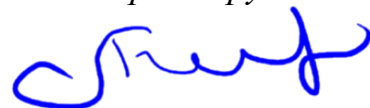


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Михеева Елена Михайловна

**Здоровье детей в раннем возрасте, родившихся с использованием
вспомогательных репродуктивных технологий**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Пенкина Надежда Ильинична

Ижевск –2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Проблема бесплодия и пути ее решения.....	15
1.2. Здоровье детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий.....	16
1.3. Факторы, влияющие на состояние здоровья у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1. Влияние перинатальных и плацентарных факторов на здоровье детей, зачатых с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.....	48
3.2. Неонатальный период и его особенности у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий.....	61
3.3. Здоровье детей первого года жизни, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.....	79
3.3.1. Физическое развитие детей.....	79
3.3.2. Особенности нервно-психического развития.....	84
3.3.3. Резистентность и группы здоровья у детей первого года жизни.....	88
3.3.4. Вакцинация детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий.....	89
3.3.5. Соматическая патология у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий.....	99
3.3.6. Иммунологический статус у детей.....	105
3.4. Заболевания у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, с 1 года до 3 лет.....	112

3.5. Факторы, влияющие на формирование частой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий.....	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	129
ВЫВОДЫ.....	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Улучшение демографической ситуации в стране, вопросы поддержки материнства и детства являются приоритетными задачами нашего государства. Проблема бесплодия лиц репродуктивного возраста приобретает в настоящее время медицинское, социально-демографическое и экономическое значение [54,95,128]. Последние десятилетия характеризуются развитием научных исследований и достижений в области репродуктивного здоровья, что позволяет бесплодной супружеской паре зачать собственного ребенка [205,234,244,304]. В рамках национальных проектов России «Здравоохранение» и «Демография» осуществляется финансирование программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Количество детей, рожденных с применением методов ВРТ, становится ежегодно выше и во всем мире составляет более 10 миллионов [278]. Здоровье детей, аспекты возможных рисков и безопасности при использовании новых репродуктивных технологий имеют важное значение для будущего поколения, поскольку 7,9% населения европейских стран [141] и 5,1% детей США [155] рождено с помощью искусственного оплодотворения. В национальных регистрах США и странах Европы имеются подробные сведения о том, сколько родилось детей и с помощью какого метода искусственного оплодотворения произошло зачатие; а также об особенностях их здоровья [141,155].

На основании сведений регистра Российской Ассоциации Репродукции Человека в период с 1995г. по 2022г. с помощью новых репродуктивных технологий родилось 404600 детей. Информации об особенностях здоровья детей и дальнейшего их развития в Российской Федерации нет, в связи с отсутствием единого регистра исходов беременностей, наступивших в результате применения методов ВРТ.

В отечественных и зарубежных публикациях о состоянии здоровья в постнатальном онтогенезе у детей, зачатых с применением ВРТ, отмечаются высокие показатели: перинатальных поражений мозга гипоксически-ишемического генеза [224,263], патологических гипербилирубинемий [98], врожденных пороков развития [314], генетических заболеваний [206] и хромосомных аномалий [110,323], внутриутробных инфекций [99], рождения детей маловесными к сроку гестации [323] и недоношенными [21,303]. По наблюдениям специалистов, отсроченными по времени их манифестации, требующими долгосрочной диспансеризации, являются: задержка уровня физического [172] и нервно-психического развития [208], онкологические заболевания [158], заболевания, связанные с поражением функции системы иммунитета, в том числе, нарушения обмена веществ и аллергическую патологию [196]. Известно, что у детей, зачатых с применением ВРТ, необходимость повторных, более частых и длительных госпитализаций в стационар соматического и инфекционного профиля [153], была обусловлена наличием бронхолегочной патологии в первые пять лет жизни [259] и воспалительных заболеваний среднего уха, гастроэнтеритов, эзофагитов [211]. Возникновение данных состояний может быть обусловлено иммунологическими нарушениями у детей, но это требует дальнейшего рассмотрения вопроса. Необходимость поиска современных подходов к диспансерному наблюдению детей этой категории является актуальной и перспективной областью детского здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Во многих современных исследованиях, посвященных изучению состояния здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ, остается нерешенным вопрос взаимосвязи акушерских и перинатальных факторов в формировании патологии у

будущего ребенка (в том числе, врожденных пороков развития, импринговых заболеваний, повышенного риска инфекционной и соматической патологии).

Беременность, наступившая в результате применения методов ВРТ, рассматривается, как один из факторов риска по развитию хронической плацентарной недостаточности, оказывающей влияние на течение перинатального периода и формирование синдрома задержки роста плода. Учеными приводятся данные об увеличении риска воспалительных изменений в плацентах у женщин после ЭКО. Вышеизложенное указывает на необходимость проведения морфогистологического исследования плаценты.

Данные о частоте и причинах патологического течения неонатального периода у детей, зачатых с помощью ВРТ, отличаются высокой гетерогенностью, как среди отечественной, так и зарубежной литературы. Показатели иммунологического статуса у доношенных и недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, как в неонатальном периоде, так и в грудном возрасте остаются малоизученными.

Частота соматической патологии у доношенных и недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, в грудном и раннем возрасте, представлена в литературных источниках в ограниченном объеме.

На данный момент полнота и своевременность иммунизации, предусмотренная Национальным календарем профилактических прививок, у доношенных и детей, рожденных преждевременно, зачатых с применением ВРТ, не установлена.

Не существует однозначного ответа насчёт причин рекуррентного течения респираторных вирусных инфекций как в грудном, так и в раннем возрасте, у детей, зачатых с применением ВРТ.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оптимизировать индивидуальную профилактическую программу детям, зачатым с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, на основании изучения клинических и иммунологических показателей в раннем возрасте.

Задачи исследования:

1. Определить роль перинатальной и плацентарной патологии в формировании здоровья у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий.
2. Выполнить комплексную оценку состояния здоровья у детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, в неонатальном периоде, грудном и раннем возрасте.
3. Исследовать показатели гуморального и клеточного звеньев иммунитета, интерферонового статуса у детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, в период новорожденности и на первом году жизни.
4. Создать прогностическую модель формирования частой заболеваемости вирусными инфекциями, детей зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.
5. Представить алгоритм по формированию индивидуальной профилактической программы детям, зачатым с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, в грудном и раннем возрасте.

Научная новизна

Исследование определило влияние на состояние здоровья детей, зачатых с применением ВРТ, факторов, обусловленных хроническими соматическими

заболеваниями матери, бесплодием и его длительностью, возрастом матери старше 35 лет, осложненным течением беременности в виде угрозы прерывания и хронической фето–плацентарной недостаточности. На основании данных морфологического исследования плаценты с выявлением признаков инфекционного поражения, компенсаторно–приспособительных реакций и различной степени выраженности инволютивно-дистрофических процессов, выявлены ее характеристики у доношенных и преждевременно рожденных детей, зачатых с применением ВРТ, в виде высокой степени острой и хронической недостаточности плаценты. В процессе научного исследования расширен спектр и уточнены данные о частоте клинических и иммунологических изменений у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в неонатальном периоде, грудном и раннем возрасте. Установлено, что в грудном и раннем возрасте у детей, зачатых с применением ВРТ, выше частота перинатальных поражений центральной нервной системы, болезней органов дыхания, врожденных аномалий развития, ниже резистентность организма. Патология клеточного звена иммунитета в неонатальном периоде и на первом году жизни представлена дисбалансом основных популяций лимфоцитов. Нарушения гуморального звена иммунитета характеризовались дисиммуноглобулинемиями – гипоиимуноглобулинемией А, гипериммуноглобулинемией М. Недостаточность системы интерферонов диагностирована у доношенных и недоношенных детей, родившихся с помощью ВРТ в неонатальном периоде, в возрасте 6 и 12 месяцев. Нарушение графика вакцинации выявлено у большинства доношенных и недоношенных детей, зачатых с использованием ВРТ, обусловленноеотягощенным течением неонатального периода и соматическими заболеваниями на первом году жизни. Вместе с тем, 88,5% доношенных детей к 18 месяцам жизни завершили вакцинацию в соответствии с Национальным календарем. Иммунизация недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, характеризуется поздним началом текущих прививок у 72,4% и пролонгированием сроков последующих у 41,5%. Выявлены факторы, оказывающие влияние на формирование частой заболеваемости респираторными инфекциями у детей, рожденных с применением

ВРТ, в грудном и раннем возрасте: МГВ, раннее начало искусственного вскармливания, анемия, аллергические заболевания, назначение антибактериальной терапии, отсутствие вакцинации против гемофильной инфекции, вредные привычки родителей, относительное и абсолютное снижение содержания $CD4^+$ Т- лимфоцитов в периоде новорожденности, относительное снижение содержания $CD 4^+$ Т- лимфоцитов в возрасте 1 год, гипои иммуноглобулинемия А в неонатальном периоде и в возрасте 1 год. Разработана прогностическая модель на выявление группы высокого риска часто болеющих детей на основании комплексной оценки клинико-лабораторных данных, полученных в возрасте 1 месяца и 1 года. Внедрены рекомендации по формированию индивидуальной профилактической программы детям, зачатым с помощью ВРТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные о биологическом и социальном анамнезе матерей детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, оценка морфологического состояния плаценты позволяют выявить особенности плацентарных нарушений, прогнозировать основные клинические признаки патологических состояний у новорожденных и разработать дальнейшую лечебно-диагностическую программу.

На основании полученных результатов о заболеваниях, наиболее часто встречающихся у детей, зачатых с использованием ВРТ, можно определить тактику лечебно-профилактических мероприятий с рождения до раннего возраста. Спектр выявленных иммунологических изменений обуславливает проведение клинико-диагностического комплекса мероприятий в 1 месяц жизни у детей, зачатых с применением ВРТ, с определением показателей клеточного и гуморального иммунитета, интерферонового статуса. Проведение комплексной оценки состояния

здоровья детей, рожденных с использованием ВРТ, позволило объективно обосновать проведение диспансерного наблюдения за этими детьми в условиях поликлиники, активизировать профилактическое направление в сохранении здоровья и повысить значимость для педиатров способа зачатия, как определяющего в дальнейшем развитие ребенка.

Разработан новый способ прогнозирования частой респираторной заболеваемости у детей раннего возраста, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, на основании оценки показателей IgA и CD4+ в возрасте 1 месяца жизни, данных о вакцинации против гемофильной инфекции на первом году жизни.

Методология и методы исследования

Методологическая база диссертационного исследования включала отечественные и зарубежные публикации, посвященные теме научной работы. Объектами исследования явились дети, зачатые с применением ВРТ, проживающие в сельских и городских территориях Удмуртской Республики. В проспективное когортное исследование были включены дети с рождения и до трех лет, с использованием следующих методологических подходов: клинико-анамнестический, лабораторно-инструментальный, патоморфологический с использованием компьютерной программы «Плацента», метод статистической обработки данных. Полученные результаты систематизированы, проанализированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплекс перинатальных и плацентарных факторов оказывает влияние на формирование здоровья детей, зачатых с применением ВРТ. Среди перинатальных факторов значимыми являлись экстрагенитальные заболевания, возраст матери, бесплодие, осложненное течение беременности, плацентарных - хроническая плацентарная недостаточность с выраженными инволютивно-дистрофическими и компенсаторно-приспособительными изменениями.

2. Здоровье детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в неонатальном, грудном и раннем возрасте характеризовалось высокими показателями перинатального поражения ЦНС, болезней органов дыхания, врожденных аномалий развития, изменениями показателей иммунного статуса.

3. Основным клинико-иммунологическим исходом у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, является сниженная резистентность, проявляющаяся высокой частотой и тяжестью респираторной патологии. Определены факторы, влияющие на заболеваемость вирусными инфекциями. Предложена компьютерная программа для прогнозирования состояния здоровья детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, относящейся к области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей - 3.1. Клиническая медицина. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно пунктам 1,3,4.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и результаты диссертационного исследования имеют высокий уровень статистической значимости. Достаточный объем данных исследования в полной мере достаточен для обоснования и формулировки выводов. Методики исследований современные и разнообразные. Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полной мере отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований. Данные, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичным материалам.

Основные положения диссертационного исследования были доложены на научно-практических конференциях: XXV Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» (г.Москва, 2018г.), XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018г.), XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г.Москва, 2021г.), XXVIII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (г.Москва, 2021г.), IV Всероссийской научно-практической конференции «Осенние филатовские чтения-важные вопросы детского здоровья» (г.Смоленск, 2022г.), XXII Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии с международным участием» (г. Москва, 2023). Апробация работы проведена на заседании кафедр педиатрического факультета ФГОУ ВО «ИГМА» Минздрава России, 15 июня 2023 года (протокол №3).

Личный вклад автора

На каждом этапе диссертационного исследования автор принимал непосредственное участие: выбор направления научного исследования, осуществление постановки целей и задач, анализ и систематизация полученных данных, изучение отечественных и зарубежных публикаций, определение группы наблюдения с учетом критериев включения и невключения, разработке дизайна исследования. Работа с пациентами на протяжении всего исследования: сбор анамнеза, курация, сбор и интерпретация лабораторно-инструментальных данных. Вклад автора является определяющим в статистической обработке и обобщении полученных результатов, их внедрении в клиническую практику.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы научной работы и практические рекомендации используются в учебном процессе кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, при изучении дисциплин: «Поликлиническая и неотложная педиатрия», «Основы формирования здоровья детей», читаемых студентам по направлению специальности 31.05.02 Педиатрия. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику БУЗ УР «Детская городская клиническая поликлиника №2 МЗ УР», БУЗ УР «Детская городская клиническая поликлиника №8 МЗ УР», отделения патологии новорожденных и недоношенных БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница МЗ УР».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 183 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Диссертационная работа иллюстрирована 5 рисунками, содержит 62 таблицы. Список литературы включает в себя 334 источника, из них 132 отечественных и 202 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Проблема бесплодия и пути ее решения

Демографический кризис является одной из актуальных проблем современности и угрожает социально – экономическому развитию и национальной безопасности страны.

Данные отечественной и зарубежной литературы последней декады свидетельствуют об увеличении числа бесплодных браков, частота которых достигает 15 – 25% [56,95,109]. В Российской Федерации это более 6 миллионов пар, что, по данным Всемирной организации здравоохранения, является критическим уровнем [127,141].

Причиной бесплодия могут быть расстройства репродуктивной функции у одного или обоих партнеров. Согласно ВОЗ выделяется 22 причины женского бесплодия. В структуре причин женского бесплодия доминирующую роль занимают трубно – перитонеальный фактор, эндокринные расстройства, эндометриоз, иммунологические нарушения. Причиной бесплодия в браке у 20 – 60% супружеских пар является мужской фактор [298, 304]. Мужское бесплодие чаще всего обусловлено изменением качества спермы и функции сперматозоидов, а также анатомическими, эндокринными, генетическими, иммунологическими нарушениями [127].

На современном этапе развития медицины решением проблемы бесплодия является использование ВРТ. Применение методов ВРТ наиболее часто является единственным вариантом для супругов иметь здорового ребенка.

Каждый этап процедуры ВРТ, включая стимуляцию роста фолликулов, процесс извлечения яйцеклеток и подготовки спермы, культуру эмбрионов,

криоконсервацию сперматозоидов, ооцитов и эмбрионов, а также перенос эмбрионов, существенно отличается от естественного зачатия [167]. Таким образом, один или несколько компонентов процедуры ВРТ могут вызывать изменения в развитии эмбриона и влиять на здоровье и развитие детей.

Таким образом, одним из путей улучшения демографической ситуации в России является решение проблемы восстановления репродуктивного здоровья и использование современных технологий с целью преодоления бесплодия и рождения здорового ребенка.

1.2. Здоровье детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

При внедрении новых репродуктивных технологий в отечественных и зарубежных исследованиях обсуждаются потенциальные риски для здоровья у детей [39,54,98,124].

По наблюдениям специалистов, дети, рожденные с использованием ВРТ, имеют высокий риск перинатальной заболеваемости из-за сниженного гестационного возраста и недостаточности питания, высокую частоту аномалий развития и генетических заболеваний, отклонений в физическом и нервно-психическом развитии, выше вероятность последующих госпитализаций и инвалидности, инфекционных заболеваний на первом году жизни, ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии [39,98,124,238]. Причины неблагоприятных перинатальных исходов у детей, зачатых с применением ВРТ, являются многофакторными и до конца не изучены.

У детей, зачатых с применением программ ВРТ, от одноплодной беременности, в 2 раза выше риск мертворождений, неонатальной смертности и преждевременных родов, рождения с низкой (<2500гр) и очень низкой (<1500гр) массой тела; госпитализации в палату интенсивной терапии [189,271,272].

Осложненное течение неонатального периода у детей, родившихся с помощью ВРТ, описано многими авторами [27, 39, 40, 76,77,99]. Установлено, что наиболее значимыми факторами со стороны матери в формировании патологии неонатального периода у детей, родившихся с применением ВРТ, выступают: этиологическая структура и длительность бесплодия, поздний репродуктивный возраст, неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез, хронические соматические заболевания, преждевременное родоразрешение, наступление многоплодной беременности [31,38,62,102], а не инвазивность и процедура репродуктивных технологий [116, 117]. Большое количество работ посвящено тому, что беременность, наступившая в результате применения методов ВРТ, чаще осложняется угрозой прерывания, фето–плацентарной недостаточностью, гестозом, оперативным родоразрешением [9,78,98,102]. Между тем известно, что многоплодная беременность влияет на частоту и тяжесть нарушений неонатального периода у детей [20,38,222].

Многие исследователи отмечают высокую частоту рождения маловесных к сроку гестации детей (30,0–66,0%), превышающую общепопуляционный уровень в 10–18 раз (1,2–1,8%), при лечении бесплодия с помощью методов ВРТ [7,9,15,76].

Значительное количество публикаций посвящено частоте наступления многоплодной беременности, которая в 25,0 – 50,0% случаев является следствием применения методов ВРТ [155,272] и в 5,0 – 40,0% случаев – результатом стимуляции овуляции [222,239,283], при этом в общей популяции показатель составляет 1,5–6,0%. Выявлено, что неблагоприятными перинатальными исходами при многоплодной беременности являются: недоношенность и морфо-функциональная незрелость маловесного ребенка, высокий риск внутричерепных кровоизлияний [284, 285,308, 323]. Возможным путем решения данной проблемы является снижение числа переносимых эмбрионов до одного. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии рекомендовано использовать eSET (Elective single embryo transfer) в первой и во второй попытках ЭКО у пациенток моложе 36 лет. Бельгийский проект поддержки eSET привел к снижению частоты двоен с 19,0% до 3,0%, а троен и четверни до 0% [271]. Долгосрочное

исследование в Швеции показало снижение частоты двоен с 20,0% до 5,0% при использовании eSET, снижению числа преждевременных родов и рождения детей с очень низкой массой тела [223, 224].

Неоднозначны данные литературы по перинатальным исходам у близнецов, зачатых с применением ВРТ. Установлено, что у детей из двоен, зачатых с помощью ВРТ, отмечаются лучшие перинатальные исходы в неонатальном периоде по сравнению с естественно зачатыми двойнями [272]. Kallern et al. [242], выявлено, что перинатальные исходы детей из дихориальных двоен значительно лучше, чем из монохориальных. Однако работы последних лет, посвященные здоровью детей из дихориальных двоен, после ВРТ, указывают на худшие перинатальные исходы, по сравнению с естественно зачатыми двойнями [165, 308].

Большое количество публикаций посвящено изучению неблагоприятных перинатальных исходов одноплодной беременности, наступившей в результате ВРТ [219, 273, 278, 279]. Эти исходы включают повышенный риск низкого веса при рождении, преждевременных родов, несоответствия веса при рождении гестационному возрасту, мертворожденность, перинатальную смертность, госпитализацию в отделение интенсивной терапии новорожденных [268, 272, 273, 257, 267].

Согласно результатам исследования S. Pandey et al. [267], при наступлении одноплодной беременности с помощью ЭКО в сочетании с ИКСИ, у детей сохраняется высокий риск акушерских осложнений и перинатальной патологии. Авторами выявлен повышенный риск перинатальной смертности (ОР 1,87, ДИ 1,48-2,37), аномалий развития (ОР 1,67, ДИ 1,33-2,09), рождения детей с низкой (ОР 1,65, ДИ 1,56-1,75) и очень низкой (ОР 1,93, ДИ 1,72-2,17) массой тела, более частой госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОР 1,58, ДИ 1,42-1,77).

Взаимосвязь методов ВРТ и веса ребенка при рождении изучается в многочисленных работах [140, 161, 176, 200]. Из исследований на животных известно, что условия культивирования оказывают влияние на вес при рождении, вследствие нарушенного геномного импринтинга в раннем развитии эмбриона

[176,214]. Установлено, что стимуляция гормональными препаратами влияет на вес при рождении у моделей животных [140,176]. В научных исследованиях, касающихся людей, доказано, что условия культуры [200] и гиперстимуляция яичников [288] оказывают воздействие на вес при рождении ребенка. Установлено, что перенос криоэмбрионов повышает риск рождения ребенка крупным к сроку гестации, а перенос свежих эмбрионов – маловесных к сроку гестации детей [165, 275, 279]. Авторы связывают это с тем, что перенос замороженных эмбрионов осуществляется в естественном цикле, без изменения уровня эстрадиола, а перенос свежих эмбрионов сопровождается, как правило, гиперстимуляцией яичников и ухудшается восприимчивость эндометрия. Кроме того, более высокие показатели веса при рождении у детей могут быть связаны с отбором эмбрионов отличного качества для проведения криоконсервации [165, 279].

Многие исследователи отмечают повышенный риск рождения с ОНМТ среди детей, зачатых с помощью ЭКО и ЭКО с использованием ИКСИ, по сравнению с естественно зачатыми сверстниками [62,267,279]. Вероятнее всего это связано с супрафизиологической гормональной средой цикла ЭКО. Введение гонадотропинов во время стимуляции яичников приводит к выработке супрафизиологического уровня эстрадиола во время эмбриогенеза, что может изменить имплантацию и плацентацию, предрасполагая к гипертоническим расстройствам во время беременности и нарушению роста плода [196,273]. Однако, как показали исследования Seggers et al., 2016, субфертильность и возраст матери на момент зачатия, а не проведение процедуры ЭКО, влияет на рождение ребенка с ОНМТ [204].

В литературе значительное внимание уделяется частоте наступления преждевременных родов, после применения методов ВРТ [144,253,258,267]. Как показали исследования Pandey et al. [267], выявлен повышенный риск родов на сроке менее 37 недель гестации в 1,54 раза (ДИ 1,47-1,62, 95%), а по данным Qin et al. [326], риск преждевременных родов при использовании ЭКО, повышен в 2,19 раза (ДИ 1,59-3,02, 95%). При этом авторы указывают на повышенный риск преждевременного рождения детей, как при одноплодной, так и многоплодной

беременности [141,271,272]. Установлено, что при одноплодной беременности отмечается двукратное увеличение риска преждевременных родов и рождения ребенка с ОНМТ и ЭНМТ [165, 242, 271,272].

По наблюдениям австралийских ученых [232], выявлен высокий риск преждевременных родов при одноплодной беременности, наступившей с помощью ЭКО при переносе «свежих» эмбрионов в 2,2 раза (ОР 1,79-2,70, 95%), при переносе криоконсервированных эмбрионов в 2 раза (ОР 1,49-2,75, 95%). При этом авторами не установлена разница в частоте преждевременных родов при многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО и естественным путем. Известно, что дети от одноплодной беременности, родившиеся в результате переноса замороженных эмбрионов, имеют лучшие перинатальные исходы, по сравнению с теми, кто рожден после переноса свежих эмбрионов [252,253]. Установлено, что неоптимальное развитие эндометрия, вызванное гормональной стимуляцией, может быть фактором неблагоприятных перинатальных исходов при ЭКО [196, 273].

Однако роль ВРТ как ведущего фактора в возникновении преждевременных родов и рождения ребенка с ОНМТ была поставлена под вопрос в нескольких исследованиях о том, что решающими факторами являются длительность бесплодия и время наступления беременности [191,281,314]. Так, Roychoudhury et al. выявили отсутствие различий в частоте рождения недоношенных детей и детей с задержкой внутриутробного развития, после использования ВРТ и естественного зачатия [297].

Доказано, что преждевременные роды и низкий вес при рождении связаны с нарушениями развития нервной системы [193] и болезнями во взрослой жизни, что требует тщательного динамического наблюдения за детьми, зачатыми с помощью ВРТ.

Значительное количество работ посвящено изучению неврологических исходов у детей, зачатых с использованием ВРТ. По наблюдениям специалистов выявлен высокий показатель перинатальных гипоксически–ишемических поражений центральной нервной системы [15,77,90]. В раннем неонатальном

периоде у детей, зачатых с применением ВРТ, основными синдромами церебральных нарушений были: угнетения или повышенной возбудимости [12,13, 90,92]. При нейровизуализации с применением диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии у недоношенных детей 28-34 недель гестации, зачатых с помощью ВРТ, родившихся от одноплодной беременности, были выявлены более выраженные признаки повреждения белого вещества головного мозга, по сравнению с естественно зачатыми детьми [224].

Не существует единого мнения о риске нейрокогнитивных нарушений у детей, рожденных с применением ВРТ. По наблюдениям ученых из Нидерландов, у детей от одноплодной беременности, зачатых с применением ИКСИ, выявлены более низкие баллы по тестам умственного развития, со снижением показателей в среднем на 5-7 баллов [270]. По данным Roychoudhury et al. [297], у недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, в возрасте 18-24 месяцев жизни выше частота когнитивных нарушений. Различия в показателях с группой естественно зачатых детей отсутствуют при исключении недоношенных детей и рожденных с очень низкой массой тела из исследования [159,208, 233, 260,306, 307]. Доказано, что психомоторное и социальное развитие, речевое поведение сопоставимы у детей, рожденных от одноплодной беременности, наступившей спонтанно и в результате ВРТ [192, 264]. Установлено, что нет статистически значимых различий у детей, зачатых с использованием ВРТ и спонтанно зачатых, в показателях умственного развития в пять лет жизни [233, 306], в повышенном риске задержки нервно-психического развития в четыре года [233], вероятности возникновения умственной отсталости и других ментальных нарушений в возрасте от 8 до 13 лет [192]. По наблюдениям специалистов [159], у детей в три года, зачатых с применением ВРТ, отмечаются лучшие результаты теста по Британской шкале способностей ($p < 0,05$).

На возможность влияния многократных попыток ЭКО на нервно-психическое развитие детей раннего возраста указывается в отечественных работах [112,113]. Установлено, что у детей раннего возраста, родившихся в результате

многократных попыток ЭКО, нормальные показатели нервно-психического развития выявляются значительно реже [112,113].

Ponjaert-Kristoffersen et al., [233] не выявлено статистически значимых различий в коэффициенте интеллекта у детей из Бельгии, Швеции и США, рожденных с помощью ИКСИ и спонтанно зачатыми в возрасте пяти лет. Следует отметить, что при анализе подтестовых баллов дети, зачатые с применением ИКСИ, показали лучшие результаты общих фактических/приобретенных знаний, чем визуально-пространственных способностей.

