* 2020;2(49):365-366F. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz228>
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART fact sheet [Internet]. 2023 Nov; cited 2023 Nov 27. Available from: www.eshre.eu/Europe/Factsheets-and-infographics. 27.11.2023
- Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, Rugescu I, Smeenk J, Tandler-Schneider A, Vidakovic S, Goossens V. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open.* 2020;3:1-17. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa032>
- Henningsen AA, Bergh C, Skjaerven R, Tiitinen A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Gissler M, Opdahl S, Nyboe Andersen A, Lidegaard O, Forman JL, Pinborg A. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;7(97):816-823. <https://doi.org/10.1111/aogs.13347>
- Zhao J, Yan Y, Huang X, Li Y. Do children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;2(33):322-333. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488168>
- Fauque P, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, Valentin M, Viot G, Bergère M, De Vienne C, Jonveaux P, Pessione F. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study. *Hum Reprod.* 2021;3(36):808-816. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa323>
- Luke B, Brown MB, Wantman E, Forestieri NE, Browne ML, Fisher SC, Yazdy MM, Ethen MK, Canfield MA, Watkins S, Nichols HB, Farland LV, Oehninger S, Doody KJ, Eisenberg ML, Baker VL. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum Reprod.* 2021;1(36):116-129. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa272>
- Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;6(96):751-760. <https://doi.org/10.1111/aogs.13111>
- Liang Z, Yin M, Ma M, Wang Y, Kuang Y. Effect of Maternal Advanced Endometriosis on Risk of Congenital Malformations for Infants Born After in vitro Fertilization and Frozen-Thawed Embryo Transfer: Analysis of 28,600 Newborns. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:1-7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00763>
- Mills G, Badeghiesh A, Suarathana E, Baghlaf H, Dahan MH. Associations between polycystic ovary syndrome and adverse obstetrical and neonatal outcomes: a population study of 9.1 million births. *Fertil Steril.* 2020;3(114):e3. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa144>

Данные авторов:

Ильмуратова Севара Хабибуллаевна (корреспондирующий автор) – врач-педиатр, PhD докторант 1 года обучения по ОП «Медицина», Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7778017305, e-mail: i.sevarochka@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5445-8293>

Локшин Вячеслав Нотанович – д.м.н., профессор, академик НАН РК, президент КАРМ, президент Международной академии репродуктологии, генеральный директор МКЦП «PERSONA», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-53807-050060>

Манжуова Лязат Нурбапаевна – к.м.н., заместитель председателя правления по научно-клинической и инновационной деятельности АО «НЦПДХ», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8775-3985>

Нурғалиева Жанар Женисовна – к.м.н., ассоциированный профессор кафедры «Детские болезни с курсом неонатологии» НАО «КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7474384889, e-mail: ezhik_76@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0490-8000>

Кусайнова Фарид Азимовна – доцент каф. акушерства и гинекологии с курсом клинической генетики КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; тел.: +7 701 715 3386, e-mail: f.a.kussainova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8407-3148>

Базарбаева Айгуль Аббаевна – к.м.н., руководитель по науке и образованию АО «НЦПДХ», Алматы, Казахстан; тел.: +7 7017650707, e-mail: bazarbaeva_aigul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5564-2914>

Нехорошева Валерия Анатольевна – магистр общественного здравоохранения, врач гинеколог-репродуктолог ИРМ, Алматы, Казахстан; тел.: +77752084715, e-mail: nehorosheva1987@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0405-8552>

Абшекенова Айгерим Темирхановна – PhD докторант, врач гинеколог-репродуктолог МКЦП «PERSONA», Алматы, Казахстан; тел.: +7 707 830 5002, e-mail: abshekenova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3138-6650>

Каримова Қымбат Маратбекқызы – врач-педиатр дневного стационара АО «НЦПДХ», Алматы, Казахстан; тел.: +7 775 538 0994, e-mail: Kymbat_1507@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6882-1766>

Тасанова Жанат Махмудовна – врач-резидент КРМУ, Алматы, Казахстан; тел.: +7 7074332432, e-mail: zhan_the_best@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5150-8846>

Бабашева Альфия Марсельнықызы – врач-резидент КазНМУ имени Асфендиярова, Алматы, Казахстан; тел.: +7 7014827717, e-mail: babasheva_09@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5438>

Адрес для корреспонденции: Ильмуратова С.Х., Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», г. Алматы, 050060, ул. Утепова 19 а.