Другие исследователи считают, что высокая частота перинатальных осложнений, таких как задержка внутриутробного роста и преждевременные роды, повышает риск умственной неполноценности [237, 241, 278, 279], а также нарушений способности к обучению [280,319]. Кроме того, в многочисленных работах основное внимание уделялось тому, что использование лекарственных препаратов во время лечения бесплодия может вызывать когнитивные расстройства у детей, в результате нарушения эпигенетических процессов [201, 251]. Вместе с тем остается открытым вопрос о непосредственном влиянии бесплодия родителей на возникновение когнитивных нарушений у детей [298,324].

Выявлено также, что криоперенос ИКСИ – эмбрионов повышает риск задержки умственного развития [324].

Согласно данным зарубежных публикаций отмечается повышенный риск возникновения ДЦП и неврологических нарушений, обусловленный не только применением ВРТ, но и осложненным течением перинатального этапа онтогенеза, высокой частотой наступления многоплодной беременности, преждевременного родоразрешения и рождения ребенка с очень низкой массой тела [141,278, 308,318]. По данным Zhu et al. [294], ДЦП встречается в два раза чаще среди детей, рожденных с применением ЭКО в сочетании с ИКСИ. Установлено, что 88,0% детей, страдающих ДЦП, родились недоношенными, с помощью метода ЭКО [297]. По наблюдениям Goldsmith et al. [187], частота выявления ДЦП у детей, зачатых с применением ВРТ, составляет 7,2 на 1000, у естественно зачатых детей - 2,5 на 1000. Необходимо отметить, что авторами выявлена связь развития ДЦП с

методами ВРТ только у недоношенных детей сроком гестации менее 32 недель. При тяжелых органических поражениях центральной нервной системы у детей, рожденных с помощью ВРТ, могут отмечаться белково-энергетическая недостаточность, частые интеркуррентные инфекции, сердечно-сосудистые нарушения [299].

Другие исследователи считают, что высокий риск ДЦП не связан с применением ВРТ [165,188,242,263,279,291]. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения влияния фоновой субфертильности родителей на неврологические исходы у детей, зачатых с применением ВРТ.

Одной из возможных причин ДЦП у детей, зачатых с помощью метода ЭКО, родившихся от одноплодной беременности, является феномен исчезающего эмбриона в первом триместре беременности. Так, Hvidtjorn et al. [260], выявили, что 3,9 из 1000 детей от одноплодной беременности, с установленным диагнозом ДЦП, рождены после переноса в матку более одного эмбриона. Аналогичные результаты были получены у детей из двойни с диагнозом ДЦП, рожденных после переноса в полость матки двух эмбрионов (4,4 из 1000 детей). В литературе имеются сведения о том, что вероятность возникновения ДЦП у ребенка в два раза выше, при условии, что второй эмбрион полностью или частично рассасывается до 22 недели беременности, по сравнению с детьми, если второй эмбрион исчезает до 8 недели гестации [279].

Известно, что повышенный риск ДЦП имеют недоношенные дети, младенцы от многоплодной беременности, особенно из монохориальной двойни, с фето-фетальным синдромом, дискордантным развитием плодов, рожденные маловесными к сроку гестации [150, 328].

Распространенность психических отклонений у детей, зачатых с применением ВРТ, остается малоизученной [188,288,291]. По мнению специалистов, риск возникновения аутизма у детей, рожденных как от одноплодной, так и многоплодной беременности, наступившей в протоколе ВРТ, не выше, чем у сверстников после естественного зачатия [168,188,291]. Противоположные данные свидетельствуют о повышенной заболеваемости

аутизмом у детей, зачатых с применением ВРТ [156, 200], и в частности, у детей от одноплодной беременности, наступившей в программе ЭКО в сочетании с ИКСИ [161]. По наблюдениям Klemetti et al. [288], установлен высокий риск психических отклонений среди детей, зачатых с помощью ЭКО (ОР 1,68, 95%, ДИ 1,11-2,58). Приводятся также данные, что наблюдается ранняя манифестация пограничных психических нарушений у детей, зачатых с помощью ВРТ, в возрасте 8,3 года и в 10,5 лет - в группе естественно зачатых детей [316].

Изучение органов зрения и слуха у детей, зачатых с применением ВРТ, не выявило существенных различий, по сравнению с естественно зачатыми сверстниками [139,172,173,270,278,281]. Так исследователи, проанализировав остроту зрения и слуха у детей с 2 до 8 лет, родившихся с помощью метода ЭКО, не выявили различий с группой спонтанно зачатых детей [139,173,219,270]. По наблюдениям Knoester et al. [270], не выявлено статистически значимых различий при оценке функции органов зрения и слуха у детей, зачатых с применением метода ИКСИ. Однако в литературе имеются данные о высоком риске нарушений со стороны органа зрения у детей, зачатых с помощью ЭКО, которые наиболее часто являются следствием гипоксически-ишемических и структурных поражений белого вещества головного мозга в проекции зрительной лучистости и стриарной коры, недоразвитием оболочек глаз [94, 321].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется частоте аномалий развития у детей, зачатых с помощью ВРТ [247,308, 313,334]. По подсчетам ученых, у детей, зачатых с помощью ВРТ, частота врожденных аномалий составляет 8,6–37,3%, в сравнении с показателями в популяции 1,7–3,6% [100, 279, 308]. Установлено, что на 30–40% повышен риск врожденных дефектов у детей, зачатых с применением ВРТ [308,315]. Как показали исследования, у детей, зачатых в протоколе ЭКО в сочетании с ИКСИ, отмечается повышенный риск врожденных дефектов развития в 1,29 раз (ДИ 1,01-1,67), по сравнению с естественным оплодотворением [315].

Установлено, что среди врожденных аномалий у детей, родившихся с применением ВРТ, преобладают атрезия пищевода, гипоспадия, расщелина неба,

пороки сердца, экстрофия мочевого пузыря, дефекты нервной трубки, омфалоцеле, аномалии опорно – двигательного аппарата (полидактилия, синдактилия) и урогенитальной системы [139, 141, 143].

Исследования, проведенные Lasaaga et al. [143] при изучении риска дефектов нервной трубки, атрезии пищеварительной системы и омфалоцеле у детей, показывают его трехкратное повышение при зачатии с помощью метода ЭКО. Большое количество отечественных и зарубежных работ посвящено изучению частоты врожденных пороков сердца у детей, зачатых с применением ВРТ [34, 39, 312, 323]. По наблюдениям Tararbit et al. [312], отмечается увеличение риска пороков сердца у детей, зачатых с использованием ВРТ, в виде дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок, аномального отхождения магистральных сосудов от правого желудочка. Сходные данные были получены в результате ретроспективного когортного исследования, проведенного Wen et al. [323].

Согласно данным литературы, имеется высокий риск пороков развития аноректальной области у детей, зачатых с применением ВРТ [141, 148, 242, 334]. По данным Zwink et al. [148], у детей, рожденных с помощью метода ЭКО, риск аноректальных мальформаций выше в 10,9 раз, в сочетании ЭКО с ИКСИ – в 7,5 раз. Авторами выявлено, что высокая вероятность аноректальных аномалий сохранялась у детей как от одноплодной (ОР 7,7, 95%, ДИ 4,6-12,7, $p < 0,0001$), так и многоплодной (ОР 4,9, 95%, ДИ 2,4-10,1, $p < 0,0001$) беременности, наступившей в программе ЭКО/ИКСИ. Аналогичные данные были получены в исследовании Kallen B. [242], который показал существенную связь между методами ВРТ и возникновением аноректальных аномалий (ОР 3,11, 95%, ДИ 2,21-4,52, $p < 0,001$).

Вместе с тем остается открытым вопрос о причинах возникновения пороков развития у детей, зачатых с использованием ВРТ. Долгое время считалось, что значимым фактором аномалий развития у детей является непосредственно процесс репродуктивных технологий. Другие исследователи считают, что риск ВПР у новорожденных обусловлен факторами со стороны родителей, в том числе, бесплодием в анамнезе и его длительностью, возрастом супругов на момент

наступления беременности, состоянием их здоровья [242,257,318,334]. Кроме того, не исключается влияние гормональной терапии на возникновение ВПР у детей [334]. Согласно результатам исследования Parazzini et al., [295], у детей, зачатых с помощью стимуляции овуляции или в программах ВРТ, высокая частота врожденных пороков была связана с поздним репродуктивным возрастом матери и низким качеством ооцитов; возникающими митохондриальными дисфункциями, анеуплоидией, эпигенетическими нарушениями [216].

На возможность влияния длительности бесплодия родителей на высокую частоту пороков развития указывал Kallen B. et al. [242]. Авторами выявлено, что отмечается снижение частоты некоторых видов аномалий (атрезии пищевода, пороков сердечно - сосудистой системы, аномалий нервной трубки), обусловленное коротким периодом бесплодия у родителей.

Применение новых инвазивных методов, включающих ИКСИ и предимплантационную генетическую диагностику, оказывает влияние на развивающийся эмбрион и может повышать риск ВПР. Установлено, что даже применение методов индукции овуляции и внутриматочной инсеминации способствует повышению риска пороков развития относительно популяционного [278,279].

При ИКСИ осуществляют микроманипуляционное введение единственного сперматозоида под визуальным контролем в зрелый ооцит. Учитывая, что ооцит оплодотворяется единственным сперматозоидом, в процессе ИКСИ не происходит естественного отбора. В результате процедура ИКСИ представляет значительную опасность для будущего поколения. Во-первых, каждый сперматозоид в процедуре ИКСИ выбирается эмбриологом в лабораторных условиях. Во-вторых, процесс ИКСИ включает манипуляции с клеточной мембраной и цитоплазмой ооцита, что может привести к повреждению яйцеклетки и нарушению развития эмбриона, а также повышению риска аномалий развития будущего поколения. В-третьих, мужчины, страдающие бесплодием, имеют высокий уровень заболеваний, сцепленных с Y-хромосомой, которые могут быть переданы их детям [137]. Дети, зачатые путем ЭКО+ИКСИ, требуют многолетнего наблюдения и применения

разных видов скрининга для выявления патологии. По данным Американского сообщества репродуктивной медицины, около 47,0% циклов ЭКО в США включают ИКСИ для оплодотворения яйцеклетки. По информации ESHRE и ISMART эти показатели достигают 70,0% [153, 235].

Zhu et al. [334], установлено, что у детей, зачатых с помощью ИКСИ, выше общая распространенность аномалий развития (1,57, 95%, ДИ 1,11-2,23), с преобладанием пороков половой системы (4,39, 95%, ДИ 1,58-12,21) и опорно-двигательного аппарата (1,67, 95%, ДИ 1,01-2,76). Аналогичные данные были получены Bonduelle et al., 2005 [139]. Авторы обследовали 540 детей, зачатых с помощью ИКСИ, у 4,2% из них диагностированы аномалии развития. По сравнению с естественно зачатыми детьми, вероятность серьезных аномалий развития составила 2,77 (95%, ДИ 1,41 - 5,46) для ИКСИ - детей и 1,80 (95%, ДИ 0,85 - 3,81) для ЭКО - детей. Среди пороков у детей, зачатых с помощью ИКСИ, преобладали аномалии урогенитальной системы у мальчиков.

По наблюдениям специалистов, культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты может приводить к повышению частоты ВПР. Наблюдения Kallen B. [242] показывают, что у детей, рожденных в результате переноса эмбриона на стадии бластоцисты, повышается риск врожденных пороков до 1,43 раз, по сравнению с переносом эмбрионов, находящихся в стадии дробления. Описаны случаи врожденных пороков, связанных с бластогенезом, возникающих в первые четыре недели беременности, таких как дефекты передней брюшной стенки и нервной трубки, трахеопищеводный свищ, диафрагмальная грыжа, атрезия ануса и агенезия почек [242].

Известно, что индукция овуляции связана с повышенным риском врожденных аномалий [161]. Экзогенные гонадотрофины могут ухудшать развитие яйцеклеток и эмбрионов, а также восприимчивость эндометрия, увеличить хромосомную анеуплоидию, вызвать эпигенетические изменения и, вследствие этого, оказывают неблагоприятное воздействие на перинатальные исходы и здоровье ребенка [161].

По данным исследований, дети, зачатые с использованием ВРТ, по фенотипическим и биохимическим свойствам отличаются от спонтанно зачатых детей. Не существует единого мнения о возможных механизмах, приводящих к этим изменениям. Среди возможных причин указываются родительские факторы, лекарственная терапия матери, манипуляции с эмбрионом. Необходимо отметить, что все этапы процедуры ВРТ происходят в те же сроки, что и эпигенетическое программирование [225]. В первые дни после зачатия предимплантационный эмбрион чувствителен к факторам окружающей среды, которые могут изменить развитие плода, как с пренатальными, так и постнатальными последствиями [198].

По некоторым данным, у бесплодной супружеской пары выявлен высокий риск нарушенного метилирования ДНК и в будущем нарушений импринтинга у их детей [281, 314]. Лечение и процедуры в пределах репродуктивных технологий, а также неблагоприятные внутриутробные условия могут вызывать эпигеномные изменения и импринтинг расстройства [142,198,206,237]. Факторами, оказывающими влияние на эпигенетическое перепрограммирование во время гаметогенеза и раннего эмбриогенеза, являются: стимуляция овуляции гормональными препаратами, качество используемых сред для культивирования эмбрионов (изменение температуры, кислотность, напряжение кислорода), манипуляции с эмбрионами в процессе протокола ЭКО, ИКСИ, криоконсервации и оттаивания [206]. Так, по данным Ghosh et al., нарушение процессов метилирования плацентарной ДНК возникает при высоком напряжении кислорода в среде культивирования эмбрионов и переноса «свежих» эмбрионов по сравнению с криоконсервированными [216]. Стимуляция яичников связана с повышенным риском возникновения анеуплоидии в искусственно созревающей яйцеклетке и может изменить процесс метилирования. Импринтинг и эпигеномно контролируемые гены играют ключевую роль в процессе имплантации и развитии плаценты [300]. Мутация этих генов может приводить к патологической плацентации и к последующим осложнениям, таким как аномальный рост плода [300].

По данным исследования Argyraki et al., у детей, зачатых с помощью ВРТ, выявлены нарушения импринтинга генов ИФР2, мезодермально-специфического транскрипта (MEST), отцовского экспрессируемого гена 10 (PEG-10), влияющих на развитие плода и изменения веса при рождении [237]. Авторами отмечено, что изменения импринтинга данных генов связано с осложненным течением беременности, повышением риска онкологической патологии, когнитивных и метаболических заболеваний у ребенка. Установлено, что психологический стресс у матери во время беременности также способствует нарушению процессов метилирования ДНК в плаценте и влияет на развитие плода [237].

В литературе описаны примеры появления наследственных синдромов у детей, рожденных с помощью ВРТ. Доказано, что возникновение синдромов Беквита – Видемана и Ангельмана происходит вследствие изменений процессов метилирования и импринтинг расстройств [198]. Между тем известно, что при значительном увеличении относительного риска возникновения синдрома Беквита-Видемана среди детей, рожденных с применением ВРТ, его частота встречаемости в данной группе остается низкой и составляет 1:4000-5500 детей [206].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется изучению показателей роста и веса у детей, зачатых с применением ВРТ [131, 253, 270, 281]. В многочисленных работах подчеркивается, что нет различий в показателях веса и роста у детей раннего возраста, зачатых с использованием ВРТ и естественно зачатых сверстников [139, 170, 331, 332]. Так, при изучении антропометрических показателей детей, рожденных с помощью ЭКО, ИКСИ и спонтанно зачатых, в возрасте 5-12 лет не установлено статистически значимых различий [139]. Как показали исследования Yeung et al., [331], рост и последующее развитие детей, зачатых с применением ВРТ, в возрасте до трех лет было сопоставимым с естественно зачатыми сверстниками. По данным исследования, проведенного в США, выявлено нормальное пубертатное развитие у детей подросткового возраста, зачатых с использованием ВРТ [287].

Противоположные результаты получены другими исследователями. По наблюдениям специалистов, дети, зачатые с применением ВРТ, выше естественно

зачатых сверстников [239]. Показано, что у детей, зачатых с применением ЭКО, выше рост, концентрация в сыворотке крови IGF-1 и значительное повышение уровня IGF-2 [281]. Так, Makhouli et al., 2009 изучив рост детей, зачатых с применением ВРТ, с очень низкой массой тела при рождении, в возрасте 6-10 лет, выявили, что дети группы наблюдения выше ростом, чем группы сравнения [239].

В литературе, посвященной изучению состояния здоровья у детей, зачатых с применением ВРТ, значительное место отводится высокому риску онкологических заболеваний, что потенциально предполагает повышенную иммунную толерантность к опухолевым антигенам [210]. Вместе с тем остается открытым вопрос, влияет ли лечение бесплодия с помощью методов ВРТ или использование конкретных лекарственных препаратов и процедур на повышенный риск развития опухолей у детей. Согласно результатам исследования Hargreave et al. [158], выявлен повышенный риск развития лейкемии и опухолей симпатической нервной системы у детей, рожденных после использования метода переноса замороженных эмбрионов.

Опубликованы данные о высокой вероятности лейкоза, саркомы мягких тканей, нейробластомы, гепатобластомы среди детей, зачатых с использованием ВРТ [158, 275, 292]. Как показали исследования Sundh et al., у детей, зачатых с использованием ВРТ, выявлен повышенный риск развития опухолей центральной нервной системы, злокачественных эпителиальных новообразований [178].

Сходные данные были получены другими исследователями. Проведенный Hargreave et al., метаанализ показал высокий риск развития рака у детей, родившихся после лечения бесплодия методами ВРТ [210]. Необходимо отметить, что авторами подчеркивается и возможное влияние других факторов, таких как бесплодие родителей, курение, социально - экономический статус, соматическое здоровье родителей на частоту онкологических заболеваний у детей.

По наблюдениям Kallern et al. [242], у детей, зачатых с помощью ВРТ, выявлен повышенный риск лейкоза и гистиоцитоза (ОР 1.42, ДИ 1.09–1.87, $p < 0,01$), связанный с преждевременными родами, большим для срока гестации весом при рождении, асфиксией в родах, наличием респираторных заболеваний.

Многие исследователи отмечают, что высокий риск экологических заболеваний связан не с процедурой репродуктивных технологий, а является следствием многих факторов, таких общепризнанных как недоношенность, асфиксия, врожденные аномалии и хромосомные aberrации, а также бесплодие родителей, курение, социально - экономический статус, соматическое здоровье родителей, снижение активности гена, участвующего в регуляции процессов борьбы с опухолью [158,162,317, 275].

В литературе описаны примеры, показывающие также отсутствие повышенного риска онкологических заболеваний среди детей и подростков, зачатых с использованием ВРТ [191, 293]. M. Spaan et al., показали, что общий риск рака у детей, зачатых с применением ВРТ, не увеличивается, по сравнению с общей популяцией и детьми, рожденными у женщин с бесплодием различной этиологии в анамнезе [293]. Согласно результатам исследования Wilkinson et al., общий риск развития рака не был повышенным среди детей, рожденных с использованием донорских ооцитов, процедуры ИКСИ и криоконсервации эмбрионов [191].

Согласно данным многочисленных исследований, определяется высокий уровень распространенности заболеваний, связанных с иммунитетом, включающих нарушения обмена веществ и аллергическую патологию у детей, зачатых с применением программ ВРТ [151,165,212,255]. В литературе описаны примеры высокой вероятности развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, повышенного артериального давления, сердечно - сосудистых заболеваний в подростковом возрасте [134,151,176, 181,183]. Установлено, что у них более высокий уровень глюкозы в крови, триглицеридов и липопротеидов высокой плотности, при этом отмечается снижение инсулиноподобного фактора роста [134]. Как показали исследования Cgomi et al. [151], у детей, рожденных с помощью методов ЭКО и ИКСИ, отмечался более высокий уровень глюкозы в крови натощак, инсулина в сыворотке крови и повышение значений индекса инсулинорезистентности.

Доказано, что процесс индукции овуляции является фактором, способствующим повышению артериального давления. Как показали исследования

La Bastide-Van Gemert et al., [240], систолическое артериальное давление и толщина периферических кожных складок были повышены у детей, зачатых с помощью метода ЭКО, по сравнению с детьми, зачатыми ЭКО в естественном цикле (без индукции овуляции).

Как показали исследования Beydoun et al., у детей, рожденных с применением ВРТ, не выявлено увеличение частоты избыточного веса или ожирения в подростковом возрасте [287]. С другой стороны, Ceelen et al., описали значительное увеличение периферических жировых отложений у детей, зачатых с применением ВРТ, в подростковом возрасте и у взрослых, несмотря на отсутствие изменений в ИМТ [176].

Наблюдения Belva et al., показывают, что у девочек в периоде полового созревания, рожденных от одноплодной беременности, наступившей с помощью ИКСИ, имеется повышенный риск центрального, периферического, общего ожирения [302]. Кроме того, увеличение частоты периферического ожирения выявили у мальчиков подросткового возраста, зачатых с помощью метода ИКСИ.

По наблюдениям специалистов, выявлено повышение концентраций дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) и лютеинизирующего гормона у девочек, зачатых с применением ВРТ, по сравнению с естественно зачатыми сверстниками [176]. Противоположные данные отмечены Sakka et al. [134], которые не выявили различий в уровнях ДГЭАС в сыворотке крови, частоте преждевременного адренархе у девочек, зачатых с использованием ЭКО, по сравнению с контрольной группой.

Дальнейшее изучение этой проблемы проводилось в направлении анализа риска нарушений фертильности у мальчиков, зачатых с помощью метода ИКСИ. Известно, что у мальчиков, зачатых с применением метода ИКСИ, выявлена высокая частота аномалий развития половых органов [139, 281, 314], сниженный уровень тестостерона сыворотки крови в 3 месяца жизни [215], но уровень слюнного тестостерона в период полового созревания сопоставим с группой после естественного зачатия [172, 262, 302].

По некоторым данным, методы ВРТ влияют на функцию щитовидной железы [134,197]. Описаны случаи субклинического гипотиреоза у детей, зачатых с применением ЭКО, и доказано, что уровень тиреотропного гормона был значительно выше у детей возраста 4-14 лет [134]. Как показали исследования Onal et al., субклиническое течение гипотиреоза описано у доношенных детей в позднем неонатальном периоде, зачатых с применением метода ЭКО [197].

Многие авторы уделяют внимание изучению иммунологических особенностей у детей, зачатых с использованием ВРТ.

Исследования на животных продемонстрировали различия в уровнях баланса Th 1 и Th 2 -лимфоцитов и менее эффективного иммунного ответа у потомства, зачатого с помощью ВРТ [136, 249]. Иммунологические изменения у мышей, зачатых с помощью методов ВРТ, описаны в виде сниженного иммунного ответа на вакцинацию и снижения Th 2 -лимфоцитов [136, 249]. Так, Ahmadi et al.[249], установили, что уровни CD4⁺ лимфоцитов и сывороточного IFN- γ были значительно снижены, а уровни ИЛ-4 и ИЛ-17А существенно повышены у мышей, зачатых с помощью ВРТ, в ответ на вакцинацию БЦЖ, что свидетельствует о снижении эффективности иммунных реакций за счет активации гуморального звена иммунитета. Аналогичные данные были получены Karimi et al. [136].

Дисбаланс в клетках Th 1- и Th 2 -лимфоцитов может увеличить риск инфекционных заболеваний, поскольку они важны для защиты от внутриклеточных и внеклеточных патогенов. Увеличение Th 2 -лимфоцитов может быть связано с более высокой распространенностью заболеваний, связанных с иммунитетом, у детей, зачатых с помощью ВРТ [329].

По некоторым данным, выявлены изменения экспрессии генов иммунного ответа в плаценте у пациенток, проходящих лечение с помощью метода ЭКО, что потенциально влияет на иммунные реакции плода и здоровье ребенка [289].

Нормальный иммунный гомеостаз имеет решающее значение для поддержки и стабилизации иммунного ответа человека [329]. Нарушения иммунного и цитокинового гомеостаза вызывают иммунологические расстройства, включающие аллергические и аутоиммунные заболевания [229,310,330]. Так,

повышенные уровни IL-4 играют решающую роль в патогенезе астмы [218]. Проблемы с аллергенами индуцируют высвобождение IL-4 в периферическую кровь, при этом уровни IL-4 усугубляют перибронхиальное воспаление, вызывающее астму [229]. IFN- γ является разновидностью провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в регулировании системного воспаления, резистентности к инсулину и сердечно-сосудистых заболеваний [305].

Возможные изменения в иммунных реакциях у детей, зачатых с использованием ВРТ, остаются малоизученными. Факторы, связанные с родителями, включая бесплодие, возраст матери, осложненное течение беременности, могут оказывать влияние на иммунную систему плода и будущего ребенка [229]. Измененные условия окружающей среды в предимплантационном периоде, такие как питательные среды, препараты для гормональной стимуляции, манипуляции с гаметам и эмбрионами, могут привести к эпигенетическим изменениям [142,245]. Эпигенетические aberrации могут изменить иммунные реакции ребенка и повысить восприимчивость иммунологическим нарушениям в более позднем возрасте [202,281,309].

По данным Xu et al. [329], у детей, рожденных после переноса свежих эмбрионов в протоколе ВРТ, выявлен высокий риск иммунной дисфункции в детстве, проявляющийся в виде повышения уровней IFN- γ и IL-4 в плазме и снижения соотношения IFN- γ к IL-4. Интересно отметить, что уровни IL-4 и отношение IFN- γ к IL-4 значительно коррелировали с повышенным уровнем эстрадиола в день введения ХГЧ. Авторы отмечают, что повышенный уровень эстрадиола до имплантации эмбриона способствовал повышению уровня IL-4 у детей, зачатых путем переноса свежих эмбрионов. Повышенные циркулирующие уровни IFN- γ и IL-4 свидетельствуют о том, что дети, зачатые с помощью ВРТ, подвержены более высокому риску аллергических заболеваний и метаболических нарушений в старшем возрасте. Перенос замороженных эмбрионов не приводил к изменению иммунных показателей у детей.

Согласно «гипотезе о происхождении болезней плода», влияние окружающей среды во время беременности может оказывать влияние на здоровье

в будущем. Предполагается, что эпигенетические изменения, вызванные процедурой ВРТ, могут повлиять на здоровье в долгосрочной перспективе [185].

В многочисленных работах подчеркивается, что у детей, зачатых с применением методов ВРТ, выше частота и риск госпитализаций в связи с респираторными инфекциями в возрасте до 18 месяцев жизни [212,222], с сохранением риска до пяти лет жизни [139,152,165,211,259].

Установлено, что у детей, зачатых с помощью ВРТ, в возрасте 19-36 месяцев жизни повышен риск инфекций как верхних (ОР 1,16, ДИ 1,05-1,28), так и нижних (ОР 1,16, ДИ 1,01-1,33) дыхательных путей, а также частоты госпитализаций в связи с инфекциями нижних дыхательных путей в 1,25 раз (ДИ 1,02-1,53), при этом авторами не выявлено высокого риска респираторных инфекций в возрасте до 18 месяцев [259]. Аналогичные данные получены Pettersson *et al.*, [254], что у детей, зачатых с помощью ВРТ, до пяти лет жизни, повышен риск инфекционных заболеваний в 1,3 раза (ОР 1,31, ДИ 1,15-1,50, 95%), патологии дыхательной системы в 1,16 раза (ДИ 1,02-1,31, 95%), заболеваний пищеварительной системы в 1,33 раза (ДИ 1,12-1,58, 95%).

Установлено, что, детям, зачатым с применением новых репродуктивных технологий, необходимы более частые и продолжительные госпитализации в стационар, обусловленные наличием инфекционных заболеваний и соматической патологии [139, 141, 165]. S.Koivurova *et al.* [243] указывают, что дети, рожденные после ЭКО, значительно чаще подлежат госпитализации (ОР 1,76, $p < 0,0001$) и дольше находятся на стационарном лечении (ОР 4,31, $p < 0,0001$). Основными заболеваниями, приводящими к госпитализации, были болезни среднего уха, пневмонии, гастроэнтериты, патология верхних дыхательных путей, обструктивные бронхиты, бронхиальная астма, ювенильный ревматоидный артрит, эзофагиты. Возможными причинами данных состояний, по мнению авторов, являются иммунологические нарушения у детей, связанные с процедурой ЭКО, но этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В литературе есть указания, что причинами повышенного риска инфекционных заболеваний у детей, зачатых с применением ВРТ, кроме иммунных

нарушений, являются изменения в микробиоме [199]. Так, согласно результатам исследования Lu et al., [138], в микробиоме у новорожденных, зачатых с помощью ВРТ, выявлено снижение разнообразия и относительной численности Bacteroidetes, что обусловлено влиянием перинатальных факторов и грудным вскармливанием, и связано с повышенной восприимчивостью к заболеваниям [160,311].

Многие исследователи отмечают, что факторами, оказывающими влияние на рекуррентное течение респираторных инфекций у детей, зачатых с применением ВРТ, и их иммунологический статус, являются: бесплодие родителей [211,219,222, 322], преждевременные роды и низкая масса тела при рождении, кесарево сечение [258,276,326].

Не исключается роль социобиологических факторов в возникновении повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям у детей, рожденных с помощью ВРТ. Родители детей, зачатых с помощью ВРТ, могут быть чрезмерно осторожны в отношении здоровья ребенка. Этот механизм называют эффектом драгоценного ребенка [259].

Аналогичные данные были получены Hansen et al. [308]. По данным авторов, длительность госпитализации в неонатальном периоде и частота перевода детей в палату интенсивной терапии были достоверно выше среди новорожденных, зачатых с применением ВРТ. На первом году жизни сохранялся высокий риск стационарного лечения и необходимость в одной и более госпитализациях ($p < 0,05$). Среди основных заболеваний, требующих госпитализации на первом году жизни, являлись болезни желудочно-кишечного тракта (ОР 1,5; ДИ 1,0-2,2), урогенитальная патология (ОР 1,6; ДИ 1,0-2,7), врожденные аномалии (ОР 2,1; ДИ 1,6-3,0).

Однако исследования, проведенные Knoester et al., [270] при изучении качества жизни детей, зачатых с помощью ИКСИ, показывают отсутствие различий в их оценках, необходимости обращения за медицинской помощью (за исключением использования физиотерапии в связи с проблемами координации у детей, зачатых с применением ЭКО), заболеваемости.

В последнее время, в литературе большое внимание уделяется высокой распространенности астмы у детей, зачатых с применением ВРТ [166,190,255, 256,288], аллергических респираторных заболеваний и атопического дерматита [164,220]. Однако, как показало исследование Halliday et al., авторами не выявлен повышенный риск астмы в подростковом возрасте [220].

Известно, что преждевременные роды и низкая масса тела при рождении являются предрасполагающими для развития астмы факторами [308]. Между тем известно, что бесплодие родителей [163,256], наследственная отягощенность по аллергологическому анамнезу, особенности иммунной системы матери во время беременности, прием лекарственных препаратов и курение родителей могут быть определяющими факторами в развитии астмы и атопических нарушений у детей, зачатых с применением ВРТ [231]. По наблюдениям специалистов, высокая частота заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, зачатых с помощью методов ВРТ, ассоциирована с повышенным риском развития бронхиальной астмы в школьном возрасте [203]. По данным Magnus et al., рекуррентные инфекции нижних дыхательных путей и острые респираторные заболевания, включая средний отит, могут быть связаны с высокой распространенностью астмы у детей, зачатых с применением ВРТ, в дальнейшем [256]. Сходные данные были получены Kim et al., [174].

На основании вышеизложенного, анализ состояния здоровья у детей, зачатых с применением методов ВРТ, позволит работникам здравоохранения и будущим родителям получить сведения о вероятных рисках. У подавляющего большинства детей, зачатых с помощью методов ВРТ, не выявлено нарушений физического и нервно-психического развития. Долгосрочные исходы о состоянии здоровья детей, зачатых с применением ВРТ, недостаточны.

1.3. Факторы, влияющие на состояние здоровья у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Течение беременности, наступившей вследствие лечения бесплодия методами ВРТ, а также здоровье будущего ребенка зависят от многих факторов [62,244]. Во-первых, будущие родители, участвующие в программах ВРТ, имеют средний возраст от 35 до 39 лет, в результате повышается риск генетических нарушений у ребенка и осложненного течения беременности [242,323]. По данным отечественных и зарубежных исследований, у женщин старше 30 лет, вступивших в протокол ЭКО, отмечается высокий риск осложненного течения беременности и родов: изменений со стороны системы гемостаза, преждевременным родам, патологического прикрепления плаценты, задержки роста плода [54,277].

Во-вторых, медицинские и генетические проблемы бесплодных пар могут влиять на состояние здоровья будущего поколения [334]. Так, у женщин с ожирением, участвующих в программах ВРТ, выявлено снижение «качества» ооцитов и плацентарная недостаточность, что способствует развитию эндокринных и когнитивных нарушений у потомства [334].

Состояние здоровья родителей на момент зачатия ребенка является важным фактором, определяющим течение и исход беременности, наступившей с помощью методов ВРТ [11]. Известно, что у женщин с нарушениями репродуктивной функции имеется высокий риск перинатальных осложнений, возможно связанный с наличием сопутствующей гинекологической патологии [4].

В-третьих, гормональные средства, применяемые в большинстве протоколов ВРТ, различные манипуляции *in vitro* с ооцитами и сперматозоидами, перенос эмбрионов в матку, могут способствовать возникновению нарушений у растущего плода [238]. Следует отметить, что гормональная стимуляция овуляции может обуславливать метаболические изменения у потомства, развитие бронхиальной астмы и онкологической патологии, нарушения когнитивной сферы в школьном возрасте.

В-четвертых, это условия переноса эмбриона (перенос одного или нескольких эмбрионов, подсадка «свежего» или криоконсервированного зародыша). Отсутствие условий для криоконсервации эмбрионов в XX веке создавало необходимость переноса нескольких эмбрионов в полость матки, с целью успешного наступления беременности. В настоящее время общепризнанным является метод переноса одного эмбриона с целью снижения пери- и неонатальных осложнений у детей [300].

В-пятых, это особенности состояния плаценты, которая играет ведущую роль в формировании здоровья будущего ребенка. Анализ литературы показал, что при беременности, наступившей с помощью методов ВРТ, выше частота развития хронической плацентарной недостаточности, оказывающей влияние на неблагоприятное течение перинатального периода [23,114]. Развитие плацентарной недостаточности зависит от нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения. По данным Сосниной А.К., при гистологическом исследовании плацент после ВРТ встречаемость хронической плацентарной недостаточности в виде диссоциированной формы была выше при вторичном бесплодии [114]. Характерными ее гистологическими признаками были: очаговое преобладание промежуточных ворсин зрелого и незрелого типов, что авторы связывают с наличием у женщин воспалительных заболеваний малого таза и нарушением морфофункционального состояния эндометрия. Морфогистологическое исследование изменений в микроциркуляторном русле ворсин хориона показало, что умеренная степень их выраженности встречалась при первичном бесплодии в 53,0% случаев, при вторичном бесплодии - в 66,7% случаев, и характеризовалось умеренной эктазией и полнокровием микроциркуляторного русла ворсин, очаговым полнокровием межворсинчатого и субхориального пространства.

Аналогичные данные получены Говоруха И.Т., что высокая частота хронической субкомпенсированной недостаточности плаценты выявлена у женщин, беременность которых наступила с помощью методов ВРТ, морфологическими проявлениями которой были слабые инволютивно-

дистрофические изменения, очаговые и диффузные нарушения созревания ворсин, утолщение синцитиокапиллярных мембран [23]. Авторами также установлено увеличение риска воспалительных изменений в плацентах у женщин после ЭКО, характеризующееся наличием децидуита, разнообразной степенью полиморфноклеточной инфильтрации, хорионамнионита.

Как показали результаты исследования Zhang [324], структурными особенностями плацент у женщин, беременность которых наступила после ВРТ, являются участки синцитиотрофобласта, лишенные микроворсинок, что характерно для нарушений трансплацентарного метаболизма. По мнению авторов, методы ВРТ влияют на ультраструктуру плаценты с нарушением структуры терминальных ворсин хориона и плацентарного барьера.

Приводятся данные, что при гистологическом заключении последов у женщин, беременность у которых достигнута с помощью ЭКО в программе суррогатного материнства с использованием донорских ооцитов, выявляются ишемические инфаркты в центральной части плаценты, неравномерная дифференцировка котиледонов, незрелость ворсин хориона, массивное периворсинковое отложение фибрина [96].

Таким образом, приоритетное влияние факторов, обусловленных процедурой ВРТ и здоровьем родителей, необходимо оценивать при анализе состояния здоровья детей, зачатых с применением ВРТ. Факторами, связанными с влиянием процедуры ВРТ на здоровье будущего ребенка, являются наступление многоплодной беременности и технические аспекты (типы питательных сред для растущего эмбриона, манипуляции с ооцитами и сперматозоидами, выбор стадии имплантации и другие).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проведено на кафедре педиатрии и неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (ректор – профессор, доктор медицинских наук А.Е. Шкляев). Материалы для научной работы, клинические, лабораторно-инструментальные исследования получены на клинической базе: медицинской организации 3А функционального уровня - в Перинатальном центре Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики» (главный врач – кандидат медицинских наук В.В. Ватулин).

Протокол диссертационного исследования на тему: «Здоровье детей в раннем возрасте, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий» одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. Выписка из протокола № 758 от 20.06.2023г. Обследование детей проводилось с соблюдением этических норм, в соответствии с Хельсинкской декларацией этических принципов проведения медицинских исследований.

В структуре исследования выполнены следующие этапы:

1. анализ литературных данных относительно состояния здоровья детей, родившихся с применением ВРТ, и основных факторов и условий, влияющих на его формирование;
2. изучение состояния здоровья у детей, зачатых с применением ВРТ, в неонатальном периоде, в грудном и раннем возрасте;
3. проведение проспективного исследования с целью определения факторов, оказывающих влияние на рекуррентное течение вирусных инфекций у детей раннего возраста, зачатых с применением ВРТ.

Дизайн диссертационного исследования представлен на рисунке 1.

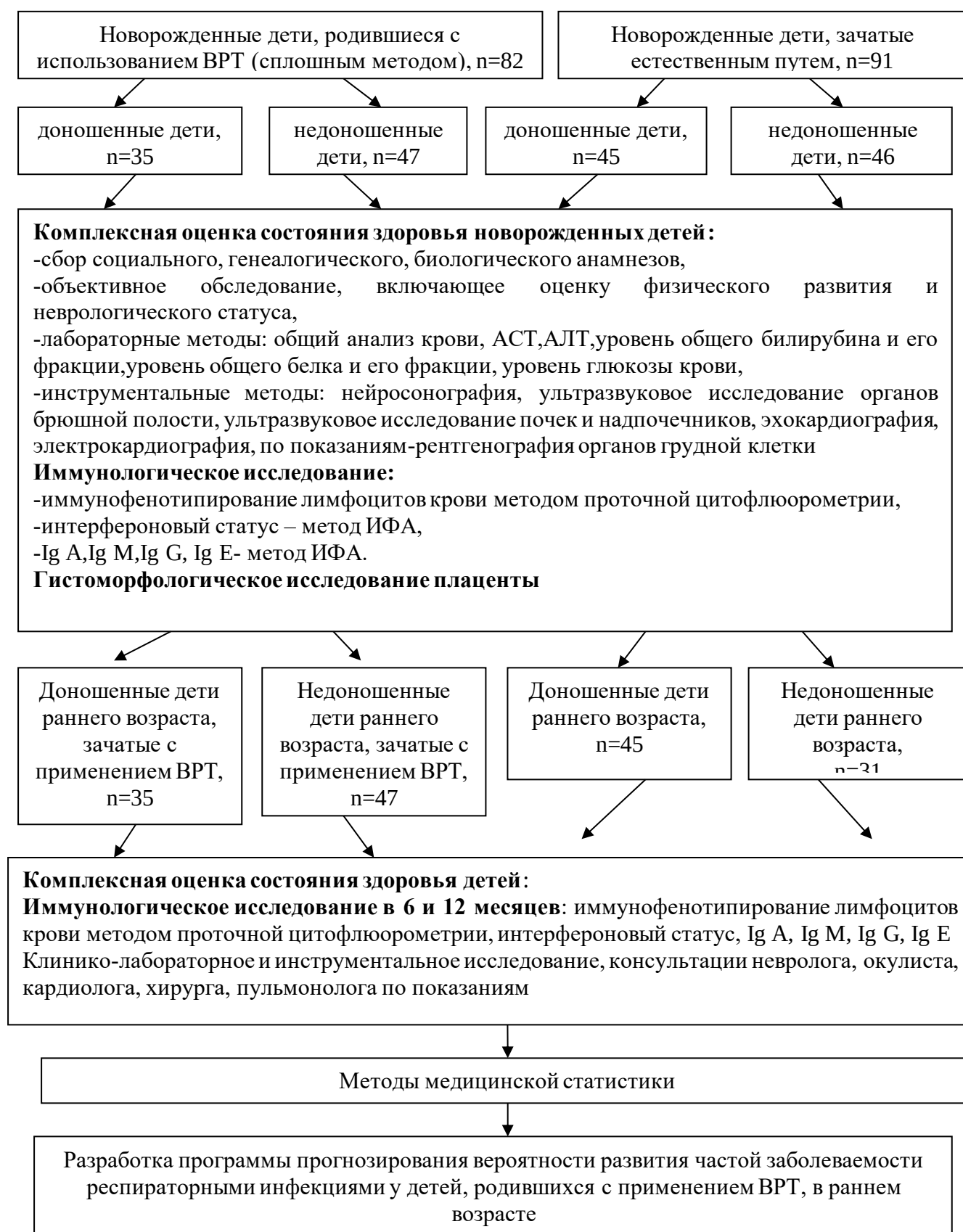


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методом набора пациентов являлся сплошной скрининг группы наблюдения из 82 новорожденных детей, родившихся от одноплодной и многоплодной беременности, наступившей с применением ВРТ, в Перинатальном центре Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики», из которых 35 (42,7%) родились доношенными и 47 (57,3%) – недоношенными, проживающих на территории Удмуртской Республики. Группу сравнения составили дети от одноплодной и многоплодной спонтанно наступившей беременности, включая 45 доношенных и 46 недоношенных детей, родившихся в Перинатальном центре «БУЗ УР 1 РКБ МЗ УР», проживающих на территории Удмуртской Республики.

Критерии включения в группу наблюдения: новорожденные дети, зачатые с помощью методов ВРТ, проживающие на территории Удмуртской Республики; согласие официального представителя на участие ребенка в научном исследовании.

Критерии включения в группу сравнения: дети раннего неонатального периода, родившиеся от беременности, наступившей естественным путем, проживающие в Удмуртской Республике; согласие официального представителя на участие ребенка в научном исследовании.

Критерии исключения из исследования: мертворожденные дети; отсутствие согласия официального представителя на участие ребенка в научном исследовании; дети от одноплодной и многоплодной беременности, наступившей в результате применения методов ВРТ и наступившей естественным путем, проживающие за пределами Удмуртской Республики.

Формирование групп наблюдения и сравнения осуществлялось методом пара – копий, группы обследованных детей сопоставимы по полу (таблица 1) и сроку гестации (таблица 2).

Таблица 1– Распределение обследованных детей по полу

Признаки	Доношенные дети			
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий р	
Мальчики, %	48,5	55,5	0,385	0,535
Девочки, %	51,5	44,5	0,179	0,673
	Недоношенные дети			
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	Статистическая значимость различий р	
Мальчики, %	55,3	45,6	0,351	
Девочки, %	44,7	54,4	0,351	
Примечание – р*- различия показателей статистически значимы (р<0,05)				

Таблица 2– Гестационный возраст обследованных недоношенных детей

Признак	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	Статистическая значимость различий	
			U	p
Гестационный возраст, недели	35,0 [34,0; 35,0]	36,0 [34,0; 36,0]	861,5	0,081
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Состояние здоровья детей в неонатальном периоде оценивали с учетом:

- сбора социального, биологического и генеалогического анамнеза;
- оценки физического развития при рождении по стандартам INTERGROWTH-21;
- объективного обследования с оценкой нервно-психического развития;
- инструментальных методов диагностики (нейросонография, ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиография, эхокардиография, по показаниям – рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости);

–консультаций специалистов: невролога, окулиста, кардиолога, по показаниям – хирурга, нейрохирурга.

Клинический протокол диагностики включал методы с определением показателей клеточного и гуморального иммунитета, интерферонового статуса:

–иммунофенотипирование лимфоцитов крови методом проточной цитофлюориметрии;

–интерферонового статуса –метод ИФА, тест – система «гамма – Интерферон – ИФА–БЕСТ», «альфа – Интерферон – ИФА– БЕСТ» фирмы «Вектор – Бест», Россия;

–Ig A, Ig M, Ig G – метод ИФА, тест – система «Иммуноскрин–G, M, A–ИФА–БЕСТ» фирмы «Вектор – Бест», Россия.

В патологоанатомическом детском отделении №2 БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро» Минздрава Удмуртской Республики (заведующая отделением – к.м.н. И.В. Федорова) проводилось патоморфологическое изучение плаценты у 82 новорожденных группы наблюдения и 91 ребенка группы сравнения. Для оценки гистологических признаков нормального или патологического морфогенеза плаценты, случайным образом производили взятие материала через всю толщу плацентарного диска, включая участки с видимыми макроскопическими патологическими очагами. Следующим этапом фиксировали материал в 15% растворе формалина с последующей заливкой в парафин. Окраска парафиновых срезов толщиной 5-7 мкм. проводилась гематоксилином и эозином по стандартной методике, с целью дальнейшей световой микроскопии. Гистоморфологические характеристики и функциональную зрелость плаценты оценивали с применением специализированной компьютерной программы «АРМ главного специалиста детской патологоанатомической службы (Плацента)».

Дизайн проспективного когортного исследования включал период наблюдения с рождения до возраста трех лет, с проведением комплексной оценки состояния здоровья детей с использованием общепринятых рекомендаций по диспансеризации детей (таблица 3).

Таблица 3 – Период наблюдения и число обследованных детей

Срок наблюдения	Число обследованных детей			
	Доношенные дети		Недоношенные дети	
	Группа наблюдения	Группа сравнения	Группа наблюдения	Группа сравнения
0-1 месяц	35	45	47	46
6 месяцев	35	45	47	46
1 год	35	45	47	31
3 года	35	45	47	31

Анализ данных включал:

–оценку физического развития по перцентильным кривым в соответствии со стандартами ВОЗ, в зависимости от возраста и пола, с расчетом величины стандартного отклонения антропометрических данных от среднепопуляционных;

- анализ основных показателей нервно-психического развития;

–оценку уровня резистентности организма детей с определением частоты и характера течения острых респираторных заболеваний, перенесенных в течение года. Высокая степень резистентности расценивалась при кратности острых респираторных заболеваний 0–1 раз в год, протекающих без осложнений и по длительности не более 14 дней; средняя резистентность – заболевания 2–3 раза в год; сниженная резистентность определялась наличием заболеваний 4–7 раз за год; резко сниженная резистентность – 8 и более раз в год.

–определение показателей клеточного и гуморального иммунитета, интерферонового статуса в возрасте 6 и 12 месяцев;

–оценку лабораторно – инструментальных исследований на первом году жизни у обследованных детей;

–консультации специалистов: невролога, офтальмолога, кардиолога, по показаниям – пульмонолога, хирурга, генетика.

В процессе исследования были использованы истории родов (форма № 096/у), истории развития новорожденного (форма № 097/у), истории развития ребенка (форма № 112/у) детских городских поликлиник г.Ижевска.

Статистическая обработка данных проводилась с применением лицензионных программ «Microsoft Excel 2019» и «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc., USA, 2006), SPSS-17. Количественные показатели проверялись на соответствие нормальному распределению, с использованием значений асимметрии и критерия Шапиро – Уилка, определялись показатели средней величины (M), стандартного отклонения (SD), t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения данных использовались методы непараметрической статистики. Данные абсолютных величин представлялись с помощью медианы (Me), с указанием квартилей [Q1; Q3]. Статистическая значимость различий между абсолютными величинами определялась критерием Манна – Уитни. Различия между относительными данными изучались с помощью χ^2 –критерия Пирсона (с коррективкой по Йетсу и Фишеру). Корреляционный анализ полученных данных проводился методом ранговой корреляции Спирмена (r). Уровень значимости $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый.

Прогностическая статистическая медицинская модель для определения вероятности развития частой заболеваемости респираторными инфекциями у детей раннего возраста, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, построена на базе бинарной логистической регрессии. Оценка качества моделирования проводилась с помощью показателей эффективности – чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Влияние перинатальных и плацентарных факторов на здоровье детей, зачатых с использованием вспомогательных репродуктивных технологий

Установлено, что большинство женщин, родивших доношенных детей с помощью ВРТ, относились к возрастной группе старше 30 лет (67,7% и 27,8%, $\chi^2=11,003$, $p=0,001$), были замужем (92,8% и 74,4%, $\chi^2=3,854$, $p=0,050$), имели высшее профессиональное образование (78,6% и 46,5%, $\chi^2=7,214$, $p=0,007$). Матери недоношенных детей группы наблюдения чаще, чем в группе сравнения, имели также высшее образование (84,0% и 26,3%, соответственно, $\chi^2=20,076$, $p<0,001$) и состояли в зарегистрированном браке (96,0% и 68,4%, соответственно, $\chi^2=7,003$, $p=0,008$). Одним из существенных факторов, определяющих репродуктивное здоровье, является возраст женщины [12]. Результаты исследования показали статистически значимый больший средний возраст женщин, родивших как доношенных ($33,2\pm 4,6$ года и $28,0\pm 4,0$ года, соответственно, $p<0,001$), так и недоношенных детей ($30,7\pm 3,4$ года и $28,3\pm 4,2$ года, соответственно, $p=0,024$), зачатых с применением ВРТ.

При анализе репродуктивной функции женщин, родивших детей с применением методов ВРТ, установлено, что у них преобладало первичное бесплодие. В структуре причин женского бесплодия превалировали трубно-перитонеальный фактор (33,9%), наружный генитальный эндометриоз (24,5%), синдром поликистозных яичников (15,0%), и эндокринные нарушения в виде отсутствия овуляции (9,4%). Длительность бесплодия составляла 6,2 (2,5) года. Из методов ВРТ изолированное ЭКО с переносом свежих эмбрионов использовалось у 47,1% женщин, ЭКО в сочетании с ИКСИ у 22,6%, ЭКО с использованием донорских ооцитов у 15,0% женщин, ЭКО с переносом криоконсервированных эмбрионов у 15,0% женщин. С первого раза процедура ЭКО закончилась

наступлением беременности у 49,0% женщин, со второй попытки ЭКО забеременели 33,9% женщин, с третьей более попыток - 17,1% женщин (таблица 4).

Таблица 4 – Особенности репродуктивного здоровья женщин группы наблюдения

Характеристика	Группа наблюдения (n=53)	
	Абс.	Отн. (%)
Первичное бесплодие	33	62,2
Вторичное бесплодие	20	37,7
Причины бесплодия:		
Трубно-перитонеальная форма бесплодия	18	33,9
Ановуляторное бесплодие	5	9,4
Эндометриоз-ассоциированное бесплодие	13	24,5
Бесплодие, связанное с мужским фактором	6	11,3
Синдром поликистозных яичников	8	15,0
Продолжительность бесплодия:		
До 3 лет	7	13,2
От 4 до 5 лет	18	33,9
От 6 до 10 лет	28	52,8
Количество протоколов ЭКО		
1	26	49,0
2	18	33,9
3	6	11,3
4	2	3,8
5	1	1,9
Методы терапии бесплодия:		
ЭКО	25	47,1
ЭКО в сочетании с ИКСИ	12	22,6
ЭКО с использованием донорских ооцитов	8	15,0
ЭКО с использованием криоконсервированных эмбрионов	8	15,0

У большинства матерей группы наблюдения выявлена хроническая патология. Оценка экстрагенитальной заболеваемости матерей, родивших доношенных детей, показала, что болезни сердечно-сосудистой системы, заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы

регистрировались статистически значимо чаще в группе наблюдения (таблица 5). Частота встречаемости заболеваний органов мочевыделительной системы статистически значимо не различалась в обеих группах. При анализе хронической гинекологической патологии частота ее была выше у матерей доношенных детей, зачатых с использованием ВРТ (таблица 5). Лидирующее место в структуре генитальных заболеваний занимали наружный генитальный эндометриоз, синдром поликистозных яичников, хронический сальпингоофорит, эрозия шейки матки. Отягощенный акушерский анамнез женщин группы наблюдения включал наличие самопроизвольных выкидышей (32,1% и 4,6%, $p=0,002$) и замерших беременностей (25,0% и 4,6%, $p=0,012$). Особенности хронических заболеваний у матерей, родивших доношенных детей с помощью ВРТ, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Хронические заболевания у матерей, родивших доношенных детей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Заболевания	Группа наблюдения (n=28) %	Группа сравнения (n=43) %	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Хроническая соматическая патология матери (%):	82,1	51,1	7,012	0,008*
болезни эндокринной системы	46,4	0	24,439	<0,001*
болезни системы кровообращения	78,6	48,8	6,277	0,012*
болезни пищеварительного тракта	50,0	11,6	12,740	<0,001*
Болезни почек и мочевыделительной системы	35,7	18,6	2,623	0,105
Хронические генитальные заболевания, в том числе (%):	96,4	55,8	13,824	0,001*
Эндометриоз	35,7	0	17,875	<0,001*
Хронический сальпингоофорит	25,0	9,3	3,192	0,074
Синдром поликистозных яичников	25,0	4,6	6,344	0,012*
Эрозия шейки матки	25,0	20,9	0,161	0,688
Самопроизвольные выкидыши	32,1	4,6	9,789	0,002*
Замершая беременность в анамнезе	25,0	4,6	6,344	0,012*
Первичное бесплодие	64,2	2,3	33,216	<0,001*
Вторичное бесплодие	35,7	0	17,875	<0,001*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Было обнаружено, что у женщин, родивших недоношенных детей с помощью методов ВРТ, статистически значимо чаще диагностировалась хроническая гинекологическая патология (таблица 6). В структуре гинекологических заболеваний преобладали воспалительные заболевания придатков (40,0% и 10,5%, соответственно, $p=0,006$), наружный генитальный эндометриоз (12,0% и 5,3%, $p>0,05$), эрозия шейки матки (12,0% и 5,3%, $p>0,05$). Высокая встречаемость ранних репродуктивных потерь в анамнезе, в том числе, внематочной беременности (12,0% и 5,3%, $p>0,05$) и самопроизвольных выкидышей (24,0% и 10,5%, $p>0,05$), была характерной для матерей обеих групп, родивших недоношенных детей.