Вклад авторов:

Вклад в концепцию – **Локшин В.Н.**

Научный дизайн – **Локшин В.Н., Манжуова Л.Н.**

Исполнение заявленного научного исследования – **Нурғалиева Ж.Ж., Ильмуратова С.Х., Нехорошева В.А., Кусайнова Ф.А., Абшекенова А.Т., Каримова Қ.М., Тасанова Ж.М., Бабашева А.М.**

Интерпретация заявленного научного исследования – **Ильмуратова С.Х., Нурғалиева Ж.Ж.**

Создание научной статьи – **Локшин В.Н., Ильмуратова С.Х., Нурғалиева Ж.Ж.**

Информация о финансировании исследования: Грантовое финансирование Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан в рамках НТП ИРН АР14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' details:

Imuratova S.Kh. (corresponding author) – Pediatrician, 1st-year Ph.D. student in Medicine, «Kazakhstan Medical University «KSPH»» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87778017305, e-mail: i.sevarochka@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5445-8293>

Lokshin V.N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of KARM, President of the International Academy of Reproductology, General Director of International Clinical Center for Reproduction «PERSONA» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-53807-050060>

Manzhuova L.N. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chairman of the Board for Scientific, Clinical and Innovation Activities at «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8775-3985>

Nurgalieva Zh.Zh. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases with a Course in Neonatology at «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87474384889, e-mail: ezhik_76@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0490-8000>

Kussainova F.A. – Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology with a course of clinical genetics Department at «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017153386, e-mail: f.a.kussainova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8407-3148>

Bazarbaeva A.A. – Candidate of Medical Sciences, Head of science and education Department at «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87017650707, e-mail: bazarbaeva_aigul@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5564-2914>

Nekhorosheva V.A. – Master of Public Health, gynecologist-reproductologist at «Institute of Reproductive Medicine» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87752084715, e-mail: nehorosheva1987@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0405-8552>

Abshekenova A.T. – PhD doctoral student, gynecologist-reproductologist at International Clinical Center for Reproduction «PERSONA» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87078305002, e-mail: abshekenova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3138-6650>

Karimova K.M. – Day hospital pediatrician at «Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87755380994, e-mail: Kymbat_1507@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6882-1766>

Tasanova Zh.M. – Resident doctor at «Kazakhstan-Russian Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87074332432, e-mail: zhan_the_best@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5150-8846>

Babasheva A.M. – Resident doctor at «Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: 87014827717, e-mail: babasheva_09@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5438>

Address for correspondence: Ilmuratova S.Kh., Kazakhstan Medical University «KSPH» LLP, Utepov 19A, Almaty 050060, the Republic of Kazakhstan.

Authors' input:

contribution to the study concept – Lokshin V.N.

study design – Lokshin V.N., Manzhuova L.N.

execution of the study – Nurgalieva Zh.Zh., Ilmuratova S.Kh., Nekhorosheva V.A., Kussainova F.A., Abshekenova A.T., Karimova K.M., Tasanova Zh.M., Babasheva A.M.

interpretation of the study – Ilmuratova S.Kh., Nurgalieva Zh.Zh.

preparation of the manuscript – Lokshin V.N., Ilmuratova S.Kh., Nurgalieva Zh.Zh.

Funding: Grant funding from the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan as part of the scientific and technical progress IRN AP14872103 «Determination of the somatic and psychosocial status of children born as a result of assisted reproductive technologies, with the development of a prognostic model and principles of child management.»

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Study transparency: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.