Таблица 6 – Хронические заболевания у матерей, родивших недоношенных детей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Заболевания	Группа наблюдения (n=25) %	Группа сравнения (n=38) %	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Хроническая соматическая патология матери (%):	72,0	50,0	2,745	0,098
болезни эндокринной системы	20,0	10,5	1,121	0,290
болезни системы кровообращения	52,0	47,3	0,144	0,704
болезни пищеварительного тракта	40,0	23,6	2,623	0,105
болезни почек и мочевыделительной системы	12,0	36,8	4,443	0,035*
Гематологические заболевания	24,0	2,6	6,963	0,008*
Хронические генитальные заболевания, в том числе (%):	72,0	39,4	5,893	0,015*
эндометриоз	12,0	5,3	0,937	0,333
Хронический аднексит	40,0	10,5	7,473	0,006*
Эрозия шейки матки	12,0	5,3	0,937	0,333
Внематочная беременность	12,0	5,3	0,937	0,333
Самопроизвольные выкидыши	24,0	10,5	2,061	0,151
Первичное бесплодие	60,0	0	29,206	<0,001*
Вторичное бесплодие	40,0	2,6	14,439	<0,001*
Медицинские аборт	28,0	44,7	1,601	0,206
Примечание – p* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Структура сопутствующей хронической соматической патологии у женщин, родивших недоношенных детей, характеризовалась заболеваниями желудочно–кишечного тракта, патологией сердечно–сосудистой системы, болезнями эндокринной системы, как видно из таблицы 6. Гематологические заболевания статистически значимо чаще выявлялись у женщин группы наблюдения (24,0% и 2,6%, $\chi^2=0,952$, $p>0,05$), а заболевания мочевыделительной системы– в группе сравнения (12,0% и 36,8%, $\chi^2=4,443$, $p=0,035$).

В подавляющем большинстве случаев беременность, наступившая в результате применения методов ВРТ, характеризовалась осложненным течением (таблица 7).

Таблица 7 – Течение беременности и родов у женщин, родивших доношенных детей с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий

Признак	Группа наблюдения (n=28)	Группа сравнения (n=43)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Осложненное течение беременности	100,0	90,6	2,760	0,097
Железодефицитная анемия	42,8	51,2	0,469	0,494
Гестоз	25,0	16,2	0,815	0,367
Угроза прерывания беременности	75,0	30,2	13,618	<0,001*
Хроническая фето-плацентарная недостаточность	32,1	9,3	5,915	0,015*
Перинатально-значимые инфекции	60,7	76,7	2,092	0,148
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	32,1	23,2	0,683	0,408
Кесарево сечение	92,8	30,2	26,863	0,001*
Преэклампсия и эклампсия во время родов	14,2	11,6	0,108	0,742
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Патологическое течение беременности у матерей группы наблюдения, родивших доношенных детей, проявлялось угрозой прерывания (75,0% и 30,2%;

$p < 0,0061$) и хронической фето–плацентарной недостаточностью (32,1% и 9,3%, $p = 0,015$). Выявлено, что ранние и поздние гестозы (25,0% и 16,2%, $p > 0,05$), анемия (42,8% и 51,2%, $p > 0,05$), урогенитальные инфекции (46,4% и 55,8%, $p > 0,05$) отмечались у женщин обеих групп.

Среди значимых осложнений беременности у женщин, родивших недоношенных детей с помощью методов ВРТ, являлась угроза прерывания (92,0% и 50,0%, $p < 0,001$). Частота анемии (28,0% и 23,6%, $p > 0,05$), хронической фето–плацентарной недостаточности (24,0% и 26,3%, $p > 0,05$), гестозов I и II половины беременности (20,0% и 21,0%, $p > 0,05$), преждевременного созревания плаценты (24,0% и 10,5%, $p > 0,05$) была сопоставима в обеих группах (таблица 8).

Необходимо отметить высокую частоту родоразрешения путем операции кесарево сечение у женщин группы наблюдения, родивших как доношенных (92,8% и 30,2%, $p < 0,001$), так и недоношенных детей (96,0% и 52,6%, $p < 0,001$). Показаниями к оперативному родоразрешению являлись декомпенсация фето–плацентарной недостаточности, нарастание симптомов гестоза, развитие преэклампсии и эклампсии во время родов. Так, преэклампсия средней и тяжелой степени (60,0% и 13,2%, $p < 0,001$) статистически значимо чаще регистрировалась у матерей недоношенных детей группы наблюдения.

Таблица 8 – Течение беременности и родов у женщин, родивших недоношенных детей с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий

Признак	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=38)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Осложненное течение беременности	100,0	94,7	1,359	0,244
Железодефицитная анемия	28,0	23,6	0,148	0,700
Гестоз	20,0	21,0	0,010	0,920
Угроза прерывания беременности	92,0	50,0	11,970	0,001*

Продолжение Таблицы 8

Хроническая фето-плацентарная недостаточность	24,0	26,3	0,043	0,836
Перинатально-значимые инфекции, в том числе:	76,0	76,3	0,001	0,977
Вызванные внутриклеточными возбудителями	32,0	57,9	4,054	0,044*
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	24,0	18,4	0,287	0,592
Преждевременное созревание плаценты	24,0	10,5	2,050	0,152
Кесарево сечение	96,0	52,6	13,465	0,001*
Преэклампсия и эклампсия во время родов	60,0	13,2	15,270	0,001*
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	24,0	10,5	2,050	0,152
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Изучение гистологического строения плацент выявило ряд особенностей (таблица 9). Хроническая недостаточность плаценты разной степени выраженности определялась статистически значимо чаще у женщин, родивших доношенных детей с помощью методов ВРТ (100,0% и 88,8%, $p = 0,042$), основным проявлением которой являлось нарушение созревания ворсинчатого хориона. Диссоциированный вариант нарушения созревания ворсин хориона в группе наблюдения у женщин, родивших доношенных детей, встречался чаще (в 71,4% случаев, в группе сравнения – в 52,1%, $p > 0,05$), в виде несоответствия зрелости плаценты сроку гестации.

Инволютивно–дистрофические изменения в плаценте, как морфологический маркер расстройства ее кровообращения, выявлены у матерей, родивших доношенных детей, в виде псевдоинфарктов (71,4% и 80,0%, $p > 0,05$), кальциноза хориальных ворсинок (71,4% и 71,1%, $p > 0,05$), фокальных некрозов ворсинок

(57,1% и 77,7%, $p=0,048$). Данные нарушения в плаценте являются патогномоничными для ранних и поздних гестозов, хронической плацентарной недостаточности, длительной угрозы прерывания беременности, и соответствуют анамнезу женщин. Комплексный анализ симптомов хронической недостаточности плаценты с применением программы для персонального компьютера показал, что высокая степень ее выраженности в группе доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, была чаще (28,5% и 4,4%, $p=0,003$).

Проявлениями компенсаторно–приспособительных процессов у доношенных детей обеих групп являлось снижение количества синцитиальных почек «молодых» (65,7% и 82,2%, $p>0,05$) и «старых» (71,4% и 97,7%, $p=0,001$), синциокапиллярных мембран (65,7% и 77,7%, $p>0,05$) в плаценте.

Обращает внимание, что признаки инфекционного поражения плаценты реже зарегистрированы у доношенных новорожденных группы наблюдения (51,4% и 86,6%, $p<0,001$). Среди воспалительных изменений в последах у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, статистически значимо реже отмечались – париетальный децидуит (45,7% и 84,4%, $p<0,001$), интервиллузит (22,8% и 44,4%, $p=0,045$), базальный децидуит (22,8% и 60,0%, $p<0,001$).

Таблица 9 – Результаты гистологического исследования последа у доношенных детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Признаки	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Макроскопические особенности плаценты (%):				
дефицит массы плаценты	5,7	4,4	0,067	0,796
аномалии формы последа	11,4	13,3	0,065	0,798
аномальное прикрепление пуповины	22,8	17,7	0,317	0,573
Признаки инфекционного поражения (%):	51,4	86,6	11,934	<0,001*

Продолжение Таблицы 9

базальный децидуит	22,8	60,0	11,037	<0,001*
васкулит опорных пластин и хориальной пластинки	0	6,6	2,424	0,119
виллузит	8,6	13,3	0,447	0,504
интервиллузит	22,8	44,4	4,033	0,045*
краевой плацентит	0	24,4	9,919	0,002*
париетальный децидуит	45,7	84,4	13,462	<0,001*
париетальный хориодецидуит	11,4	13,3	0,065	0,798
плацентарный хориоамнионит	0	15,5	5,967	0,015*
пуповинный флебит	0	6,6	2,424	0,119
Инволютивно-дистрофические изменения (%):	80,0	91,1	2,049	0,152
афункциональные зоны	51,4	44,4	0,385	0,535
Патологические инфаркты в плаценте	5,7	4,4	0,067	0,796
Кальциноз хориальных ворсинок	71,4	71,1	0,001	0,975
редукция сосудистого русла терминальных ворсин	31,4	31,1	0,001	0,976
фиброз стромы ворсин и склероз их сосудов	42,9	57,7	1,754	0,185
Множественные псевдоинфаркты	71,4	80,0	0,799	0,371
фокальные некрозы эпителия ворсин	57,1	77,7	3,902	0,048*
Нарушение созревания ворсинчатого хориона (%):	74,2	55,5	2,989	0,084
диссоциированное нарушение созревания	71,4	53,3	2,716	0,099
патологическая незрелость виллезного дерева	17,1	17,7	0,005	0,941
Компенсаторно-приспособительные изменения (%):	100,0	97,7	0,788	0,375
компенсаторный ангиоматоз стромы ворсин	51,4	20,0	8,697	0,003*
«молодые» синцитиальные почки	65,7	82,2	2,861	0,091

Продолжение Таблицы 9

«старые» синцитиальные почки	71,4	97,7	11,526	0,001*
синцитиокапиллярные мембраны	65,7	77,7	1,437	0,231
Признаки острой недостаточности плаценты (%):	91,4	88,8	0,141	0,707
парез сосудов	82,8	17,7	33,542	0,001*
парабазальная гематома до 1 суток	17,1	31,1	2,049	0,152
межворсинчатая гематома до 1 суток	28,5	40,0	1,130	0,288
Морфологическое заключение				
Компенсаторно-приспособительные процессы (%):	100,0	100,0	0	>0,05
низкая степень	22,9	22,2	0,005	0,946
средняя степень	48,5	66,6	2,660	0,103
высокая степень	31,4	11,1	5,079	0,024*
Хроническая недостаточность плаценты (%):	100,0	88,8	4,148	0,042*
низкая степень	51,4	46,6	0,179	0,673
средняя степень	22,9	51,1	6,622	0,010*
высокая степень	28,5	4,4	8,988	0,003*
Примечание – p* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Результаты гистологического исследования плацент недоношенных детей представлены в таблице 10. Патоморфологическими особенностями плацент в группе матерей, родивших недоношенных детей с применением ВРТ, являлось нарушение созревания и дифференцировки ворсинчатого хориона в 76,6% случаев, что было статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 56,5% (p=0,040). Незрелость плаценты к определенному гестационному сроку способствует гипотрофии плода и преждевременному прерыванию беременности, что согласуется с данными нашего исследования.

Наличие инволютивно-дистрофических изменений в последах недоношенных детей в виде псевдоинфарктов (76,6% и 82,6%, p>0,05),

кальцификации (91,4% и 63,0%, $p=0,001$), фокальных некрозов ворсин хориона (91,4% и 82,6%, $p>0,05$) способствует задержке внутриутробного развития плода, что соответствует результатам нашего исследования.

Признаки острой декомпенсации плацентарной недостаточности выявлялись чаще у недоношенных детей группы наблюдения (95,7% и 76,0%, $p=0,006$), как видно из таблицы 10. Характерными морфологическими проявлениями острой плацентарной недостаточности являлись парез сосудов и различные варианты гематом.

Наиболее характерными компенсаторно–приспособительными реакциями в группе плацент, которым соответствовали недоношенные дети, отмечались: «молодые» (85,1% и 91,3%, $\chi^2=0,856$, $p=0,355$) и «старые» (91,4% и 100,0%, $\chi^2=4,091$, $p=0,043$) синцитиальные почки, синциокапиллярные мембраны (68,0% и 63,0%, $\chi^2=0,262$, $p=0,609$).

Воспалительные изменения в плаценте, плодных оболочках и пуповине выявлены у недоношенных в обеих группах (25,5% и 41,3%, $\chi^2= 2,602$, $p=0,107$). Признаки париетального децидуита, как наиболее характерного морфологического критерия гематогенной инфекции, диагностировались статистически значимо чаще у недоношенных детей группы наблюдения (34,0% и 13,0%, $\chi^2=5,676$, $p=0,017$). Необходимо отметить, что флебит сосудов пуповины и краевой плацентит определялись только у детей группы сравнения.

Таблица 10 – Результаты гистологического исследования последа у недоношенных детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Признаки	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Макроскопические особенности плаценты:				
аномалии формы последа	12,7	30,4	4,299	0,038*
аномальное прикрепление пуповины	17,0	13,0	0,288	0,592

Продолжение Таблицы 10

Признаки инфекционного поражения (%):	25,5	41,3	2,602	0,107
базальный децидуит	12,7	21,7	1,314	0,252
васкулит опорных пластин и хориальной пластинки	4,3	8,7	0,759	0,384
виллузит	8,5	10,8	0,148	0,700
интервиллузит	17,0	30,4	2,316	0,128
краевой плацентит	0	8,7	4,271	0,039*
париетальный децидуит	34,0	13,0	5,676	0,017*
париетальный хориодецидуит	17,0	17,4	0,002	0,962
плацентарный хориоамнионит	12,7	4,3	2,095	0,148
Флебит сосудов пуповины	0	8,7	4,271	0,039*
Инволютивно-дистрофические изменения (%):	97,8	86,9	3,980	0,046*
афункциональные зоны	25,5	21,7	0,185	0,667
Патологические инфаркты в плаценте	8,5	17,4	1,631	0,202
Кальциноз хориальных ворсинок	91,4	63,0	10,760	0,001*
редукция сосудистого русла терминальных ворсин	25,5	21,7	0,185	0,667
фиброз стромы ворсин и склероз их сосудов	34,0	21,7	1,747	0,186
сужение сосудов стволых и промежуточных ворсин	38,2	13,0	7,744	0,005*
Множественные псевдоинфаркты	76,6	82,6	0,517	0,472
фокальные некрозы эпителия ворсин	91,4	82,6	1,631	0,202
Нарушение созревания ворсинчатого хориона (%):	76,6	56,5	4,216	0,040*
диссоциированное нарушение созревания	74,4	45,6	8,058	0,005*
патологическая незрелость виллезного дерева	8,5	13,0	0,498	0,480

Продолжение Таблицы 10

Компенсаторно-приспособительные реакции (%):	100,0	100,0	0	>0,05
компенсаторный ангиоматоз стромы ворсин	17,0	21,7	0,332	0,565
«молодые» синцитиальные почки	85,1	91,3	0,856	0,355
«старые» синцитиальные почки	91,4	100,0	4,091	0,043*
синцитиокапиллярные мембраны	68,0	63,0	0,262	0,609
Признаки острой недостаточности плаценты (%):	95,7	76,0	7,471	0,006*
парез сосудов	91,4	63,0	10,760	0,001*
парабазальная гематома до 1 суток	8,5	13,0	0,498	0,480
межворсинчатая гематома до 1 суток	29,8	4,3	10,562	0,001*
Морфологическое заключение				
Компенсаторно-приспособительные процессы (%):	100,0	100,0	0	>0,05
низкая степень	42,5	47,8	0,261	0,609
средняя степень	38,2	39,1	0,007	0,934
высокая степень	19,1	13,0	0,641	0,423
Хроническая недостаточность плаценты (%):	100,0	100,0	0	>0,05
низкая степень	17,0	17,4	0,002	0,962
средняя степень	42,5	39,1	0,113	0,737
высокая степень	40,4	43,4	0,089	0,765
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Таким образом, морфогистологическое исследование плацент у матерей, родивших детей с применением ВРТ, выявило признаки как острой, так и хронической недостаточности плаценты разной степени интенсивности. Прегравидарная подготовка к наступлению беременности с применением методов

ВРТ, обуславливает меньшую частоту воспалительных изменений в последах доношенных и недоношенных детей группы наблюдения.

3.2. Неонатальный период и его особенности у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

По результатам проведенного исследования, многоплодная беременность в программах ВРТ наступила в 67,0% случаев (46 детей родились из дихориальной диамниотической двойни, 9 детей – из тройни). Среди новорожденных детей, зачатых с применением протоколов ВРТ, отмечалась высокая частота преждевременного рождения (57,3%).

Антропометрические показатели доношенных новорожденных детей, зачатых с применением ВРТ, были значимо меньшими и представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Антропометрические показатели доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий и в группе сравнения, в неонатальном периоде

Показатель	Доношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	T	p
Масса тела, г	3097,7 (467,9)	3445,5 (356,5)	-3,775	<0,001*
Длина тела, см	51,7 (2,7)	53,0 (1,7)	-2,649	0,010*
Окружность головы, см	34,6 (1,0)	34,9 (1,0)	-1,118	>0,05
Окружность груди, см	33,1 (1,7)	34,0 (1,2)	-2,725	0,008*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Показатели физического развития недоношенных новорожденных детей, зачатых с применением ВРТ, были значимо меньшими, чем в группе после естественного зачатия (таблица 12).

Таблица 12 – Показатели физического развития недоношенных новорожденных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий и в группе сравнения

Показатель	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	T	p
Масса тела, г	2151,9 (476,0)	2598,7 (453,5)	-4,320	<0,001*
Длина тела, см	46,7 (3,4)	48,6 (2,7)	-3,063	0,003*
Окружность головы, см	31,8 (1,9)	32,8 (1,5)	-2,718	0,008*
Окружность груди, см	29,3 (2,6)	30,8 (1,9)	-3,145	0,002*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Большая доля недоношенных детей группы наблюдения родились на сроке 34–36 недель гестации (таблица 13). С очень низкой массой тела родились 12,7% недоношенных группы наблюдения.

Таблица 13 – Характеристика недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Срок гестации, нед.	Количество детей	Масса тела, гр. Медиана	Длина тела, см Медиана
34-36	41	2320 [1990; 2570]	48 [46; 49]
31-33	1	1390	41
28-30	5	1230 [1100; 1289]	40 [38,5; 41,5]

Анализ особенностей течения периода ранней неонатальной адаптации у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, показал, что характерным для них является состояние при рождении средней степени тяжести (54,2% и 6,6%, $p<0,001$) и реже - удовлетворительное (45,7% и 93,3%, $p<0,001$), как видно из таблицы 14. Ранний неонатальный период протекал с осложнениями и у большинства недоношенных детей – состояние при рождении было тяжелым статистически значимо чаще у детей группы наблюдения (36,2% и 6,5%, $p=0,001$), что было связано с наличием соматической и неврологической патологии (таблица 15).

Анализ функциональных параметров по шкале Апгар показал, что на первых минутах жизни с оценкой 7 баллов и выше родились 80,0% доношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, что было значимо ниже, чем в группе сравнения (97,7%, $p=0,009$). Неблагоприятное течение беременности и родов реализовалось в высокие показатели асфиксии средней (11,4% и 0%, $p=0,004$) и тяжелой (8,6% и 0%, $p=0,045$) степени у доношенных детей группы наблюдения. Состояние недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, оценивалось по шкале Апгар на первых минутах жизни 7 баллов и выше у 68,1%, что было сопоставимо с данными группы сравнения (78,3%, $p>0,05$). Частота интранатальной асфиксии при рождении у недоношенных детей группы наблюдения была сравнима с показателями группы сравнения (31,9% и 21,7%, $p>0,05$).

В структуре проявлений дезадаптационного синдрома в раннем неонатальном периоде у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, преобладали гипогликемия (31,4% и 8,8%, $p=0,010$) и патологическая убыль массы тела (22,9% и 2,2%, $p=0,004$). С одинаковой частотой в обеих группах регистрировались отечный синдром, полицитемический синдром, проявления полового криза и гипербилирубинемия.

Таблица 14 – Постнатальная адаптация и ранний неонатальный период у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Признаки	Доношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	χ^2	p
Дети, родившиеся в асфиксии (%):	20,0	0	13,038	<0,001*
Средней степени тяжести	11,4	0	8,340	0,004*
тяжелой степени	8,6	0	4,007	0,045*
Нарушения постнатальной адаптации (%):	45,7	24,4	3,983	0,046*
Отечный синдром	25,7	15,5	1,270	0,260
Гипогликемия в раннем неонатальном периоде	31,4	8,8	6,565	0,010*
Полицетемический синдром	20,0	20,0	0	1,0
Патологическое течение неонатальной желтухи	25,7	13,3	1,981	0,159
Половой криз	20,0	13,3	0,643	0,423
Патологическая убыль массы тела	22,9	2,2	8,396	0,004*
Состояние при рождении (%):				
удовлетворительное	45,7	93,3	22,391	<0,001*
средней степени	54,2	6,6	22,391	<0,001*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Нарушения ранней неонатальной адаптации в виде отечного синдрома (34,0%; в группе сравнения – 26,0%; p>0,05), гипопроотеинемии (19,1% и 10,8%, p>0,05), гипербилирубинемии (59,5% и 58,6%, p>0,05) выявлены в обеих группах недоношенных детей, без существенных различий.

Характеризуя особенности дезадаптации недоношенных детей, зачатых с помощью методов ВРТ, необходимо указать отсутствие статистически значимых различий, кроме более высокой частоты гипогликемии (31,9% и 10,8%, p=0,014) и

патологической убыли массы тела (36,2% и 17,4%, $p=0,041$). Средние показатели глюкозы в крови у недоношенных обеих групп при выявлении гипогликемии, составляли 1,1 [0,9; 1,5] ммоль/л и 1,4 [1,1; 1,7] ммоль/л, были без статистически значимых различий. Расстройства гемостаза в виде геморрагического синдрома отмечались только у недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ (8,5%, $p=0,044$).

Таблица 15 – Постнатальная адаптация и ранний неонатальный период у недоношенных детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Признаки	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	χ^2	p
Дети, родившиеся в состоянии асфиксии (%):	31,9	21,7	1,225	0,268
Средней степени тяжести	25,5	17,4	0,913	0,312
тяжелой степени	6,4	4,3	0,189	0,664
Нарушения постнатальной адаптации (%):	72,3	69,5	0,087	0,768
Отечный синдром	34,0	26,0	0,814	0,367
Гипогликемия в раннем неонатальном периоде	31,9	10,8	6,100	0,014*
Полицетемический синдром	17,0	10,8	0,732	0,392
Патологическое течение неонатальной желтухи	59,5	58,6	0,007	0,931
Половой криз	4,3	8,7	0,759	0,384
Патологическая убыль массы тела	36,2	17,4	4,171	0,041*
гипопротеинемия	19,1	10,8	1,246	0,264
Состояние при рождении (%):				
удовлетворительное	2,1	41,3	21,137	<0,001*
средней степени	61,7	52,2	0,861	0,353
тяжелое	36,2	6,5	12,106	0,001*
Примечание – p* - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Неблагоприятное течение гестационного периода и родов, особенности ранней неонатальной адаптации способствовали высокой частоте нарушений в состоянии здоровья у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением

ВРТ. При анализе структуры заболеваний у детей, зачатых с применением ВРТ, в позднем неонатальном периоде установлено, что с наибольшей частотой регистрировались перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, гипербилирубинемии новорожденных, патология сердечно-сосудистой системы, рождение маловесными к сроку гестации. Спектр выявленных заболеваний у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в позднем неонатальном периоде представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Заболевания в позднем неонатальном периоде у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Признак	Доношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	χ^2	p
Перинатальное поражение ЦНС (%)	68,6	11,1	28,128	<0,001*
Патология ССС (%)	42,8	2,2	20,317	<0,001*
Гипербилирубинемии новорожденных (%)	48,5	11,1	13,857	<0,001*
Маловесный к сроку гестации (%):	45,7	8,8	14,239	<0,001*
Кефалогематома (%)	2,8	2,2	0,033	0,857
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (%)	5,7	2,2	0,665	0,415
Врожденные аномалии, деформации (%):	25,7	4,4	7,510	0,006*
Гидронефроз	5,7	0	2,637	0,104
Пиелозктазия	5,7	2,2	0,665	0,415
Врожденная дисплазия тазобедренного сустава	14,2	2,2	4,130	0,042*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Анализ структуры соматической патологии у недоношенных детей представлен в таблице 17.

Таблица 17 – Заболевания позднего неонатального периода у недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Признак	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	χ^2	p
Перинатальное поражение ЦНС (%)	100,0	89,1	6,409	0,012*
Патология ССС (%)	91,5	60,8	12,069	<0,001*
Гипербилирубинемии новорожденных (%)	65,9	56,5	0,872	0,350
Маловесный к сроку гестации (%)	34,0	4,3	13,133	<0,001*
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (%)	8,5	4,3	0,667	0,414
Дыхательные нарушения, характерные для перинатального периода (%):	27,6	6,5	7,292	0,007*
респираторный дистресс синдром	14,8	6,5	1,698	0,193
врожденная пневмония	12,7	0	6,277	0,013*
Врожденные аномалии развития (%):	36,2	2,2	17,213	<0,001*
ВПС (%)	14,9	2,2	4,784	0,029*
Врожденные аномалии мочевой системы (%):	21,2	0	10,966	0,001*
Гидронефроз	2,1	0	0,989	0,320
Пиелозектазия	10,6	0	5,172	0,023*
Гипоспадия	8,5	0	4,091	0,043*
Врожденная дисплазия тазобедренного сустава (%)	12,7	4,3	2,095	0,148
Кистозная болезнь легкого (%)	2,1	0	0,989	0,320
Полидактилия (%)	2,1	0	0,989	0,320
Гемангиома (%)	6,4	2,2	1,001	0,317
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Среди доношенных (45,7% и 8,8%, $p<0,001$) и недоношенных (34,0% и 4,3%, $p<0,001$) новорожденных группы наблюдения отмечался высокий процент детей, рожденных маловесными для гестационного возраста.

Нарушения в функционировании сердечно – сосудистой системы чаще выявляли среди доношенных (42,8%, $p<0,001$) и недоношенных (91,5%, $p<0,001$) детей, зачатых с помощью программ ВРТ. Фетальные коммуникации в виде функционирующего овального окна (28,6%) и дополнительных хорд левого желудочка (14,3%) диагностировались у доношенных группы наблюдения. Частота выявления гемодинамически не значимого открытого овального окна у недоношенных детей, зачатых в протоколе ВРТ, составила 74,4%. В структуре аномалий сердца в группе наблюдения недоношенных детей, регистрировались дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки в мышечной и мембранозной части, открытый артериальный проток, сопровождающиеся развитием сердечной недостаточности. Оперативное лечение было проведено 2 недоношенным детям группы наблюдения, с диагнозом перимембранозный ДМЖП. На основе записи электрокардиографии у недоношенных детей, зачатых с использованием ВРТ, выявлены различные отклонения: диффузные обменно – дистрофические нарушения в миокарде, синусовая тахикардия, перегрузка правого предсердия и правого желудочка, синусовая тахикардия, частичная блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка Гиса.

Патологическая гипербилирубинемия у доношенных детей, зачатых в протоколе ВРТ, статистически значимо чаще диагностировалась в позднем неонатальном периоде (48,5% и 11,1%, $p<0,001$), не сопровождалась синдромом цитолиза и холестаза, у 40,0% детей потребовался перевод на второй этап выхаживания ($p<0,001$). Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением, выявлена у недоношенных новорожденных обеих групп с одинаковой частотой (65,9% и 56,5%, $p>0,05$). Установлено, что синдром цитолиза отмечался только у недоношенных детей группы наблюдения (32,2%, $p<0,001$).

Частота врожденных пороков развития у доношенных (25,7%, $p=0,006$) и недоношенных (36,2%, $p<0,001$) детей группы наблюдения была значительно выше показателей в группе сравнения. Структура врожденных нарушений у доношенных детей группы наблюдения была представлена пороками мочевой системы (гидронефроз, пиелозктазия), врожденным вывихом бедра. Среди пороков развития у недоношенных детей группы наблюдения доминировали пороки мочевыделительной системы ($p=0,001$) и сердечно-сосудистой системы ($p=0,029$). В структуре пороков развития мочевыделительной системы преобладали обструктивные уropатии (гидронефроз, пиелозктазия), которые в неонатальном периоде не сопровождались развитием воспалительных изменений, расстройствами диуреза (олигурией, анурией), изменениями анализов мочи (патологической окраской, изменением pH, относительной плотности мочи, протеинурией, лейкоцитурией, бактериурией). Венечная форма гипоспадии выявлена у 8,5% недоношенных детей группы наблюдения ($p=0,043$). Множественные нарушения развития диагностировались только у недоношенных детей, рожденных в протоколе ВРТ.

Врожденные деформации костно-мышечной системы у недоношенных детей группы наблюдения были представлены дисплазией тазобедренного сустава у 12,7% и полидактилией у 2,1%. Болезнь Дауна и кистозная болезнь легкого диагностированы с одинаковой частотой (2,1%).

Клинические проявления перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС) были выявлены у подавляющего большинства детей группы наблюдения (таблица 18, 19). Неврологическая симптоматика у 42,8% доношенных детей была представлена преимущественно признаками гипотонии-гипорефлексии ($p<0,001$), у 22,9% детей повышением нервно-рефлекторной возбудимости ($p=0,037$). С помощью нейросонографии у доношенных новорожденных группы наблюдения выявляли статистически значимо чаще эхографические изменения (74,2% и 24,4%; $p<0,001$): признаки морфофункциональной незрелости головного мозга (71,4% и 15,5%; $p<0,001$), кровоизлияния в сосудистые сплетения (51,4% и 13,3%; $p<0,001$),

вентрикуломегалию задних и нижних рогов боковых желудочков (22,8% и 2,2%; $p=0,004$), признаки внутриутробного инфицирования (28,5% и 0%, $p<0,001$).

Таблица 18 – Перинатальные поражения ЦНС у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в позднем неонатальном периоде

Патология	Доношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	χ^2	p
Перинатальное поражение ЦНС (%)	68,6	11,1	28,128	<0,001*
Церебральная ишемия 1 степени (%)	34,3	6,6	9,858	0,002*
Церебральная ишемия 2 степени (%)	31,4	4,4	10,533	0,001*
Церебральная ишемия 3 степени (%)	2,9	0	1,302	0,254
Клинические синдромы, в том числе (%):				
Синдром угнетения	42,8	4,4	17,359	<0,001*
Синдром возбудимости	22,9	6,6	4,352	0,037*
Судорожный синдром	2,9	0	1,302	0,254
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Неврологические нарушения у недоношенных группы наблюдения были представлены: снижением тонуса и рефлексов у 87,0% детей, синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у 13,0% детей, результаты были сопоставимы с группой сравнения (таблица 19). По данным нейросонографии выявлены структурные изменения у 100% недоношенных новорожденных группы наблюдения ($p<0,001$), в виде нарушений гемодинамики (отежность мозговой ткани, перивентрикулярная повышенная эхогенность), асимметрии боковых желудочков головного мозга (8,5%), дилатации боковых желудочков (51,0 %), признаков незрелости головного мозга (91,4%). Геморрагические поражения центральной нервной системы отмечались у 85,1% детей группы

наблюдения ($\chi^2=13,111$, $p<0,001$): субэпендимальные кровоизлияния без распространения в желудочек (53,2%), кровоизлияния в перивентрикулярной области (25,5%), внутрижелудочковые кровоизлияния (6,4%). Исходом ишемического поражения ЦНС являлась перивентрикулярная лейкомаляция, выявленная у 4 недоношенных детей группы наблюдения. У 1 недоношенного ребенка группы наблюдения диагностирована субарахноидальная киста головного мозга. Эхографические маркеры внутриутробного инфицирования головного мозга выявляли реже у недоношенных детей группы наблюдения (15,0% и 34,7%, $\chi^2=4,940$, $p=0,027$).

Таблица 19 – Перинатальные поражения ЦНС у недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в позднем неонатальном периоде

Патология	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	χ^2	p
Перинатальное поражение ЦНС (%)	100,0	89,3	6,409	0,012*
Церебральная ишемия 1 степени (%)	4,3	43,4	19,803	<0,001*
Церебральная ишемия 2 степени (%)	91,4	45,6	22,761	<0,001*
Церебральная ишемия 3 степени (%)	4,3	0	2,0	0,157
Нетравматические внутричерепные кровоизлияния (%):	8,5	0	4,091	0,043*
ВЖК 1 степени	4,3	0	2,0	0,157
ВЖК 2 степени	2,1	0	0,989	0,320
САК	2,1	0	0,989	0,320
Клинические синдромы, в том числе (%):				
Синдром угнетения	87,2	82,6	0,389	0,533
Синдром возбудимости	12,7	6,5	1,037	0,309
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Нозологическими формами бронхолегочной патологии у недоношенных детей группы наблюдения являлись респираторный дистресс синдром (14,8%, $p>0,05$) и врожденные пневмонии (12,7%, $p=0,013$), протекающие с осложнениями у 2 детей в виде ателектазов и пневмоторакса. Клиническими проявлениями внутриутробных пневмоний были втяжение межреберных промежутков, тахипное, периоральный цианоз, при аускультации в легких определялось ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы. На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки определялось снижение пневматизации легких, усиление легочного сосудистого рисунка, уплотнение в прикорневой зоне легкого. При микробиологическом исследовании мокроты доминирующее значение имела грамположительная флора - *Staphylococcus epidermidis* (66,6%) и *Staphylococcus haemolyticus* (33,4%). Только у недоношенных детей, зачатых с применением методов ВРТ, диагностировали аспирацию околоплодной жидкости (6,3%, $\chi^2=5,714$, $p=0,017$).

Необходимость в проведении реанимационных мероприятий в родовом зале и интенсивной терапии была у 44,6% недоношенных детей, родившихся с использованием программ ВРТ (8,7% в группе сравнения, $p<0,001$). Показания к СРАР-терапии чаще были у недоношенных детей группы наблюдения (19,2% и 6,5%, $p>0,05$), при этом средняя продолжительность вентиляции легких составила 4,88 (2,89) койко-дней ($p=0,048$), а средняя длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 4 койко – дня [2; 9,75], в группе сравнения – 1 койко – день ($p=0,012$).

Одной из главных задач научного исследования являлось изучение иммунологических показателей здоровья у детей, рожденных с применением ВРТ. К факторам, способствующим ослаблению иммунитета и развитию вторичной иммунной недостаточности у детей на фоне нормально функционирующей иммунной системы, относятся: осложненное течение гестационного периода и родов, недоношенность, рождение маловесными для гестационного возраста, перинатальные поражения ЦНС.

Изучение гуморального иммунитета у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, включало определение показателей иммуноглобулинов А, М, G (таблица 20).

Таблица 20 – Гуморальное звено иммунитета у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в неонатальном периоде

Показатель	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			T	p
Ig A, мг%	9,1 (1,35)	15,2 (2,93)	-11,365	<0,001*
Ig M, мг%	58,5 (23,7)	57,4 (16,3)	0,233	0,817
Ig G, мг%	846,6 (125,1)	833,1 (102,4)	0,529	0,598
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

У доношенных детей в возрасте 8–28 дней жизни наблюдается дисиммуноглобулинемия в виде статистически значимо низких уровней сывороточного IgA (T=–11,365, p<0,001). Снижение продукции IgA может свидетельствовать о транзиторном селективном гуморальном иммунодефиците и повышенной восприимчивости к инфекциям.

Патология гуморального звена иммунитета выявлена у подавляющего большинства недоношенных детей (таблица 21).

Таблица 21 – Гуморальное звено иммунитета у недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в неонатальном периоде

Показатель	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	Статистическая значимость различий	
			T	p
Ig A, мг%	7,8 (1,9)	16,8 (2,3)	-20,087	<0,001*
Ig M, мг%	89,5 (8,4)	46,2 (5,2)	29,734	<0,001*
Ig G, мг%	705,4 (172,4)	748,5 (134,7)	-1,343	0,183
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

У недоношенных детей в возрасте 8–28 дней показатели иммуноглобулинов выходили за пределы референсных значений, с выявлением дисиммуноглобулинемии в виде низких уровней сывороточного *IgA* ($p<0,001$) и повышения уровней *IgM* ($p<0,001$). Повышение концентрации *IgM* вероятно обусловлено стимуляцией организма ребенка антигенами внешней среды.

Патологически протекающая беременность, нарушения постнатальной адаптации воздействовали на иммунную систему доношенных детей в позднем неонатальном периоде (таблица 22).

Таблица 22 – Оценка клеточного иммунитета у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в неонатальном периоде

Показатель	Группа наблюдения (n=32)	Группа сравнения (n=32)	Статистическая значимость различий	
			T	p
Т-лимфоциты, CD3+, %	54,6 (2,49)	55,6 (2,7)	-1,455	0,151
Т-лимфоциты, CD3+, абс.число (кл/мкл)	2,8 (0,3)	2,8 (0,3)	-0,441	0,661
Т-хелперы, CD4+, %	34,9 (4,1)	41,7 (3,8)	-6,758	<0,001*
Т-хелперы, CD4+, абс.число (кл/мкл)	2,0 (0,4)	2,5 (0,3)	-4,921	<0,001*
Т-цитотоксические лимфоциты, CD8+, %	31,2 (2,2)	31,6 (2,1)	-0,849	0,399
Т-цитотоксические лимфоциты, CD8+, абс.число (кл/мкл)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)	-0,938	0,352
Соотношение CD4+/CD8+	1,16 (0,25)	1,4 (0,3)	-3,113	0,003*
В-лимфоциты, CD19+, %	32,4 (2,4)	24,9 (4,4)	8,479	<0,001*
В-лимфоциты, CD19+, абс.число (кл/мкл)	0,75 (0,1)	0,8 (0,2)	-1,333	0,187
Естественные киллеры CD16+/56+, %	11,7 (2,6)	11,5 (1,5)	-0,204	0,839
Естественные киллеры CD16+/56+, абс.число (кл/мкл)	0,73 (0,1)	0,7 (0,1)	-0,380	0,706
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

У доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, выявлено абсолютное и относительное снижение $CD4+$ лимфоцитов. Процентное содержание $CD19+$ лимфоцитов в крови доношенных детей группы наблюдения было статистически значимо выше показателей группы сравнения. Повышение уровня циркулирующих В-лимфоцитов обусловлено ранней антигенной стимуляцией организма ребенка.

Иммунный статус недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, отличался дефицитом Т-клеточного иммунитета в виде снижения абсолютного и относительного содержания $CD4+$ и $CD8+$ Т-лимфоцитов (таблица 23).

Таблица 23 – Показатели клеточного иммунитета у недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в периоде новорожденности

Показатель	Группа наблюдения (n=32)	Группа сравнения (n=32)	Статистическая значимость различий	
			T	p
Т-лимфоциты, $CD3+$, %	54,4 (2,0)	54,5 (1,4)	-0,224	0,824
Т-лимфоциты, $CD3+$, абс.число (кл/мкл)	2,9 (0,2)	3,0 (0,2)	-1,240	0,220
Т-хелперы, $CD4+$, %	27,9 (5,4)	36,3 (2,7)	-7,903	<0,001*
Т-хелперы, $CD4+$, абс.число (кл/мкл)	1,4 (0,3)	1,9 (0,7)	-3,738	<0,001*
Т-цитотоксические лимфоциты, $CD8+$, %	20,7 (5,8)	28,7 (6,5)	-4,714	<0,001*
Т-цитотоксические лимфоциты, $CD8+$, абс.число (кл/мкл)	1,0 (0,4)	1,3 (0,32)	-2,102	0,040*
Соотношение $CD4+/CD8+$	1,3 (0,3)	1,4 (0,2)	-0,393	0,696
В-лимфоциты, $CD19+$, %	31,9 (2,5)	23,4 (3,4)	11,927	<0,001*
В-лимфоциты, $CD19+$, абс.число (кл/мкл)	0,75 (0,2)	0,8 (0,2)	-0,945	0,348
Естественные киллеры $CD16+/56+$, %	11,4 (4,3)	11,3 (2,0)	0,592	0,556
Естественные киллеры $CD16+/56+$, абс.число (кл/мкл)	0,5 (0,2)	0,5 (0,20)	-0,983	0,329
Примечание – p* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Таблица 24 – Характеристика степени недостаточности α - и γ -ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов крови у детей (0–14 лет)

Показатели в норме		I	II	III	IV
<i>IFN-α</i>	320–640	160	40–80	20	<20
<i>IFN-γ</i>	64–128	16–32	8–16	4	<4

Изучение системы интерферона у доношенных детей, зачатых с применением программ ВРТ, показало, что способность к выработке интерферонов клетками периферической крови снижена (таблица 25).

Таблица 25 – Характеристика уровней альфа- и гамма-интерферонов у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в возрасте 8-28 дней жизни

Показатель	Возраст	Степень недостаточности интерферонов	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	Статистическая значимость различий	
					χ^2	p
IFN- α , ед/мл	8–28 дней жизни	Норма (%)	28,0	60,0	5,195	0,023*
		I (%)	48,0	28,0	2,122	0,145
		II (%)	24,0	12,0	1,220	0,269
IFN- γ , ед/мл	8–28 дней жизни	Норма (%)	12,0	24,0	1,220	0,269
		I (%)	20,0	64,0	9,934	0,002*
		II (%)	60,0	8,0	15,062	<0,001*
		III (%)	8,0	4,0	0,355	0,552
Примечание – p* - различия показателей статистически значимы (p<0.05)						

Нормальные значения альфа-интерферона выявлены у 28,0% доношенных детей группы наблюдения, что было значимо ниже уровней группы естественно зачатых детей. Снижение продукции гамма-интерферона II степени регистрировалось чаще у доношенных детей группы наблюдения.

У недоношенных детей в возрасте 8-28 дней жизни выявлено снижение способности к продукции альфа- и гамма-интерферонов (таблица 26). Необходимо отметить, что нарушения интерферонового статуса у недоношенных детей обеих групп характеризовались низкими уровнями выработки индуцированного альфа-интерферона, в виде недостаточности I степени. Недостаточность синтеза альфа-интерферонов II степени чаще определялась у недоношенных детей группы наблюдения. Способность к индуцированной продукции гамма-интерферонов была снижена, проявлялась в виде недостаточности II степени у 56,0% недоношенных детей группы наблюдения, что было значимо выше, чем в группе сравнения (таблица 26).

Таблица 26 – Характеристика уровней альфа- и гамма-интерферонов у недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в возрасте 8-28 дней жизни

Показатель	Возраст	Степень недостаточности интерферонов	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	Статистическая значимость различий	
					χ^2	p
IFN- α ,ед/мл	8–28 дней жизни	Норма (%)	12,0	32,0	2,914	0,088
		I (%)	48,0	60,0	0,725	0,395
		II (%)	40,0	8,0	7,018	0,008*
IFN- γ ,ед/мл	8–28 дней жизни	Норма (%)	8,0	20,0	1,495	0,221
		I (%)	16,0	44,0	4,667	0,031*
		II (%)	56,0	24,0	5,333	0,021*
		III (%)	20,0	12,0	0,595	0,440
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

Распределение по группам здоровья доношенных новорожденных определило, что чаще определялась IIБ группа здоровья (74,3% и 84,4%, $\chi^2=1,270$, p>0,05), обусловленная отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, перинатальным поражением ЦНС, рождением маловесными к сроку гестации. У

25,7% доношенных детей, зачатых с помощью программ ВРТ, определялась III группа здоровья, что было значимо чаще, чем в группе сравнения ($p=0,006$).

У недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, реже определялась II группа здоровья (59,6% и 91,3%, $\chi^2=12,573$, $p<0,001$) и чаще III группа здоровья (40,4% и 8,7%, $\chi^2=12,573$, $p<0,001$). К III группе здоровья относились дети с тяжелым перинатальным поражением ЦНС, врожденными пороками развития в стадии компенсации, маловесные к сроку гестации.

Патологическое течение неонатального периода определяет необходимость госпитализации и длительность пребывания в отделении патологии новорожденных и недоношенных. Согласно результатам исследования, лечение в условиях отделения патологии новорожденных и недоношенных потребовалось 34,2% доношенных (в группе сравнения—8,9%, $\chi^2=7,937$, $p=0,005$) и 95,7% недоношенных детей (в группе сравнения—65,2%, $\chi^2=13,880$, $p<0,001$). Длительность госпитализации в условиях второго этапа выхаживания у доношенных новорожденных представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Длительность госпитализации у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Признак	Доношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения	Группа сравнения	T	p
Длительность госпитализации в отделении патологии новорожденных и недоношенных, койко-дни	11,3 (4,05)	8,0 (0,8)	1,598	>0,05
Примечание – p^* - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Длительность госпитализации на втором этапе выхаживания новорожденных у недоношенных детей, зачатых с применением программ ВРТ, была значимо выше, чем в группе сравнения (таблица 28).

Таблица 28 – Длительность госпитализации у недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Признак	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения	Группа сравнения	T	p
Длительность госпитализации в отделении патологии новорожденных и недоношенных, койко-дни	25,2 (16,2)	10,5 (2,6)	4,571	<0,001*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Таким образом, у детей, зачатых с применением ВРТ, в неонатальном периоде с наибольшей частотой регистрировались перинатальные поражения ЦНС, желтухи различного генеза и врожденные аномалии развития, а также выявлены разнонаправленные изменения иммунного статуса, что определило IIБ и III группу здоровья.

3.3. Здоровье детей первого года жизни, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

3.3.1. Физическое развитие детей

Оценка физического развития детей, включавшая анализ основных антропометрических данных, проводилась на профилактических осмотрах в декретированные возрастные периоды, в течение первого года жизни.

Согласно полученным данным, с рождения и до трех месяцев жизни среди доношенных детей группы наблюдения выявлены отклонения от средних показателей в виде статистически значимо низких параметров массы тела, роста, окружности головы и груди (таблица 29).

Следует отметить, что в последующем динамика антропометрических данных у доношенных детей статистически не различалась.

Таблица 29 – Физическое развитие доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, на первом году жизни

Параметр	Возраст	Группа наблюдения, n=35	Группа сравнения, n=45	Статистическая значимость различий p
Масса тела, гр	1 мес.	4090,0 [2900; 4900]	4700,0 [2850; 6000]	<0,001*
	3 мес.	6100,0 [4100; 6500]	6550,0 [4530; 8435]	0,002*
	6 мес.	8070,0 [5700; 9200]	8102,5 [6230; 10450]	0,268
	9 мес.	9120,0 [6600; 10500]	9000,0 [7200; 11420]	0,222
	12 мес.	9990,0 [7520; 11400]	9957,5 [8200; 12800]	0,450
Рост, см	1 мес.	54,0 [46,0; 57,0]	55,5 [48,0; 60,0]	0,006*
	3 мес.	61,0 [54,0; 62,0]	61,5 [56,0; 68,0]	0,049*
	6 мес.	67,0 [63,0; 69,0]	67,0 [62,0; 74,0]	0,189
	9 мес.	72,0 [65,0; 75,0]	72,0 [68,0; 78,0]	0,678
	12 мес.	76,0 [68,0; 80,0]	77,0 [71,0; 83,0]	0,751
Окружность головы, см	1 мес.	36,0 [35,0; 39,0]	37,0 [34,0; 40,0]	<0,001*
	3 мес.	39,0 [38,0; 43,0]	40,5 [38,0; 44,0]	<0,001*
	6 мес.	42,0 [41,0; 47,0]	43,0 [41,0; 46,0]	0,001*
	9 мес.	45,0 [43,0; 48,0]	45,0 [43,0; 47,0]	0,120
	12 мес.	46,0 [45,0; 50,0]	46,0 [43,0; 51,0]	0,859
Окружность груди, см	1 мес.	35,0 [33,0; 38,0]	38,0 [30,0; 41,0]	<0,001*

Продолжение Таблицы 29

	3 мес.	39,0 [34,0; 46,0]	42,0 [37,0; 47,0]	0,001*
	6 мес.	45,0 [39,0; 48,0]	44,0 [40,0; 50,0]	0,278
	9 мес.	46,0 [41,0; 51,0]	46,0 [43,0; 50,0]	0,567
	12 мес.	48,0 [43,0; 50,0]	47,0 [44,0; 52,0]	0,372
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Нормальное физическое развитие диагностировалось у 85,7% доношенных детей группы наблюдения (в группе сравнения – 75,5%, $\chi^2=1,270$, p=0,260). Легкая недостаточность питания отмечалась у 8,6% детей группы наблюдения, умеренная недостаточность питания у 2,9% детей, высокий рост у 2,9% детей (таблица 30).

Таблица 30– Антропометрические показатели у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в возрасте 1 года (%)

SD- значение	Показатели					
	Рост к возрасту		p	Масса тела к длине		p
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)		Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	
+2+3	-	-	-	0	4,4	>0,05
+1+2	2,9	4,4	>0,05	0	4,4	>0,05
0 (медиана)	94,2	95,6	>0,05	85,7	75,5	>0,05
-1-2	-	-	-	8,6	11,1	>0,05
-2-3	2,9	0	>0,05	2,9	0	>0,05
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

При изучении физического развития недоношенных, зачатых с применением методов ВРТ, установлено, что на первом году жизни отмечаются отклонения от показателей группы сравнения, характеризующиеся низкими параметрами массы тела, роста, окружности головы и груди среди детей, зачатых с помощью ВРТ. Антропометрические измерения обследованных недоношенных детей

представлены в таблице 31. Следует отметить, что средние значения окружности головы с рождения и до трех месяцев жизни у детей группы наблюдения были статистически значимо низкими, однако к возрасту 1 год достигли показателей детей группы сравнения.

Таблица 31 – Физическое развитие недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в возрасте 1 года

Параметр	Возраст	Группа наблюдения, n=47	Группа сравнения, n=46	Статистическая значимость различий p
Масса тела, гр	1 мес.	3070,0 [2300; 5200]	3760,0 [3300; 4500]	<0,001*
	3 мес.	4980,0 [2920; 6900]	5965,0 [4900; 7000]	<0,001*
	6 мес.	6360,0 [5250; 11100]	7895,0 [5260; 10400]	<0,001*
	9 мес.	7400,0 [6200; 12600]	8870,0 [6850; 11000]	<0,001*
	12 мес.	8600,0 [7100; 13300]	9800,0 [8400; 12000]	<0,001*
Рост, см	1 мес.	50,0 [45,0; 56,5]	52,0 [49,0; 59,0]	0,001*
	3 мес.	59,0 [48,0; 63,0]	62,0 [56,0; 65,0]	<0,001*
	6 мес.	67,0 [60,0; 73,0]	68,0 [61,0; 72,0]	0,006*
	9 мес.	70,0 [64,0; 78,0]	72,0 [65,0; 76,5]	0,005*
	12 мес.	74,0 [69,0; 83,0]	76,0 [68,0; 82,0]	0,021*
Окружность головы, см	1 мес.	35,0 [33,0; 39,0]	36,0 [35,0; 39,0]	0,015*
	3 мес.	38,0 [34,0; 41,0]	39,0 [37,0; 42,0]	0,044*
	6 мес.	42,0 [38,0; 45,0]	42,0 [39,0; 46,0]	0,656
	9 мес.	44,0 [41,0; 47,0]	44,0 [41,0; 48,0]	0,786
	12 мес.	46,0 [42,0; 50,5]	45,25 [42,0; 48,0]	0,015*
Окружность грудной клетки, см	1 мес.	34,0 [29,0; 39,0]	35,0 [33,0; 40,0]	0,054

Продолжение Таблицы 31

	3 мес.	39,0 [31,0; 43,0]	40,0 [36,0; 44,0]	0,134
	6 мес.	43,0 [39,5; 49,0]	44,0 [39,0; 50,0]	0,050*
	9 мес.	45,0 [39,0; 52,0]	46,0 [43,0; 51,0]	0,027*
	12 мес.	47,0 [42,0; 51,0]	47,0 [42,0; 51,0]	0,989
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Среди недоношенных детей, зачатых с применением методов ВРТ, нормальное физическое развитие в возрасте 12 месяцев жизни выявлено реже (23,4% и 73,9%, $p<0,001$). Отклонения антропометрических данных в год жизни отмечались у 76,6% недоношенных детей группы наблюдения, что было значимо выше показателей группы сравнения, в виде легкой (48,9% и 8,7%, $p<0,001$), умеренной (10,6%), тяжелой (6,4%) недостаточности питания (таблица 32).

Таблица 32 – Антропометрические показатели у недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в возрасте 1 года (%)

SD- значение	Показатели					
	Длина тела к возрасту		p	Масса тела к длине		p
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)		Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	
+2+3	0	0	>0,05	6,4	8,7	>0,05
+1+2	6,4	8,7	>0,05	4,3	2,2	>0,05
0 (медиана)	76,6	84,8	>0,05	23,4	73,9	<0,001*
-1-2	6,4	0	>0,05	48,9	8,7	<0,001*
-2-3	10,6	6,5	>0,05	10,6	6,5	>0,05
<-3	-	-	-	6,4	0	>0,05
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0.05)						

Гармоничность физического развития на первом году жизни ребенка зависит от рационального вскармливания. Согласно полученным данным, показатель грудного вскармливания на первом году жизни у доношенных детей, зачатых с применением методов ВРТ, был значимо ниже показателей группы сравнения

(48,5% и 84,4%, $p=0,001$). Продолжительность естественного вскармливания на первом году жизни у доношенных детей составила 12,0 месяцев, без межгрупповых различий. Установлено, что среди недоношенных, зачатых с помощью методов ВРТ, на естественном вскармливании находились 29,8% детей, что было ниже показателей детей группы сравнения (63,0%, $p=0,001$). Продолжительность грудного вскармливания у недоношенных детей группы наблюдения была ниже и составила 8,1 (1,7) месяцев (в группе сравнения – 12,2 (1,5), $p<0,001$).

3.3.2. Особенности нервно-психического развития

Нервно-психическое развитие является одним из главных индикаторов состояния здоровья ребенка. Воздействие неблагоприятных социальных и биологических факторов способствует возникновению отклонений в психомоторном развитии.

По нашим данным, у 88,6% доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, выявлен нормальный уровень НПР по всем линиям; у 8,6% – определялась II группа НПР 2 степени ($p=0,045$), по линиям задержки речевого развития и движений общих (таблица 33).

Таблица 33 – Распределение детей первого года жизни, рожденных доношенными, по группам нервно-психического развития

Группы НПР	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
I группа	88,6%	91,1%	0,141	0,707
II группа	11,4%	8,9%	0,141	0,707
1 степень	2,9%	8,9%	1,222	0,269
2 степень	8,6%	0%	4,007	0,045*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Оценка НПР по линиям развития у доношенных детей в декретированные возрастные периоды показала, что держать голову дети, рожденные с применением ВРТ, стали в 1,32 (0,47) месяцев, переворачиваться со спины на живот в 3,97 (0,52) месяцев, переворачиваться с живота на спину в 5,11 (0,47) месяцев, ползать в 8,18 (0,56) месяцев, что было сопоставимо с показателями группы сравнения. При этом установлено, что дети группы наблюдения начали позднее самостоятельно сидеть, самостоятельно ходить, произносить первые слова (таблица 34). К году количество произносимых слов у детей, родившихся с применением ВРТ, было статистически значимо ниже, чем у их сверстников (4,7, в группе сравнения – 7,44, $p < 0,001$). Полученные нами данные соответствуют высоким показателям частоты перинатальных поражений ЦНС у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, на первом году жизни.

Таблица 34 - Показатели нервно-психического развития доношенных детей на первом году жизни

Показатель НПР	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Удерживает голову	1,32 (0,47)	1,26 (0,44)	0,556	0,580
Переворачивается со спины на живот	3,97 (0,52)	4,0 (0,37)	-0,840	0,404
Переворачивается с живота на спину	5,11 (0,47)	5,0 (0,59)	0,467	0,642
Самостоятельно сидит	6,92 (0,74)	6,13 (0,52)	5,195	<0,001*
Ползание	8,18 (0,56)	8,0 (0,71)	1,067	0,290
Самостоятельно ходит	11,82 (0,86)	11,24 (0,76)	3,105	0,003*
Первые слова	11,0 (1,09)	10,48 (0,95)	2,318	0,024*
Количество первых слов к 1 году	4,7 (0,87)	7,44 (2,11)	-7,041	<0,001*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Оценка нервно-психического развития недоношенных детей, зачатых с использованием ВРТ, позволил установить, что I группа НПР диагностировалась

статистически значимо реже (10,6% и 32,6%, $p=0,010$), что иллюстрирует таблица 35. Недоношенные дети, зачатые с применением ВРТ, имели отставание в развитии по одному или нескольким показателям на один эпикризный срок в 76,6% случаев: II группа НПР 1-ой степени (по линиям развития движений общих и речи активной), II группа НПР 2-ой степени (по линиям развития движений общих, речи активной и приобретения навыков). Задержка развития на два эпикризных срока (III группа НПР 1-ой степени) определялась у 12,8 % недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ.

Таблица 35 - Распределение детей первого года жизни, рожденных недоношенными, по группам нервно-психического развития

Группы НПР	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
I группа	10,6%	32,6%	6,648	0,010*
II группа	76,6%	63,1%	2,029	0,154
1 степень	72,3%	56,5%	2,541	0,111
2 степень	4,3%	6,6%	0,235	0,628
III	12,8%	4,3%	3,747	0,053
1 степень	12,8%	4,3%	3,747	0,053
Примечание – p* - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Особенностями нервно-психического развития у недоношенных детей являлось, что держать голову дети группы наблюдения начали в 2,19 (0,54) месяца, переворачиваться со спины на живот в 5,8 (0,68) месяцев, переворачиваться с живота на спину в 6,87 (0,64) месяцев, самостоятельно сидеть в 7,27 (0,92) месяцев, самостоятельно ходить в 12,51 (1,41) месяцев, произносить первые слова в 11,74 (0,74) месяцев. Статистически значимых различий в данных показателях с группой сравнения не выявлено. Необходимо отметить, что ползать недоношенные дети группы наблюдения начали позднее сверстников ($p=0,009$).

К году количество произносимых слов у недоношенных детей группы наблюдения было статистически значимо ниже, чем у детей группы сравнения (таблица 36).

Таблица 36 - Показатели нервно–психического развития недоношенных детей на первом году жизни

Показатель НПР	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Удерживает голову	2,19 (0,54)	2,15 (0,56)	0,347	0,730
Переворачивается со спины на живот	5,8 (0,68)	5,63 (0,48)	1,448	0,151
Переворачивается с живота на спину	6,87 (0,64)	6,66 (0,57)	1,645	0,103
Самостоятельно сидит	7,27 (0,92)	7,01 (0,76)	1,508	0,135
Ползание	8,8 (0,82)	8,41 (0,58)	2,669	0,009*
Самостоятельно ходит	12,51 (1,41)	12,11 (0,91)	1,582	0,117
Первые слова	11,74 (0,74)	11,69 (0,78)	0,311	0,757
Количество первых слов к 1 году	4,38 (1,17)	5,23 (1,09)	-3,633	<0,001*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Таким образом, у большинства доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, отмечалось нормальное НПР. Задержка развития была выявлена у 8,6% доношенных детей группы наблюдения, за счет отставания движений общих и речи активной.

К году жизни у 10,6% недоношенных детей группы наблюдения определялась I группа НПР, что было в 3 раза реже, чем в группе спонтанно зачатых детей. Задержка нервно-психического развития выявлена у большинства недоношенных детей к 12 месяцам жизни, без существенных различий.

3.3.3. Резистентность и группы здоровья у детей первого года жизни

Анализ резистентности организма у детей, рожденных с применением ВРТ, показал, что они статистически значимо чаще болели на первом году жизни (таблица 37, 38). Установлено, что высокие показатели резистентности отмечались лишь у 8,6% доношенных группы наблюдения (в группе сравнения – 60,0%, $\chi^2=22,217$, $p<0,001$) и 19,1% недоношенных детей группы наблюдения (в группе сравнения – 52,2%, $\chi^2=11,075$, $p=0,001$) Средние показатели резистентности организма диагностированы у 45,7% доношенных ($p>0,05$) и у 42,5% недоношенных ($p>0,05$) детей. Снижение уровня резистентности определялось среди доношенных ($p<0,001$) и недоношенных детей группы наблюдения ($p<0,001$).

Таблица 37 – Показатели резистентности организма у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Резистентность организма	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Высокая (%)	8,6	60,0	22,217	<0,001*
Средняя (%)	45,7	33,3	1,272	0,259
Сниженная (%)	45,7	6,7	16,576	<0,001*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Таблица 38 – Показатели резистентности организма у недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Резистентность организма	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Высокая (%)	19,1	52,2	11,075	0,001*
Средняя (%)	42,5	45,6	0,261	0,609
Сниженная (%)	31,9	2,2	14,436	<0,001*
Резко сниженная (%)	6,4	0	3,034	0,082
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

У доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в год жизни реже регистрировалась I группа здоровья (11,4% и 46,6%, соответственно, $\chi^2=11,379$,

$p=0,001$). Преобладающее большинство доношенных обследованных детей обеих групп были отнесены ко второй группе здоровья (71,4% и 53,3%, соответственно, $\chi^2=2,716$, $p=0,099$), с учетом показателей заболеваемости, физического и нервно-психического развития, функционального состояния органов и систем. Необходимо отметить, что у 17,1% доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, наблюдалась III группа здоровья, преимущественно за счет врожденных пороков развития в стадии компенсации (17,1% и 0%, соответственно, $\chi^2=8,340$, $p=0,004$).

На первом году жизни у подавляющего большинства недоношенных детей регистрировалась II группа здоровья (78,8% и 91,3%, соответственно, $\chi^2=2,877$, $p=0,090$), преимущественно за счет перинатальных поражений ЦНС, болезней дыхательной и пищеварительной систем, атопического дерматита, МАРС.

Недоношенных детей группы наблюдения с I группой здоровья не выявлено (в группе сравнения – 2,2%, $\chi^2=1,033$, $p=0,309$). Установлено, что у недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, статистически значимо чаще определялась III группа здоровья (21,2% и 6,5%, соответственно, $\chi^2=4,209$, $p=0,040$), за счет врожденных аномалий развития, хромосомных патологий.

3.3.4. Вакцинация детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Патологическое течение неонатального периода у доношенных детей, зачатых с применением методов ВРТ, оказало влияние на изменения графика вакцинации против вирусного гепатита В и туберкулеза на этапе родильного дома.

По нашим данным, в родильном доме первая доза вакцины против вирусного гепатита В была введена 57,1% доношенных детей, родившихся с применением ВРТ, что сопоставимо с группой сравнения (75,5%, $p>0,05$). Несвоевременная вакцинация против гепатита В у доношенных детей обеих групп была связана с

медицинскими противопоказаниями (60,0% и 54,5%, $p > 0,05$) и отказами родителей (40,0% и 45,4%, $p > 0,05$). В структуре медицинских отводов к вакцинации против вирусного гепатита В у доношенных детей обеих групп исследования превалирует патология нервной системы, неонатальная желтуха, внутриутробные инфекции, без статистически значимой разницы. Установлено, что 17,1% детей группы наблюдения, получили первую вакцинацию против вирусного гепатита В в возрасте старше 12 месяцев, что было статистически значимо выше показателей в группе сравнения (0%, $\chi^2=8,340$, $p=0,04$). Причинами начала вакцинации против вирусного гепатита В у доношенных детей, зачатых с использованием ВРТ, в возрасте старше 12 месяцев были отказы родителей в 100,0% случаев.

Иммунизацию против вирусного гепатита В в возрасте 6 месяцев жизни завершили 34,2% доношенных детей группы наблюдения, что было статистически значимо ниже показателей группы сравнения (64,4%, $\chi^2=7,167$, $p=0,007$). Необходимо отметить, что 25,7% детей группы наблюдения третью вакцинацию против вирусного гепатита В получили после 12 месяцев жизни (в группе сравнения -2,2%, $\chi^2=9,934$, $p=0,002$). Причинами нарушения графика вакцинации были временные медицинские отводы, отказ или неявка родителей, нарушение сроков первой и второй вакцинации. В структуре временных медицинских противопоказаний преобладали острые респираторные инфекции, аллергические заболевания.

Вакцинация против туберкулеза на этапе родильного дома была проведена 80,0% доношенных детей, зачатых с применением методов ВРТ, что было ниже показателей группы сравнения (95,5%, $\chi^2=4,771$, $p=0,029$). Среди медицинских противопоказаний регистрировались неонатальные желтухи различного генеза, внутриутробные инфекции. В течение первого года жизни 20,0% детей группы наблюдения вакцинировано в условиях поликлиники, из них 8,6% – в возрасте 4–6 месяцев жизни ($\chi^2=4,007$, $p=0,045$). Таким образом, к 6 месяцам жизни вакцинация против туберкулеза у доношенных детей обеих групп была завершена.

Первую иммунизацию против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита в возрасте 3-х месяцев жизни получили 71,4% доношенных детей

группы наблюдения, что было сопоставимо с данными группы сравнения (таблица 39). Причинами несвоевременной вакцинации у детей группы наблюдения, кроме относительных медицинских противопоказаний, являлись отказы и перенос сроков вакцинации по заявлению родителей, боязнь поствакцинальных осложнений. В структуре медицинских отводов ведущее место занимают – перинатальные поражения центральной нервной системы (50,0%), острые респираторные инфекции (30,0%), инфекции мочевыводящих путей (20,0%), вульвиты (10,0%). При этом у детей группы сравнения ведущую роль занимали отказы родителей от вакцинации (в 100,0% случаев). Установлено, что 14,2% доношенных детей группы наблюдения получили первую вакцинацию против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита в возрасте старше 12 месяцев ($\chi^2=6,857$, $p=0,009$), что было обусловлено перинатальным поражением центральной нервной системы.

Таблица 39 – Охват и своевременность проведения профилактических прививок против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита (первая вакцинация) доношенных детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Возраст вакцинации	Доношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	χ^2	p
3 месяца	71,4%	86,6%	1,993	0,158
После 3 месяцев	28,6%	11,1%	1,993	0,158
В т.ч. в 4-6 месяцев	8,6%	6,6%	0,103	0,748
В т.ч. 7-9 месяцев	5,7%	4,4%	0,067	0,796
В т.ч. после 12 месяцев	14,2%	0%	6,857	0,009*
Всего привитых	100,0%	97,7%	0,788	0,375
Всего непривитых	0%	2,3%	0,788	0,375
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Трехкратная иммунизация против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита была завершена к 6 месяцам жизни у 28,5% доношенных детей,

рожденных с помощью ВРТ, что было ниже показателей группы сравнения (таблица 40). Необходимо отметить, что 22,8% детей группы наблюдения получили трехкратную вакцинацию после 12 месяцев жизни (в группе сравнения – 2,2%, $\chi^2=8,396$, $p=0,004$). Причинами несвоевременной вакцинации в декретированные сроки у доношенных детей группы наблюдения явились временные медицинские противопоказания и отказы родителей. В структуре медицинских отводов от вакцинации преобладали острые респираторные вирусные инфекции, кишечные инфекции, аллергический дерматит.

Таблица 40 – Охват и своевременность проведения профилактических прививок против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита (трехкратная вакцинация) доношенных детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Возраст вакцинации	Доношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	χ^2	p
До 6 месяцев	28,5%	66,6%	11,429	0,001*
После 6 месяцев	60,0%	24,5%	10,370	0,001*
В т.ч. 7-12 месяцев	37,2%	22,3%	2,140	0,144
В т.ч. после 12 месяцев	22,8%	2,2%	8,396	0,004*
Всего привитых	88,5%	91,1%	0,141	0,707
Всего непривитых	11,5%	8,9%	0,141	0,707
Примечание – p* - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Вакцинацию против кори, краснухи и эпидемического паротита в возрасте 1 года получили большинство доношенных детей (80,0% и 93,3%, $\chi^2=3,200$, $p>0,05$). Иммунизация была завершена после 12 месяцев у 20,0% доношенных детей, родившихся с помощью ВРТ, что было обусловлено незаконченной вакцинацией против других инфекций и временных медицинских противопоказаний.

Против пневмококковой инфекции иммунизировано 34,2% доношенных детей, зачатых с помощью ВРТ (в группе сравнения – 8,8%, $\chi^2=4,626$, $p=0,031$), в

возрасте старше 24 месяцев. Низкий охват вакцинацией против пневмококковой инфекции связан с тем, что рутинная иммунизация детей первого года жизни включена в календарь профилактических прививок РФ в 2014г, т.е. позднее года рождения детей данной выборки.

Согласно полученным данным, против гемофильной инфекции было вакцинировано 48,5% доношенных детей, рожденных с применением ВРТ (в группе сравнения – 26,6%, $\chi^2=1,101$, $p>0,05$). Учитывая высокую частоту острых заболеваний дыхательной системы у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, взаимосвязанную с нарушением графика иммунизации, введение вакцин против пневмококка и гемофильной инфекции позволит минимизировать риск развития осложнений инфекций респираторного тракта.

Охват доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, полным вакцинальным комплексом, в возрасте до 18 месяцев жизни, представлен в таблице 41.

Таблица 41 – Охват вакцинацией доношенных детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий, к 18 месяцам жизни

Вакцинация	Доношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	χ^2	p
Вирусный гепатит В	88,5%	93,3%	0,559	0,455
Туберкулез	100,0%	100,0%	0	>0,05
Дифтерия, коклюш, столбняк	88,5%	91,1%	0,141	0,707
Полиомиелит	88,5%	91,1%	0,141	0,707
Корь, краснуха, эпидемический паротит	100,0%	95,5%	1,595	0,207
Гемофильная инфекция	48,5%	26,6%	1,101	0,294
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

У недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, повлияло на вакцинацию против вирусного гепатита В и туберкулеза на этапе родильного дома, осложненное течение неонатального периода.

Своевременно вакцинация против вирусного гепатита В была проведена лишь у 14,9% недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ (в группе сравнения 32,6%, $\chi^2=4,040$, $p=0,044$), что было обусловлено наличием медицинских отводов. В течение первых 6 месяцев жизни иммунизацию против вирусного гепатита В завершили 25,5% недоношенных детей группы наблюдения (в группе сравнения 50,0%, $\chi^2=5,930$, $p=0,015$). Полная вакцинация против вирусного гепатита В не проведена у 34,1% недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, к 18 месяцам жизни (в группе сравнения 4,4%, $\chi^2=13,133$, $p<0,001$). Причиной нарушения прививочного графика у недоношенных детей группы наблюдения явились: наличие временных медицинских отводов, несвоевременная явка на прием к врачу, отказы родителей от вакцинации, нарушение сроков введения других прививок.

Против туберкулеза в родильном доме иммунизировано 6,4% недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, что было ниже показателей группы сравнения (таблица 42). В структуре медицинских противопоказаний к вакцинации против туберкулеза у недоношенных детей группы наблюдения преобладали перинатальные поражения нервной системы, неонатальная желтуха, внутриутробная инфекция, низкая масса тела при рождении, в группе сравнения – отказы родителей. На первом году жизни большинство недоношенных детей группы наблюдения вакцинировано в амбулаторных условиях (таблица 42).

Таблица 42 – Охват и своевременность проведения профилактических прививок против туберкулеза у недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, в возрасте до 12 месяцев

Возраст вакцинации	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	χ^2	p
На 3-7 день	6,4%	52,2%	23,659	<0,001*
В т.ч. до 1 месяца	10,6%	17,4%	0,882	0,348
В т.ч. в 1-3 месяца	40,4%	26,0%	2,151	0,142
В т.ч. в 4-6 месяцев	21,2%	4,3%	5,928	0,015*
В т.ч. 7-9 месяцев	14,9%	0%	7,409	0,006*
В т.ч. 10-12 месяцев	6,4%	0%	3,034	0,082
Всего привитых	100,0%	100,0%	0	>0,05
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Анализ причин низкого охвата вакцинацией на первом году жизни у недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, показал ведущую роль двух факторов – медицинских противопоказаний, обусловленных наличием сопутствующих заболеваний (65,9% и 23,9%, $\chi^2=16,593$, p<0,001) и отказов родителей от иммунизации (34,1% и 17,3%, $\chi^2=4,171$, p=0,041). При анализе медицинской документации нами выявлены длительные медицинские отводы (более одного месяца) после перенесенных острых инфекционных заболеваний у недоношенных детей группы наблюдения, что приводило к увеличению интервалов между введениями вакцин и изменением графика вакцинопрофилактики у 36,1% детей.

Среди недоношенных детей иммунизировано против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита в возрасте трех месяцев жизни 6,4% детей группы наблюдения, что было ниже показателей группы сравнения (таблица 43).

Таблица 43 – Охват и своевременность проведения вакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита (первая вакцинация) недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ

Возраст вакцинации	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	χ^2	p
В 3 месяца	6,4%	41,3%	15,698	<0,001*
В т.ч. в 4-6 месяцев	21,2%	21,7%	0,003	0,957
В т.ч. 7-9 месяцев	17,0%	10,8%	0,732	0,392
В т.ч. 10-12 месяцев	23,4%	13,0%	1,671	0,196
В т.ч. после 12 месяцев	31,9%	13,0%	4,736	0,030*
Всего привитых	100,0%	100,0%	0	>0,05
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

В структуре медицинских противопоказаний отмечались острые респираторные вирусные инфекции, кишечные инфекции, аллергический дерматит. Необходимо отметить, что у 31,9% недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, вакцинация против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита была начата в возрасте старше 12 месяцев жизни (таблица 43).

Трехкратная иммунизация против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита была завершена у 6,4% недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, к возрасту 6 месяцев жизни, что было ниже показателей группы сравнения (32,6%, $\chi^2=10,244$, p=0,001). Следует отметить, что 34,0% детей, рожденных с применением ВРТ, получили три дозы вакцины после 12 месяцев жизни (в группе сравнения – 15,2%, $\chi^2=4,426$, p=0,035). Увеличение сроков завершения иммунизации было вызвано медицинскими противопоказаниями, нарушением введения первой и второй дозы вакцины, несвоевременной явкой родителей. Количество недоношенных детей группы наблюдения, не завершивших трехкратную вакцинацию к концу первого года жизни, составило 40,5%, что было статистически значимо выше, чем в группе сравнения (15,2%, $\chi^2=4,426$, p=0,035).

Вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита у 51,0% недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, выполнена своевременно, но отличалась от данных группы сравнения (таблица 44).

Таблица 44– Охват и своевременность проведения профилактических прививок против кори, краснухи и эпидемического паротита недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ

Время вакцинации	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	χ^2	p
В 12 месяцев	51,0%	86,9%	13,956	<0,001*
В т.ч. после 12 месяцев	49,0%	13,1%	13,956	<0,001*
Всего привитых	100,0%	100,0%	0	>0,05
Примечание – p* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

По нашим данным, 49,0% недоношенных детей группы наблюдения вакцинированы только к двум годам жизни против данных инфекций (p<0,001).

Среди недоношенных детей группы наблюдения охват вакцинацией против пневмококковой инфекции составил лишь 8,5% (в группе сравнения – 4,3%, $\chi^2=0,667$, p=0,414). Установлено, что 25,5% недоношенных детей группы наблюдения иммунизировано против гемофильной инфекции, что было сопоставимо с показателями группы сравнения (34,7%, $\chi^2=0,913$, p>0,05). Низкие уровни вакцинации против гемофильной и пневмококковой инфекций у недоношенных детей обеих групп обусловлены тем, что иммунизация детей первого года жизни включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ в 2011г и 2014г, т.е. позднее года рождения детей данной выборки.

Охват недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, полным вакцинальным комплексом, в возрасте до 18 месяцев жизни, представлен в таблице 45.

Таблица 45 – Охват профилактическими прививками недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, к возрасту 18 месяцев

Вакцинация	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий	
	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	χ^2	p
Вирусный гепатит В	65,9%	95,6%	13,133	<0,001*
Туберкулез	100,0%	100,0%	0	>0,05
Дифтерия, коклюш, столбняк	59,5%	84,8%	7,335	0,007*
Полиомиелит	59,5%	84,8%	7,335	0,007*
Корь, краснуха, эпидемический паротит	100,0%	100,0%	0	>0,05
Гемофильная инфекция	25,5%	17,0%	0,913	0,339
Примечание – p* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

По данным исследования, нарушение сроков иммунизации у доношенных детей в грудном возрасте, зачатых с использованием ВРТ, было обусловленоотягощенным течением неонатального периода и соматическими заболеваниями. Однако, к 18 месяцам жизни большинство завершили вакцинацию, рекомендованную Национальным календарем. Особенности вакцинации недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, является позднее начало текущих прививок и пролонгирование сроков последующих, вследствие медицинских противопоказаний и отказов родителей. Вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций позволит минимизировать частоту и риск развития осложнений заболеваний дыхательной системы у детей, зачатых с применением ВРТ. Уменьшение частоты отказов родителей от вакцинации возможно за счет индивидуальных бесед педиатра и узких специалистов с родителями, комплексной оценки состояния здоровья ребенка.

3.3.5. Соматическая патология у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

На первом году жизни доминирующей патологией у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, являлись последствия перинатального поражения ЦНС, болезни органов дыхания, атопический дерматит, железодефицитная анемия, врожденные пороки (таблица 46), у недоношенных детей, кроме этого, регистрировались болезни органов пищеварения и болезни глаз (таблица 47).

Таблица 46 – Заболевания у доношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в грудном возрасте

Патология	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Болезни органов дыхания (%)	97,0	39,9	28,257	<0,001*
Последствия ПП ЦНС (%)	88,6	48,8	13,865	<0,001*
Железодефицитная анемия (%)	51,4	24,4	6,203	0,013*
Атопический дерматит (%)	42,8	13,3	8,864	0,003*
Врожденные аномалии, деформации (%)	19,9	2,2	6,914	0,009*
Болезни глаза, в том числе: (%)	37,1	19,9	2,902	0,088
Ангиопатия сетчатки глаза (%)	31,4	15,5	2,845	0,092
Гиперметропия (%)	5,7	4,4	0,067	0,796
Острый отит (%)	8,6	6,6	0,103	0,748
Аллергический ринит (%)	5,7	0	2,637	0,104
Болезни органов пищеварения (%)	45,6	26,7	3,140	0,076
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (%)	34,2	15,5	3,814	0,051
Мышечная кривошея (%)	22,8	11,1	1,996	0,158
Болезни мочевыделительной системы (%)	25,6	8,8	4,095	0,043*
Инфекция мочевыводящих путей (%)	11,4	2,2	2,848	0,091
Острый вульвит (%)	14,2	6,6	1,270	0,260
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Структура болезней дыхательной системы у доношенных детей в грудном возрасте, зачатых с применением методов ВРТ, была представлена острым ринофарингитом (51,4% и 26,6%, $\chi^2=5,150$, $p=0,023$), острым фарингитом (28,5% и 11,1%, $\chi^2=3,940$, $p=0,047$) и острым простым бронхитом (8,6% и 0%, $\chi^2=4,007$, $p=0,045$). Рецидивы острых респираторных вирусных инфекций отмечались у 28,5% доношенных группы наблюдения уже в первые шесть месяцев жизни (в группе сравнения – 4,4%, $p=0,003$). Осложнения заболеваний дыхательных путей во втором полугодии жизни отмечались у 31,4% доношенных группы наблюдения (13,3% в группе сравнения, $p=0,050$), тяжесть общего состояния создавала необходимость в госпитализации (34,2% и 13,3%, $p=0,026$) и применении антибактериальной терапии (34,2% и 13,3%, $p=0,026$).

Рекуррентное течение инфекций верхних дыхательных путей у 45,7% доношенных группы наблюдения определило их к концу первого года жизни в категорию часто болеющих, что было чаще, чем в группе естественно зачатых детей (8,8%, $\chi^2=14,239$, $p<0,001$). Аллергические проявления определялись среди 56,2% доношенных группы наблюдения, с рецидивирующим течением респираторных инфекций.

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей регистрировались у недоношенных группы наблюдения, в виде острого ринофарингита (53,2% и 39,1%, $\chi^2=1,849$, $p>0,05$), острого простого бронхита (17,0% и 10,9%, $\chi^2=0,732$, $p>0,05$), острой пневмонии (10,6% и 6,5%, $\chi^2=0,501$, $p>0,05$) и острого обструктивного ларингита (10,6% и 8,7%, $\chi^2=0,100$, $p>0,05$), без значимых межгрупповых различий. Рецидивирующий характер респираторных инфекций определялся у недоношенных группы наблюдения как в первом (48,9%, $p>0,05$), так и во втором (97,8%, $p<0,001$) полугодии жизни, поэтому к 12 месяцам жизни 31,9% недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, относились к группе часто болеющих (в группе сравнения – 2,2%, $p<0,001$). Осложнения при респираторных заболеваниях выявлены у большинства недоношенных группы наблюдения (65,9% и 23,9%, $p<0,001$). Показания к госпитализации были отмечены у 36,1% недоношенных группы наблюдения в грудном возрасте (в

группе сравнения – 17,3%, $p=0,041$). Существенных различий в продолжительности госпитализации в условиях стационара у недоношенных детей обеих групп не выявлено.

Таблица 47 – Заболевания, диагностированные у детей, родившихся недоношенными, с применением ВРТ, на первом году жизни

Патология	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Железодефицитная анемия (%)	51,0	32,6	3,252	0,071
Тимомегалия (%)	12,7	10,8	0,080	0,777
Рахит (%)	19,1	13,0	0,641	0,423
Последствия ПП ЦНС (%)	93,6	65,2	11,534	0,001*
Болезни глаза (%)	80,8	60,8	4,505	0,034*
Острый отит (%)	21,2	6,5	4,209	0,040*
Болезни органов дыхания (%)	97,8	71,7	12,416	<0,001*
Болезни органов пищеварения (%)	97,8	65,1	16,595	<0,001*
Пупочная грыжа (%)	34,0	13,0	5,676	0,017*
Дискинезия кишечника (%)	23,4	23,9	0,003	0,954
Атопический дерматит (%)	36,1	17,4	4,171	0,041*
Болезни мочеполовой системы (%)	21,2	19,5	0,042	0,838
Гидроцеле (%)	10,6	8,7	0,100	0,751
Острый вульвит (%)	10,6	10,8	0,001	0,971
Врожденные аномалии, деформации (%)	27,6	8,7	5,597	0,018*
Синдром Дауна (%)	2,1	0	0,989	0,320
Примечание – p* - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Последствия перинатальных гипоксически – ишемических поражений нервной системы определялись у доношенных детей первого года жизни, зачатых с применением ВРТ, значимо чаще (88,6% и 48,8%, $\chi^2=13,865$, $p<0,001$). Клиническими проявлениями неврологических нарушений были синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии (60,0% и 24,4%, $\chi^2=10,370$, $p=0,001$), синдром нарушения моторного развития (20,0% и 13,3%, $\chi^2=0,643$, $p>0,05$), цереброастенический синдром (60,0% и 24,4%, $\chi^2=10,370$, $p=0,001$). Задержка речевого развития определялась чаще у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ (17,1% и 2,2%, $\chi^2=5,489$, $p=0,019$). По данным

нейросонографии у 60,0% доношенных детей группы наблюдения выявлены ультразвуковые маркеры поражения головного мозга: ликвородинамические нарушения (регистрировались у 42,9% детей в виде дилатации боковых желудочков, дилатации межполушарной щели и субарахноидального пространства), кистозные изменения в сосудистых сплетениях у 8,6% детей.

Неврологические расстройства в виде перинатального поражения нервной системы отмечались у 93,6% недоношенных детей грудного возраста, рожденных с применением ВРТ (в группе сравнения – 65,2%, $\chi^2=11,534$, $p=0,001$). Исходами гипоксически-ишемического повреждения нервной системы у недоношенных детей являлись синдром доброкачественной гипертензии (53,2% и 30,4%, $\chi^2=4,944$, $p=0,026$), нарушение моторного развития (31,2% и 21,7%, $\chi^2=1,225$, $p>0,05$), задержка речевого развития (23,4% и 10,8%, $\chi^2=2,564$, $p>0,05$). Структурными изменениями головного мозга по данным нейросонографии на первом году жизни являлись: признаки гипоксически – ишемического поражения головного мозга (27,6% и 19,5%, $\chi^2=0,843$, $p>0,05$), повышение эхогенности перивентрикулярных зон (14,9% и 8,7%, $\chi^2=0,856$, $p>0,05$), дилатация боковых желудочков (53,2% и 30,4%, $\chi^2=4,944$, $p=0,026$), кистозные изменения сосудистых сплетений (12,8% и 10,9%, $\chi^2=0,080$, $p>0,05$).

«Большие» пороки развития выявлены у 19,9% доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, что было значимо чаще, чем в группе сравнения (таблица 48). В структуре аномалий развития преобладали пороки сердца и врожденные деформации бедра. Врожденные пороки сердца диагностированы у трех доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, не требовали кардиохирургической помощи в грудном возрасте. В структуре малых аномалий развития преобладали открытое (функционирующее) овальное окно, аномальные хорды в левом желудочке, пиелоэктазии и гемангиомы (таблица 48).

Таблица 48– Врожденные аномалии, диагностированные у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, на первом году жизни

Нозологическая форма	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Врожденные аномалии, деформации (%):	19,9	2,2	6,914	0,009*
Дефект межжелудочковой перегородки в мышечной части (%)	2,8	0	1,302	0,254
Дефект межпредсердной перегородки (%)	5,7	0	2,637	0,104
Дисплазия тазобедренных суставов (%)	11,4	2,2	2,848	0,091
Малые аномалии развития (%):	82,8	53,3	7,675	0,006*
Открытое овальное окно (%)	51,4	40,0	1,039	0,308
Пиелозктазия (%)	20,0	2,2	6,914	0,009*
Гемангиома и лимфангиома любой локализации (%)	11,4	11,1	0,002	0,964
Примечание – р*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Анализ частоты выявления врожденных пороков развития среди недоношенных детей, зачатых с применением программ ВРТ, показал, что она составляет 27,6% (таблица 49). Оценка структуры врожденных аномалий выявила, что преобладали аномалии системы кровообращения, врожденные деформации бедра. Кардиохирургическое лечение дефекта межжелудочковой перегородки в мембранозной части с развитием легочной гипертензии, проведено трем недоношенным детям группы наблюдения в возрасте трех месяцев жизни. Среди микроаномалий у недоношенных группы наблюдения выявлены: открытое овальное окно, аномальные хорды в левом желудочке, пиелозктазии, гемангиомы (таблица 49).

Таблица 49 – Врожденные аномалии, диагностированные у недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, на первом году жизни

Патология	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Врожденные аномалии, деформации (%):	27,6	8,7	5,597	0,018*
Дефект межжелудочковой перегородки (%)	8,5	0	4,091	0,043*
Дефект межпредсердной перегородки (%)	8,5	2,2	1,835	0,176
Дисплазия тазобедренных суставов (%)	8,5	6,5	0,132	0,716
Врожденная киста легкого (%)	2,1	0	0,989	0,320
Малые аномалии развития (%):	72,4	47,8	5,832	0,016*
Открытое овальное окно (%)	59,6	41,3	3,104	0,078
Гемангиома и лимфангиома любой локализации (%)	12,8	6,5	1,037	0,309
Полидактилия (%)	2,1	0	0,989	0,320
Гипоспадия (%)	6,4	0	3,034	0,082
Пиелозктазия (%)	17,0	4,3	3,891	0,049*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Изменения со стороны зрительного анализатора регистрировались у 80,8% недоношенных детей группы наблюдения ($\chi^2=4,505$, $p=0,034$), среди них преобладали гиперметропия (36,1% и 15,2%, $\chi^2=5,330$, $p=0,021$) и ангиопатия сетчатки (36,2% и 39,1%, $\chi^2=0,087$, $p=0,768$).

Установлено, что у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, реже регистрировалась I группа здоровья (11,4% и 46,6%, соответственно, $\chi^2=11,379$, $p=0,001$). Преобладающее большинство доношенных обследованных детей обеих групп были отнесены ко второй группе здоровья (71,4% и 53,3%, соответственно, $\chi^2=2,716$, $p>0,05$), с учетом показателей заболеваемости, физического и нервно-психического развития. Необходимо отметить, что у 17,1% доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, диагностировалась III группа здоровья, за счет наличия врожденных пороков развития в стадии компенсации (17,1% и 0%, соответственно, $\chi^2=8,340$, $p=0,004$).

Оценка групп здоровья у недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, показала, что у 78,8% регистрировалась II группа здоровья (в группе сравнения - 91,3%, $p>0,05$) и у 21,2% - III группа здоровья (в группе сравнения - 6,5%, $p=0,040$), за счет наличия врожденных аномалий развития, хромосомных патологий, хронических соматических заболеваний.

3.3.6. Иммунологический статус у детей

С целью изучения показателей гуморального звена иммунитета были проанализированы уровни иммуноглобулинов у детей, рожденных с применением ВРТ, в возрасте 6 и 12 месяцев.

У доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, выявлено снижение уровней IgA, как в возрасте 6 месяцев жизни, так и при достижении одного года жизни (таблица 50).

Таблица 50 – Изменения в показателях иммуноглобулинов А, М, G, Е у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в 6 и 12 месяцев

Показатель	Возраст	Группа наблюдения (n=32)	Группа сравнения (n=32)	Статистическая значимость различий	
				χ^2	p
Снижение Ig A (%)	6 мес.	40,6	12,5	6,488	0,011*
	12 мес.	34,3	12,5	4,267	0,039*
Повышение Ig M (%)	6 мес.	34,3	12,5	4,267	0,039*
	12 мес.	37,5	18,8	2,783	0,095
Снижение Ig G (%)	6 мес.	37,5	9,4	7,053	0,008*
	12 мес.	31,2	9,4	4,730	0,030*
Повышение Ig E (%)	6 мес.	-	-	-	-
	12 мес.	34,3	12,5	4,267	0,039*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)					

При анализе содержания IgM в возрасте 6 месяцев определено повышение его уровня у 34,3% доношенных детей, зачатых с применением ВРТ. Установлено, что гипериммуноглобулинемия Е, характерная для атопии, диагностировалась у

34,3% доношенных детей группы наблюдения при достижении одного года жизни, что было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (12,5%, $\chi^2=4,267$, $p=0,039$).

Определение гуморального иммунитета у недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, на первом году жизни выявило ряд особенностей (таблица 51).

Таблица 51 – Изменения в показателях иммуноглобулинов А, М, G, Е у недоношенных детей, родившихся с применением ВРТ, на первом году жизни

Показатель	Возраст	Группа наблюдения (n=32)	Группа сравнения (n=32)	Статистическая значимость различий	
				χ^2	p
Снижение Ig A (%)	6 мес.	40,6	12,5	6,488	0,011*
	12 мес.	37,5	15,6	3,925	0,048*
Повышение Ig M (%)	6 мес.	40,6	15,6	4,947	0,026*
	12 мес.	37,5	12,5	5,333	0,021*
Снижение Ig G (%)	6 мес.	37,5	15,6	3,925	0,048*
	12 мес.	37,5	18,8	2,783	0,095
Повышение Ig G (%)	6 мес.	-	-	-	-
	12 мес.	0	9,4	3,148	0,076
Повышение Ig E (%)	6 мес.	31,2	21,8	0,721	0,396
	12 мес.	37,5	15,6	3,925	0,048*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)					

По нашим данным, низкие показатели иммуноглобулинов А отмечались чаще у недоношенных группы наблюдения, в возрасте 6 месяцев и 12 месяцев жизни (таблица 51). Повышенный уровень иммуноглобулина М в сыворотке крови, который появляется при первичном иммунном ответе и является стимулятором классического пути активации системы комплимента, выявлялся в первом и втором полугодии жизни. Гипоиммуноглобулинемия G диагностировалась чаще у недоношенных группы наблюдения в возрасте 6 месяцев жизни ($p=0,048$), а гипериммуноглобулинемия Е - в возрасте одного года жизни ($p=0,048$).

Определение состояния системы интерферонов у доношенных детей, зачатых с применением протоколов ВРТ, осуществлялось в 6 и 12 месяцев жизни и показало недостаточность их синтеза в данные возрастные периоды (таблица 52).

Таблица 52 – Показатели интерферонов IFN- α и IFN- γ у доношенных детей, родившихся с применением ВРТ, в возрасте 6 и 12 месяцев

Показатель	Возраст	Распределение по уровню интерферонов	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	Статистическая значимость различий	
					χ^2	p
IFN- α (%)	6 мес	норма	28,0	60,0	5,195	0,023*
		I	48,0	28,0	2,122	0,145
		II	24,0	12,0	1,220	0,269
	12 мес.	норма	20,0	64,0	9,934	0,002*
		I	60,0	28,0	5,195	0,023*
		II	20,0	8,0	1,495	0,221
IFN- γ (%)	6 мес	норма	12,0	24,0	1,220	0,269
		I	20,0	64,0	9,934	0,002*
		II	60,0	8,0	15,062	<0,001*
		III	8,0	4,0	0,355	0,552
	12 мес.	норма	8,0	20,0	1,495	0,221
		I	20,0	64,0	9,934	0,002*
		II	60,0	16,0	10,272	0,001*
		III	12,0	0	3,191	0,074
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

Изучение уровней альфа-интерферона в возрасте 6 и 12 месяцев жизни, выявило снижение его продукции среди доношенных группы наблюдения (таблица 52). Установлено, что значения показателя выработки гамма-интерферона лейкоцитами определялись редко в нормальных референсных границах. Недостаточность интерферона-гамма II степени определялась чаще у детей группы наблюдения в возрасте 6 (p<0,001) и 12 месяцев жизни (p=0,001), чем в группе естественно зачатых детей.

Снижение способности к выработке иммунного альфа-интерферона в виде недостаточности I степени определялось у недоношенных детей 6 месяцев жизни, без значимых межгрупповых различий (таблица 53). Однако, II степень

недостаточности продукции интерферона-альфа среди недоношенных группы наблюдения в возрасте 6 месяцев жизни, диагностировалась чаще ($p=0,008$). К 1 году нормальные значения показателей интерферона-альфа выявлены у 16,0% недоношенных группы наблюдения ($p=0,037$), значимо чаще регистрировалась недостаточность альфа-интерферона II степени (36,0% и 0%, $p=0,001$).

Таблица 53 – Показатели интерферонов IFN- α и IFN- γ у недоношенных детей, родившихся с применением ВРТ, в возрасте 6 и 12 месяцев

Показатель	Возраст	Распределение по уровню интерферонов	Группа наблюдения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	Статистическая значимость различий	
					χ^2	p
IFN- α (%)	6 мес	норма	12,0	32,0	2,914	0,088
		I	48,0	60,0	0,725	0,395
		II	40,0	8,0	7,018	0,008*
	12 мес.	норма	16,0	44,0	4,667	0,031*
		I	48,0	56,0	0,321	0,571
		II	36,0	0	10,976	0,001*
IFN- γ (%)	6 мес	норма	12,0	24,0	1,220	0,269
		I	48,0	60,0	0,725	0,395
		II	32,0	12,0	2,914	0,088
		III	8,0	4,0	0,355	0,552
	12 мес.	норма	8,0	20,0	1,495	0,221
		I	16,0	44,0	4,667	0,031*
		II	56,0	24,0	5,333	0,021*
		III	20,0	12,0	0,595	0,440
Примечание – р*- различия показателей статистически значимы (р<0,05)						

Содержание гамма-интерферона в сыворотке крови у недоношенных детей в возрасте 6 месяцев жизни было снижено, без значимых межгрупповых различий. Изменения интерферонового статуса в виде недостаточной продукции гамма-интерферона II степени определялись у 56,0% недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, в возрасте одного года жизни, что было значимо чаще, чем в группе сравнения (таблица 53).

Проведен анализ показателей клеточного звена иммунной системы у доношенных детей, зачатых с помощью программ ВРТ (таблица 54).

Таблица 54 – Показатели клеточного иммунитета у детей в возрасте 6 и 12 месяцев, родившихся доношенными с использованием ВРТ

Показатель	Возраст	Группа наблюдения (n=32)	Группа сравнения (n=32)	Статистическая значимость различий	
				T	p
Т-лимфоциты, CD3+, %	6 мес.	46,0(2,9)	53,3(4,0)	-8,300	<0,001*
	12 мес.	49,5(3,8)	60,2(3,8)	-11,333	<0,001*
Т-лимфоциты, CD3+, абс.число (кл/мкл)	6 мес.	1,97(0,2)	3,99(0,64)	-17,224	<0,001*
	12 мес.	2,54(0,4)	2,78(0,2)	-2,992	0,004*
Т-хелперы, CD4+, %	6 мес	33,0(2,9)	42,6(5,6)	-8,581	<0,001*
	12 мес	27,8(3,5)	41,2(3,8)	-14,875	<0,001*
Т-хелперы, CD4+, абс.число (кл/мкл)	6 мес	1,8(0,4)	2,0(0,3)	-3,111	<0,001*
	12 мес	1,5(0,3)	1,5(0,2)	-0,218	0,828
Т-цитотоксические лимфоциты, CD8+, %	6 мес	24,3(4,5)	28,2(4,9)	-3,343	0,001*
	12 мес	24,8(4,0)	29,6(3,2)	-5,183	<0,001*
Т-цитотоксические лимфоциты, CD8+ , абс.число (кл/мкл)	6 мес	1,3(0,2)	1,4(0,1)	-0,461	0,646
	12 мес	1,2(0,2)	1,4(0,1)	-4,249	<0,001*
Соотношение CD4+/CD8+	6 мес	1,3(0,2)	1,2(0,1)	1,626	0,109
	12 мес	1,2(0,2)	1,2(0,6)	1,663	0,101
В-лимфоциты, CD19+, %	6 мес	24,7(3,4)	23,2(3,4)	1,706	0,093
	12 мес	31,2(2,7)	22,9(1,9)	14,541	<0,001*
В-лимфоциты, CD19+, абс.число (кл/мкл)	6 мес	0,8(0,2)	0,82(0,2)	0,269	0,789
	12 мес	1,4(0,2)	1,1(0,1)	6,209	<0,001*
Естественные киллеры CD16+/56+, %	6 мес	14,6(4,6)	13,9(2,7)	0,717	0,476
	12 мес	11,8(1,7)	11,8(1,6)	-0,156	0,877
Естественные киллеры CD16+/56+, абс.число (кл/мкл)	6 мес	0,6(0,1)	0,72(0,12)	-3,245	0,002*
	12 мес	0,57(0,08)	0,57(0,09)	-0,412	0,682
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)					

Установлено, что в возрасте 6 месяцев жизни у доношенных детей группы наблюдения определяется: относительное и абсолютное снижение $CD3+$ и $CD4+$ лимфоцитов, снижение относительного содержания $CD8+$, абсолютного содержания $CD16+/56+$ лимфоцитов, относительно показателей группы сравнения. На первом году жизни изменения в иммунном статусе у доношенных детей группы наблюдения были представлены: снижением относительного и абсолютного содержания $CD3+$ и $CD8+$ лимфоцитов, относительного содержания $CD4+$ лимфоцитов (при нормальном значении абсолютного содержания), повышением абсолютного и относительного содержания $CD19+$ лимфоцитов, по сравнению с данными группы естественно зачатых детей.

Разнонаправленные отклонения клеточного иммунного ответа выявлены у большинства недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в виде Т-клеточной иммуносупрессии и активации В-клеточного звена иммунитета.

У недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в 6 месяцев выявлены следующие изменения показателей клеточного звена иммунитета, по сравнению с группой спонтанно зачатых детей: снижение относительного содержания $CD4+$ лимфоцитов, повышение относительного и абсолютного содержания $CD19+$ лимфоцитов, абсолютного содержания $CD16+/56+$ лимфоцитов (таблица 55). На первом году жизни изменения в иммунном статусе у недоношенных детей группы наблюдения проявлялись: снижением относительного содержания $CD3+$ и $CD8+$ лимфоцитов, относительного и абсолютного содержания $CD4+$ лимфоцитов; повышением относительного содержания $CD19+$ лимфоцитов, абсолютного и относительного содержания $CD16+/56+$ лимфоцитов.

Таблица 55 – Показатели клеточного иммунитета у детей в возрасте 6 и 12 месяцев, родившихся недоношенными с использованием ВРТ

Показатель	Возраст	Группа наблюдения (n=32)	Группа сравнения (n=32)	Статистическая значимость различий	
				T	p
Т-лимфоциты, CD3+, %	6 мес.	53,1(1,9)	52,9(2,4)	0,367	0,715
	12 мес.	49,4(2,8)	55,5(2,6)	-9,105	<0,001*
Т-лимфоциты, CD3+, абс.число (кл/мкл)	6 мес.	2,9(0,1)	2,9(0,1)	0,055	0,957
	12 мес.	2,8(0,2)	2,8(0,3)	-1,384	0,171
Т-хелперы, CD4+, %	6 мес	33,2(2,0)	34,4(2,31)	-2,219	0,030*
	12 мес	29,2(2,38)	37,8(4,43)	-9,662	<0,001*
Т-хелперы, CD4+, абс.число (кл/мкл)	6 мес	1,9(0,2)	1,9(0,15)	1,074	0,287
	12 мес	1,7(0,24)	1,9(0,21)	-2,276	0,026*
Т-цитотоксические лимфоциты, CD8+, %	6 мес	22,7(2,6)	23,9(2,7)	-1,869	0,066
	12 мес	25,2(4,5)	28,0(4,19)	-2,584	0,012*
Т-цитотоксические лимфоциты, CD8+ , абс.число (кл/мкл)	6 мес	1,1(0,2)	1,2(0,15)	-1,772	0,081
	12 мес	1,3(0,1)	1,4(0,1)	-0,684	0,497
Соотношение CD4+/CD8+	6 мес	1,4(0,2)	1,3(0,1)	0,561	0,576
	12 мес	1,3(0,2)	1,3(0,1)	0,007	0,994
В-лимфоциты, CD19+, %	6 мес	32,9(2,2)	27,0(2,18)	10,871	<0,001*
	12 мес	31,6(2,43)	25,9(3,0)	8,437	<0,001*
В-лимфоциты, CD19+, абс.число (кл/мкл)	6 мес	1,5(0,1)	1,2(0,2)	7,001	<0,001*
	12 мес	0,9(0,2)	0,9(0,15)	-0,734	0,465
Естественные киллеры CD16+/56+, %	6 мес	11,3(1,6)	11,3(1,2)	0,211	0,834
	12 мес	21,0(1,9)	15,3(1,94)	11,858	<0,001*
Естественные киллеры CD16+/56+, абс.число (кл/мкл)	6 мес	1,0(0,2)	0,6(0,1)	9,592	<0,001*
	12 мес	0,8(0,1)	0,53(0,09)	10,801	<0,001*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)					

Таким образом, патологическое течение беременности и родов, нарушения постнатальной адаптации, высокие показатели перинатальных поражений ЦНС, рождения ребенка маловесным к сроку гестации, недоношенности, ранний перевод на искусственное вскармливание способствовали развитию отклонений в

функционировании иммунитета у детей, зачатых с применением программ ВРТ. Нарушения функции клеточного компонента адаптивного иммунитета представлены дисбалансом относительного и абсолютного количества основных популяций лимфоцитов. Особенности формирования гуморального иммунного ответа на первом году жизни являлись дисиммуноглобулинемии. Состояние системы интерферонов характеризовалось их недостаточностью в возрасте 6 и 12 месяцев жизни как у доношенных, так и у недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ.

3.4. Заболевания у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, с 1 года до 3 лет

Оценка структуры заболеваний в раннем возрасте, показала, что доминирующей патологией являлись последствия неврологических нарушений как у доношенных (71,4%, $p < 0,001$), так и недоношенных (91,4%, $p < 0,001$) детей, зачатых с применением ВРТ (таблица 56, 57). Клиническими исходами последствий перинатального повреждения головного мозга у доношенных детей были следующие проявления: цереброастенический синдром (40,0% и 20,0%, $\chi^2 = 4,082$, $p = 0,043$), расстройства сна (37,1% и 17,7%, $\chi^2 = 4,038$, $p = 0,044$), нарушения речевого развития (22,9% и 6,6%, $\chi^2 = 4,519$, $p = 0,034$), аффективно-респираторные приступы (2,8% и 2,2%, $\chi^2 = 0,039$, $p = 0,844$). Отдаленными последствиями перинатального поражения нервной системы у недоношенных детей являлись: цереброастенический синдром (59,5% и 35,5%, $\chi^2 = 4,336$, $p = 0,037$), нарушения сна от трудностей засыпания до снохождения (48,9% и 25,8%, $\chi^2 = 4,173$, $p = 0,041$), задержка речевого развития различной степени (46,8% и 22,6%, $\chi^2 = 4,695$, $p = 0,030$), аффективно-респираторные приступы (14,8% и 9,6%, $\chi^2 = 0,455$, $p = 0,500$).

Таблица 56 - Заболевания, диагностированные у доношенных детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в раннем возрасте

Заболевания	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Последствия ПП ЦНС (%)	71,4	28,8	14,872	0,001*
Болезни органов дыхания (%)	65,7	34,8	7,617	0,006*
Болезни сердечно-сосудистой системы (%)	48,5	26,6	4,372	0,037*
Атопический дерматит (%)	48,5	17,7	9,056	0,003*
Дефицитная анемия (%)	40,0	17,7	5,136	0,023*
Острый отит (%)	34,2	11,1	6,572	0,010*
Гипертрофия аденоидов (%)	34,2	8,8	8,211	0,004*
Болезни глаза (%): ангиопатия сетчатки глаза	31,4	13,3	4,051	0,044*
Болезни мочеполовой системы (%)	20,0	4,4	4,930	0,026*
Врожденные аномалии (%)	17,0	2,2	5,489	0,019*
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (%)	39,9	22,2	3,179	0,075
Болезни органов пищеварения (%)	8,5	2,2	1,733	0,188
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

По нашим данным, сохранение неврологической патологии к трем годам жизни у детей, зачатых с применением ВРТ, было обусловлено влиянием комплекса факторов: возраст матери старше 31 года ($r=0,588$, $p<0,001$) и отца старше 35 лет ($r=0,308$, $p=0,005$), хронические гинекологические заболевания у матери ($r=0,73$, $p<0,001$), угроза прерывания беременности ($r=0,444$, $p<0,001$), отсутствие грудного вскармливания с рождения ($r=0,304$, $p=0,005$), рождение маловесным к сроку гестации ($r=0,357$, $p=0,001$), железодефицитная анемия у ребенка первых трех лет жизни ($r=0,361$, $p=0,001$).

Таблица 57 - Заболевания, диагностированные у недоношенных детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в раннем возрасте

Заболевания	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=31)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Последствия ПП ЦНС (%)	91,4	54,8	14,135	0,001*
Болезни органов дыхания (%)	72,3	48,3	4,589	0,032*
Болезни глаза (%)	65,9	38,7	5,606	0,018*
Дефицитная анемия (%)	65,9	38,7	5,606	0,018*
Болезни сердечно-сосудистой системы (%)	59,5	29,0	6,988	0,008*
Атопический дерматит (%)	57,4	22,6	9,235	0,002*
Гипертрофия аденоидов (%)	34,0	12,9	4,378	0,036*
Болезни уха (%)	34,0	12,9	4,378	0,036*
Болезни мочеполовой системы (%)	31,8	9,7	5,204	0,023*
Врожденные аномалии, деформации (%)	6,4	0	2,058	0,151
Синдром Дауна (%)	2,1	0	0,668	0,414
Болезнь Эрлахера-Блаунта (%)	4,2	0	1,354	0,245
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Второе место занимали болезни органов дыхания, диагностированные у доношенных (65,7%, p=0,006) и недоношенных (72,3%, p=0,032) детей, зачатых с применением ВРТ. Инфекции верхних дыхательных путей были представлены: острым ринофарингитом (у 48,5% доношенных, p=0,037; у 59,5% недоношенных, p=0,008), острым фарингитом (у 39,9% доношенных, p=0,075; у 34,0% недоношенных, p=0,277), острым обструктивным ларингитом (у 22,9% доношенных, p=0,145; у 29,7% недоношенных, p=0,302). Инфекции нижних дыхательных путей регистрировались у детей группы наблюдения в виде острого обструктивного бронхита (у 40,0% доношенных, p=0,005; у 40,4% недоношенных, p=0,023), острого простого бронхита (у 25,7% доношенных, p=0,039; у 34,0% недоношенных, p=0,036), внебольничной пневмонии (у 20,0% доношенных, p=0,026; у 23,4% недоношенных, p=0,049). Осложнения и тяжелое течение острых

респираторных вирусных инфекций у детей, зачатых с применением ВРТ, определили показания для госпитализации у 28,5% доношенных ($p=0,011$) и у 34,0% недоношенных ($p=0,036$) детей. Проведение антибактериальной терапии чаще требовалось доношенным (40,0%, $p=0,034$) и недоношенным (23,4%, $p=0,049$) детям группы наблюдения.

Анализ числа эпизодов острых респираторных заболеваний в году, перенесенных детьми раннего возраста, зачатыми с применением ВРТ, показал высокий уровень их заболеваемости, по сравнению со сверстниками от естественного зачатия, что иллюстрируют таблицы 58 и 59.

Таблица 58 – Распределение доношенных детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в зависимости от резистентности организма в раннем возрасте

Резистентность организма	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Высокая (%)	5,7	28,8	6,940	0,008*
Средняя (%)	22,8	35,5	1,356	0,244
Сниженная (%)	62,8	33,3	7,329	0,007*
Резко сниженная (%)	8,6	2,2	1,671	0,196
Примечание – p* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Высокий уровень противoinфекционной резистентности выявлен у 5,7% доношенных (в группе сравнения – 28,8%, $\chi^2=6,940$, $p=0,008$) и у 2,1% недоношенных детей (в группе сравнения – 29,0%, $\chi^2=12,098$, $p=0,001$), при кратности острых заболеваний 0-1 раз в год и длительностью не более 14 дней. Сниженный уровень противoinфекционной резистентности определялся чаще как у доношенных (62,8% и 33,3%, $\chi^2=7,329$, $p=0,007$), так и у недоношенных детей группы наблюдения (74,4% и 12,9%, $\chi^2=28,320$, $p<0,001$), при кратности острых заболеваний 4-7 раз в год. К концу третьего года жизни 40,0% доношенных (в группе сравнения – 6,6%, $\chi^2=7,866$, $p=0,005$) и 46,8% недоношенных, зачатых с применением ВРТ (в группе сравнения – 22,6%, $p=0,003$), относились к группе детей с рекуррентным течением респираторных инфекций. Необходимо отметить, что дошкольные учреждения дети группы наблюдения не посещали.

Таблица 59 – Резистентность у недоношенных детей, родившихся с применением ВРТ, в раннем возрасте

Резистентность организма	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=31)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Высокая (%)	2,1	29,0	12,098	0,001*
Средняя (%)	21,2	58,0	10,986	0,001*
Сниженная (%)	74,4	12,9	28,320	<0,001*
Резко сниженная (%)	2,1	0	0,668	0,414
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

На третьем месте в структуре заболеваний у доношенных детей группы наблюдения были атопический дерматит (48,5%, p=0,003) и болезни сердечно-сосудистой системы (48,5%, p=0,003); у недоношенных – болезни глаз в виде ангиопатии сетчатки, астигматизма (65,9%, p=0,018).

Болезни сердечно-сосудистой системы выявлялись у большинства детей группы наблюдения (таблица 56,57). В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы у доношенных детей группы наблюдения преобладали нарушения сердечного ритма (25,7% и 13,3%, $\chi^2=1,981$, p=0,159) и миокардиодистрофии (22,8% и 13,3%, $\chi^2=1,237$, p=0,266). Наиболее часто диагностировались: миграция водителя ритма (14,2%), брадикардия (11,4%), ускоренный предсердный ритм (8,5%), экстрасистолия (5,7%), атрио-вентрикулярная блокада I степени (5,7%) и удлинение интервала QT (2,8%). На первом году жизни у трех детей группы наблюдения проведено кардиохирургическое лечение в связи с наличием ВПС. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявлены у большинства недоношенных детей группы наблюдения, в виде нарушений ритма сердца и проводимости (31,9% и 16,1%, $\chi^2=2,441$, p=0,118), миокардиодистрофий (27,6% и 12,9%, $\chi^2=2,386$, p=0,122). В структуре нарушений ритма сердца преобладали миграция водителя ритма (17,0%), брадикардия (10,6%), ускоренный предсердный ритм (10,6%), экстрасистолия (6,4%), атрио-вентрикулярная блокада I степени (6,4%) и удлинение интервала QT (6,4%). Кардиохирургическое лечение на втором году жизни проведено троим детям из группы наблюдения в связи с наличием ВПС.

Изучение показателей заболеваемости ЛОР-органов у детей раннего возраста, зачатых с применением ВРТ, показало, что ведущее место занимают болезни уха и аденоидные вегетации (таблица 56,57). Необходимо отметить, что патологическая гипертрофия лимфоидной ткани носоглоточной миндалины у 17,1% доношенных и у 12,7% недоношенных детей группы наблюдения на третьем году жизни потребовала оперативного лечения в связи с рецидивирующим течением отитов и снижением слуха (в группе сравнения - 0%). В структуре заболеваний уха у доношенных и недоношенных детей группы наблюдения преобладали острый катаральный средний отит, экссудативный отит, острый гнойный отит, острый этмоидит.

Врожденные аномалии развития у доношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, в раннем возрасте выявлялись статистически значимо чаще (таблица 60).

Таблица 60 – Врожденные аномалии развития у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, диагностированные в раннем возрасте

Классы болезней и нозологические формы	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Врожденные аномалии, деформации (%):	17,0	2,2	5,489	0,019*
Врожденные деформации бедра (дисплазия тазобедренных суставов)(%)	2,8	2,2	0,039	0,844
Подковообразная почка (%)	2,8	0	1,331	0,249
Гидронефроз (%)	5,7	0	2,695	0,101
Долихосигма (%)	5,7	0	2,695	0,101
Малые аномалии развития (%):	17,0	6,6	2,164	0,141
Пиелозктазия (%)	14,2	4,4	2,486	0,115
Гемангиома любой локализации (%)	2,8	2,2	0,039	0,844
Примечание – p* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

«Большие аномалии развития» определялись у 11,3% детей (гидронефроз, подковообразная почка, дисплазия тазобедренных суставов, долихосигма), представлены в таблице 60. «Малые аномалии развития» диагностировались у 17,0% доношенных детей группы наблюдения (пиелозктазия, гемангиома).

Частота врожденных аномалий развития у недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, в раннем возрасте была сопоставима с группой сравнения (таблица 61). «Большие аномалии развития» определялись у 6,4% детей в виде дисплазии тазобедренных суставов (таблица 61). «Малые аномалии развития» диагностировались у 16,9% недоношенных детей группы наблюдения в виде пиелэктазии, гипоспадии, полидактилии (в группе сравнения–0%, $\chi^2=8,567$, $p=0,003$).

Таблица 61 – Врожденные аномалии развития у недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, диагностированные в раннем возрасте

Классы болезней и нозологические формы	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=31)	Статистическая значимость различий	
			χ^2	p
Врожденные аномалии, деформации (%):	6,4	0	2,058	0,151
Врожденные деформации бедра (дисплазия тазобедренных суставов)	6,4	0	2,058	0,151
Малые аномалии развития (%):	16,9	0	8,567	0,003*
Полидактилия	2,1	0	0,668	0,414
Гипоспадия	2,1	0	0,668	0,414
Пиелэктазия	12,7	0	4,287	0,038*
Примечание – p*- различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)				

Наше исследование показало, что факторами, способствующими формированию врожденных аномалий развития у детей, зачатых с использованием ВРТ, являются следующие: возраст матери ($r=0,57$, $p=0,019$) и отца старше 31 года ($r=0,60$, $p=0,017$), наступление беременности от двух и более попыток ЭКО ($r=0,485$, $p<0,001$), перенесенные острые респираторные инфекции в сроке до 12 недель беременности ($r=0,537$, $p<0,001$), хронические гинекологические заболевания у матери ($r=0,251$, $p=0,023$).

Частота встречаемости железодефицитной анемии у доношенных детей группы наблюдения составила 40,0%, что было статистически значимо выше, чем

в группе сравнения (20,0%, $\chi^2=4,082$, $p=0,043$). Уровень снижения гемоглобина у большинства детей, зачатых с применением ВРТ, соответствовал легкой степени тяжести анемии (37,2% и 17,7%, $\chi^2=4,038$, $p=0,044$), у 2,8% детей – средней степени ($p>0,05$). Диагноз железодефицитной анемии подтвержден у 65,9% недоношенных детей раннего возраста, зачатых с применением ВРТ (в группе сравнения – 38,7%, $\chi^2=5,606$, $p=0,018$), в виде анемии легкой (59,5% и 29,0%, $\chi^2=6,988$, $p=0,008$) и средней (6,4% и 9,7%, $p>0,05$) степени тяжести.

Болезни глаз регистрировались у 65,9% недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в виде ангиопатии сетчатки (59,5% и 29,0%, $\chi^2=6,988$, $p=0,008$), астигматизма (14,9% и 3,2%, $\chi^2=2,763$, $p=0,096$), расходящегося содружественного косоглазия (6,4% и 3,2%, $\chi^2=0,383$, $p=0,536$).

Болезни кожи и подкожной клетчатки диагностировались как у доношенных (48,5% и 17,7%, $p=0,003$), так и недоношенных детей группы наблюдения (57,4% и 22,6%, $\chi^2=9,235$, $p=0,002$) в виде атопического дерматита. У большинства детей младенческий атопический дерматит проявлялся экссудативной формой.

Болезни мочеполовой системы у недоношенных детей группы наблюдения диагностировались статистически значимо чаще (таблица 57), в виде нейрогенного мочевого пузыря (10,6% и 0%, $\chi^2=3,524$, $p=0,060$) и острого вульвита (19,1% и 9,7%, $\chi^2=1,287$, $p=0,257$).

Полученные нами данные свидетельствуют о разнообразии нозологических форм заболеваний, требующих диспансерного наблюдения у детей раннего возраста, зачатых с применением ВРТ.

Динамическая оценка групп здоровья показала, что у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, чаще выявлялась II группа здоровья (71,4%, $p>0,05$) в 1 год жизни, однако в три года увеличился показатель детей с III группой здоровья с 17,1% до 40,0% ($p=0,034$) за счет наличия гипертрофии миндалин и аденоидов III степени, аллергического ринита. Отмечается тенденция к ухудшению состояния здоровья недоношенных детей раннего возраста, зачатых с применением ВРТ, за счет появления хронической патологии – гипертрофии миндалин и аденоидов III степени, аллергического дерматита, бронхиальной астмы, гиперметропии средней

степени; на третьем году увеличился показатель детей с III группой здоровья с 21,2% до 40,4% ($p=0,036$).

Учитывая спектр выявленной патологии, необходимы профилактические и лечебные мероприятия для детей, зачатых с применением ВРТ, направленные на предупреждение развития хронических заболеваний, разработка индивидуального плана оздоровительного комплекса.

3.5. Факторы, влияющие на формирование частой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Комплекс эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на предрасположенность к рецидивирующим респираторным инфекциям, обнаружен у часто болеющих детей, родившихся с применением ВРТ. Наиболее значимыми эндогенными факторами риска являлись: рождение детей маловесными к гестационному возрасту, ранний перевод на искусственное вскармливание, наличие железодефицитной анемии и аллергических заболеваний.

Риск рекуррентного течения респираторных инфекций выше в 1,5 раза (ОР 1,467, ДИ 1,081-1,991) у детей, рожденных маловесными к сроку гестации. По нашим данным, 45,0% детей группы ЧБД родились малыми к сроку гестации (в группе сравнения 22,2%, $\chi^2=4,924$, $p=0,026$). Средние показатели массы тела новорожденных детей группы наблюдения были значимо меньше, чем в группе сравнения ($2455,3 \pm 692,3$ г и $2829,0 \pm 501,8$ г, $T=-2,315$, $p=0,023$).

Ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание повышает вероятность риска формирования частой респираторной заболеваемости в 1,5 раза (ОР 1,537, ДИ 1,094–2,162). Установлено, что 28,3% детей группы наблюдения находились на грудном вскармливании в течение первого года жизни, что было значимо ниже показателей группы сравнения (63,6%, $\chi^2=8,533$, $p=0,003$).

Риск рецидивов острых респираторных заболеваний выше в 1,4 раза (ОР 1,45, ДИ 1,16–1,83) у детей первого года жизни, имеющих клинико-лабораторные признаки железодефицитной анемии. Железодефицитное состояние выявлено у 41,6% детей группы наблюдения (в группе сравнения – 9,0%, $\chi^2 = 7,735$, $p=0,005$). Полученные нами данные подтверждают многочисленные исследования, что дефицит железа влияет на клеточно–опосредованный иммунный ответ через угнетение пролиферации иммунокомпетентных клеток и может способствовать частой заболеваемости вирусными инфекциями.

Аллергические заболевания, выявленные на первом году жизни, являются одним из значимых факторов риска формирования частой респираторной заболеваемости у детей раннего возраста, родившихся с помощью ВРТ. Необходимо отметить, что возникновение аллергической патологии у ребенка повышает риск формирования группы ЧБД в 1,3 раза (ОР 1,3, ДИ 1,0–1,69). Среди всех обследованных ЧБД аллергические заболевания на первом году жизни выявлены у 51,6%, что было значимо выше показателей группы сравнения (27,3%, $\chi^2=3,868$, $p=0,049$).

Эндогенными факторами, оказывающими влияние на повышенную частоту острых респираторных заболеваний у детей, по литературным данным, являются: неблагоприятное течение беременности, преждевременные роды, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Однако, по данным исследования установлено, что патологическое течение гестационного периода было характерным для большинства обследованных детей обеих групп, без существенной разницы в частоте осложнений: в обеих группах регистрировались угроза прерывания беременности, анемия, гестоз 1 и 2 половины. Доля детей, родившихся раньше срока, была сопоставима в обеих группах (61,6% и 45,5%, $\chi^2=1,729$, $p>0,05$). Симптомы поражения центральной нервной системы на первом году жизни были отмечены у большинства обследованных детей обеих групп (93,3% и 81,8%, $\chi^2= 2,424$, $p>0,05$).

Экзогенными факторами риска формирования группы ЧБД у детей, родившихся с применением ВРТ, были следующие: частое использование

антибактериальных препаратов при неосложненном течении острых респираторных инфекций, курение одного из родителей. Необходимо отметить, что «пассивное курение», влияющее на снижение локального иммунитета слизистых оболочек респираторного тракта, выявлено у 41,6% детей группы наблюдения, что было выше показателей группы сравнения (18,1%, $\chi^2=3,884$, $p=0,049$). Установлено, что у часто болеющих детей, родители которых страдают никотиновой зависимостью, риск острых респираторных инфекций выше в 1,3 раза (ОР 1,305, ДИ 1,025–1,663).

Частое использование антибактериальных препаратов является одним из факторов риска нарушения иммунологической реактивности организма ребенка. На первом году жизни 63,3% детей группы наблюдения принимали антибиотик однократно (в группе сравнения - 13,6%, $\chi^2= 15,903$, $p<0,001$), 13,3% детей получали антибактериальную терапию дважды (в группе сравнения - 4,5%, $\chi^2= 1,272$, $p>0,05$), 6,6% детей - три раза на протяжении первого года жизни (в группе сравнения - 0%, $\chi^2= 1,542$, $p>0,05$). Установлено, что на первом году жизни 48,3% детей группы наблюдения получили системную антибактериальную терапию при неосложненном течении острых респираторных инфекций (в группе сравнения–22,7%, $\chi^2=4,349$, $p=0,037$). Необходимо отметить, что у 25,0% детей группы наблюдения родители самостоятельно начинали антибактериальную терапию при наличии лихорадки выше 38,5 градусов, на протяжении более трех дней. Наиболее часто используемыми антибактериальными препаратами у детей группы наблюдения, на амбулаторном этапе, являлись: аминопенициллины (47,3%), макролиды (31,6%), цефалоспорины (21,1%). Применение системной антибактериальной терапии у детей первого года жизни повышает риск формирования группы часто болеющих в 1,3 раза (ОР 1,32, ДИ 1,03–1,69).

Нами установлено, что отсутствие вакцинации против гемофильной инфекции у детей грудного возраста, родившихся с помощью ВРТ, повышает риск частой респираторной заболеваемости в 2,5 раза (ОР 2,593, ДИ 1,568 – 4,286). Иммунизацию против гемофильной инфекции на первом году жизни получили всего 16,6% детей группы наблюдения (в группе сравнения – 81,8%, $\chi^2=30,387$,

$p=0,000$). Вакцинацию против вируса гриппа на первом году жизни получили всего 28,3% детей группы наблюдения (в группе сравнения – 63,6%, $\chi^2=8,533$, $p=0,003$).

Доказано, что реализация как экзогенных, так и эндогенных факторов риска частых респираторных инфекций происходит в результате снижения иммунологической реактивности организма и местных механизмов иммунитета. Проведенные нами исследования иммунного статуса показали, что у 93,3% часто болеющих детей, родившихся с помощью ВРТ, были выявлены различные нарушения, носившие как изолированный, так и комбинированный характер.

Анализ клеточного иммунитета у детей группы наблюдения в неонатальном периоде показал, что как относительное, так и абсолютное содержание $CD\ 4^+$ Т-лимфоцитов было снижено в 1,4 и 1,5 раз, соответственно. Исследование состояния иммунитета у часто болеющих детей, родившихся с помощью ВРТ, в год жизни выявило относительную Т-лимфоцитопению (у 75,0% обследованных). Относительное содержание $CD\ 4^+$ Т-лимфоцитов было статистически значимо ниже в группе наблюдения ($p=0,001$). Необходимо отметить, что изменений других показателей клеточного иммунитета в 1 год не выявлено.

Нами установлено, что наличие сниженного уровня сывороточного иммуноглобулина А у новорожденных повышает риск формирования группы ЧБД в 2,3 раза (ОР 2,3, ДИ 1,4–3,8), а сохранение его в год жизни - в 1,8 раз (ОР 1,8, ДИ 1,3–2,7).

По данным корреляционного анализа, в возрасте трех лет риск частой инфекционной заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у детей, зачатых с применением ВРТ, определялся следующими факторами: рождение ребенка малым к сроку гестации ($r=0,594$, $p=0,000$), раннее начало искусственного вскармливания ($r=-0,666$, $p=0,000$), анемия ($r=0,315$, $p=0,014$), наличие аллергических заболеваний ($r=0,581$, $p=0,000$), отсутствие вакцинации против гемофильной инфекции ($r=-0,701$, $p=0,000$), нерациональное использование антибактериальной терапии ($r=0,431$, $p=0,001$), пассивное курение ($r=0,450$, $p=0,000$), относительное ($r=0,513$, $p=0,000$) и абсолютное ($r=0,353$, $p=0,006$) снижение содержания $CD\ 4^+$ Т-лимфоцитов в периоде новорожденности,

относительное снижение содержания $CD\ 4+$ Т- лимфоцитов в год жизни ($r=0,333$, $p=0,009$), гипоиμмуноглобулинемия А в неонатальном периоде ($r=0,645$, $p=0,000$) и в год жизни ($r=0,657$, $p=0,000$) (рисунок 2).

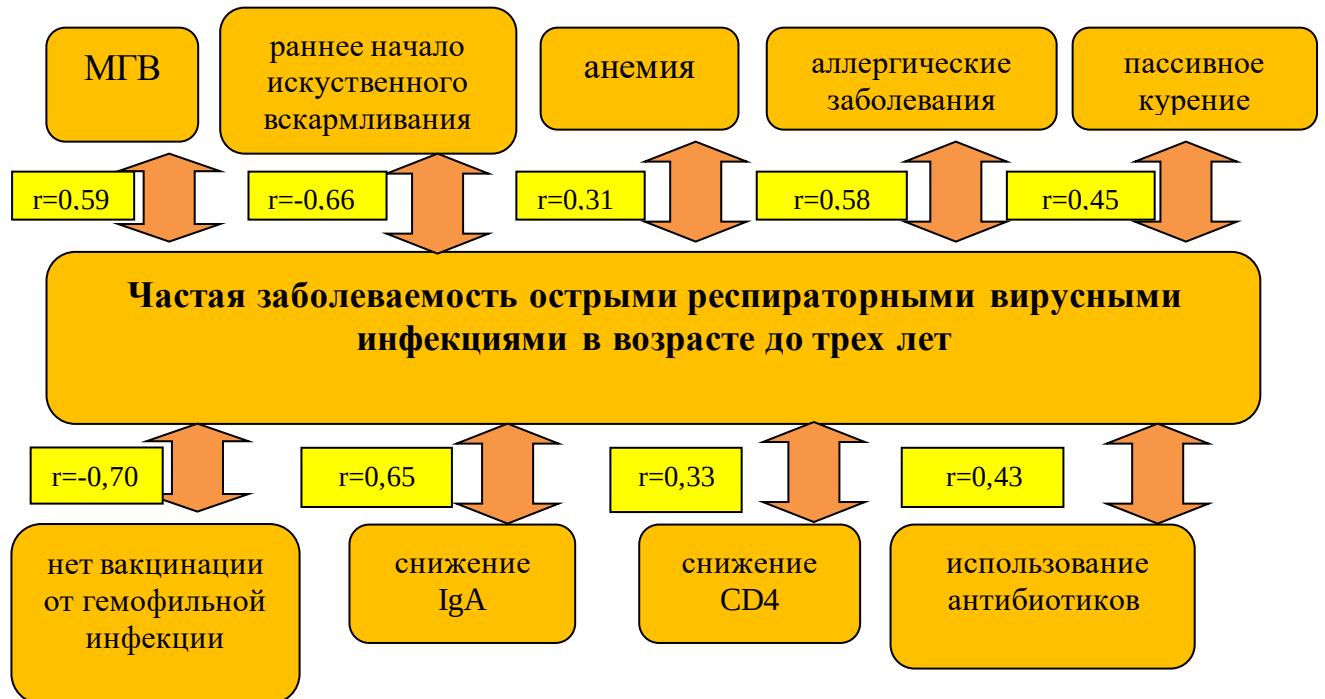


Рисунок 2 – Факторы, определяющие частую заболеваемость вирусными инфекциями у детей, зачатых с применением ВРТ, в раннем возрасте

Прогнозирование вероятности развития частой заболеваемости респираторными инфекциями у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в раннем возрасте, изучалось как имеющее важное значение направление для практической медицины. Формирование группы часто болеющих у детей, зачатых с применением ВРТ, в возрасте трех лет, зависит от влияния многих факторов, поэтому для построения прогностической модели частой заболеваемости использовался метод бинарного логистического регрессионного анализа.

Качественными и количественными предикторами, определяющими частую заболеваемость вирусными инфекциями у детей, зачатых с применением ВРТ, в три года жизни, являлись независимые переменные (рисунок 2). В модели

бинарного выбора значения зависимой переменной определяли наличие, либо отсутствие в три года жизни частой заболеваемости вирусными инфекциями. Изучение связи между переменными проанализировали с помощью математического анализа, используя выделение наиболее значимых количественных и качественных признаков, определяющих формирование группы часто болеющих у детей, зачатых с применением ВРТ, в три года (таблица 62). Вероятность того, что произойдет реализация рекуррентного течения респираторных инфекций у обследуемого ребенка в раннем возрасте считается высокой, при условии, что значение вероятности при расчете находится в диапазоне $0,5 \leq p < 1,0$; при значении вероятности в диапазоне $0 < p < 0,5$ реализация будет низкой.

Таблица 62 – Прогностическая значимость предикторов формирования группы часто болеющих у детей, зачатых с применением ВРТ, в возрасте трех лет

Показатель	Значение коэффициента регрессии (В)	χ^2 Вальда	Статистическая значимость различий (p)
Вакцинация против гемофильной инфекции	-5,372	3,618	0,05
Концентрация sIgA в возрасте 1 месяц, мг%	-1,328	4,397	0,04
Уровень CD4 в возрасте 1 месяц, $10^6/\text{л}$	-5,042	3,707	0,05
Константа	28,198	5,334	0,02

Таким образом, формирование группы часто болеющих у детей, зачатых с применением ВРТ, в возрасте трех лет, можно представить с помощью формулы:

$$P = 1/(1 + \exp(X));$$

$$X = 28,19 + (-5,37 \cdot A) + (-1,32 \cdot B) + (-5,0 \cdot C)$$

где: P – вероятность возникновения события, A – вакцинация против гемофильной инфекции (1- да, 0- нет), B – концентрация sIgA в возрасте 1 месяц, мг%, C – уровень CD4 в возрасте 1 месяц, $10^6/\text{л}$.

Практическая реализация результатов исследования и внедрение в деятельность учреждений здравоохранения осуществлялась с помощью прогностической модели, представленной в виде программного обеспечения: «Программа для прогнозирования состояния здоровья детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022660077 от 30.05.2022 г.), ее интерфейс представлен на рисунке 3.

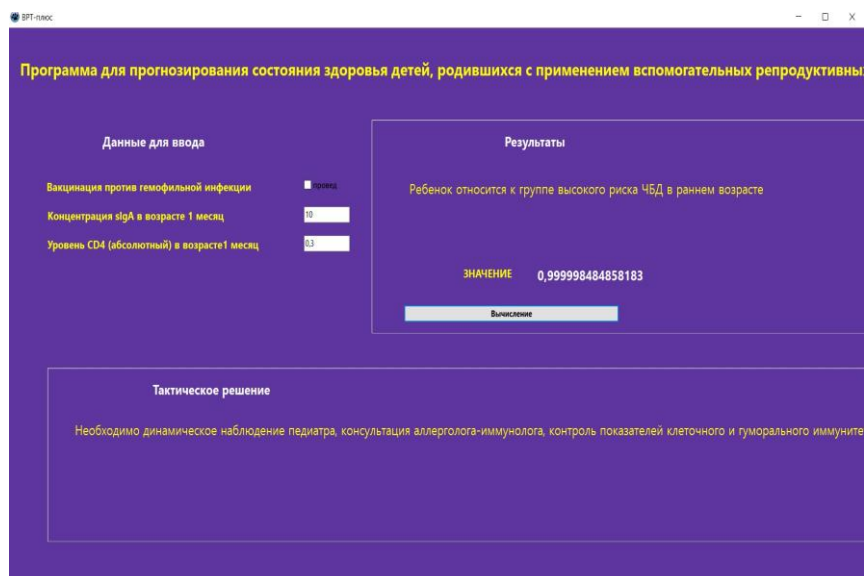


Рисунок 3 – Компьютерная программа для прогнозирования частой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, зачатых с применением ВРТ

В качестве входных данных использованы предикторы частой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, зачатых с использованием ВРТ. Итогом работы программы является автоматический расчет показателя по заданным формулам, с целью формирования группы часто болеющих у детей, зачатых с применением ВРТ, заключения и вывода дальнейшей тактики действий врача.

Проведена оценка качества разработанной прогностической модели с помощью построения графика ROC- кривой (рисунок 4). График ROC- кривой проходит через верхний левый угол, площадь под кривой ROC AUC (Area under ROC) составляет $0,968 \pm 0,024$ (95% доверительный интервал 0,921-1,0), что свидетельствует об отличном качестве полученной модели. Чувствительность диагностического теста составляет 85,0%, а его специфичность – 86,7%.

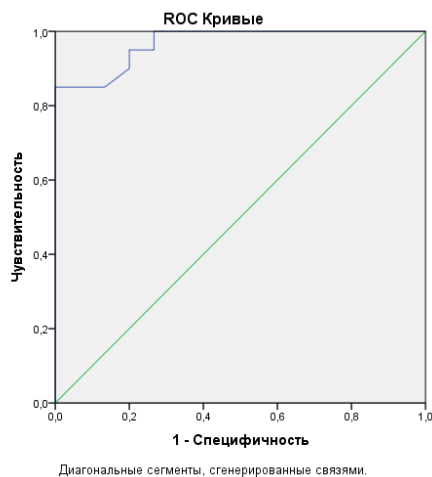


Рисунок 4 – ROC-кривая диагностической способности прогностической модели частой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, зачатых с применением ВРТ

Рекомендации по формированию индивидуальной профилактической программы детям, зачатым с применением ВРТ, разработаны на основании проведения комплексной оценки состояния здоровья (рисунок 5).

Дети с рекуррентным течением респираторных инфекций нуждаются в персонифицированном обследовании для выявления сопутствующих заболеваний, иммунологических нарушений, с целью их адекватной коррекции.

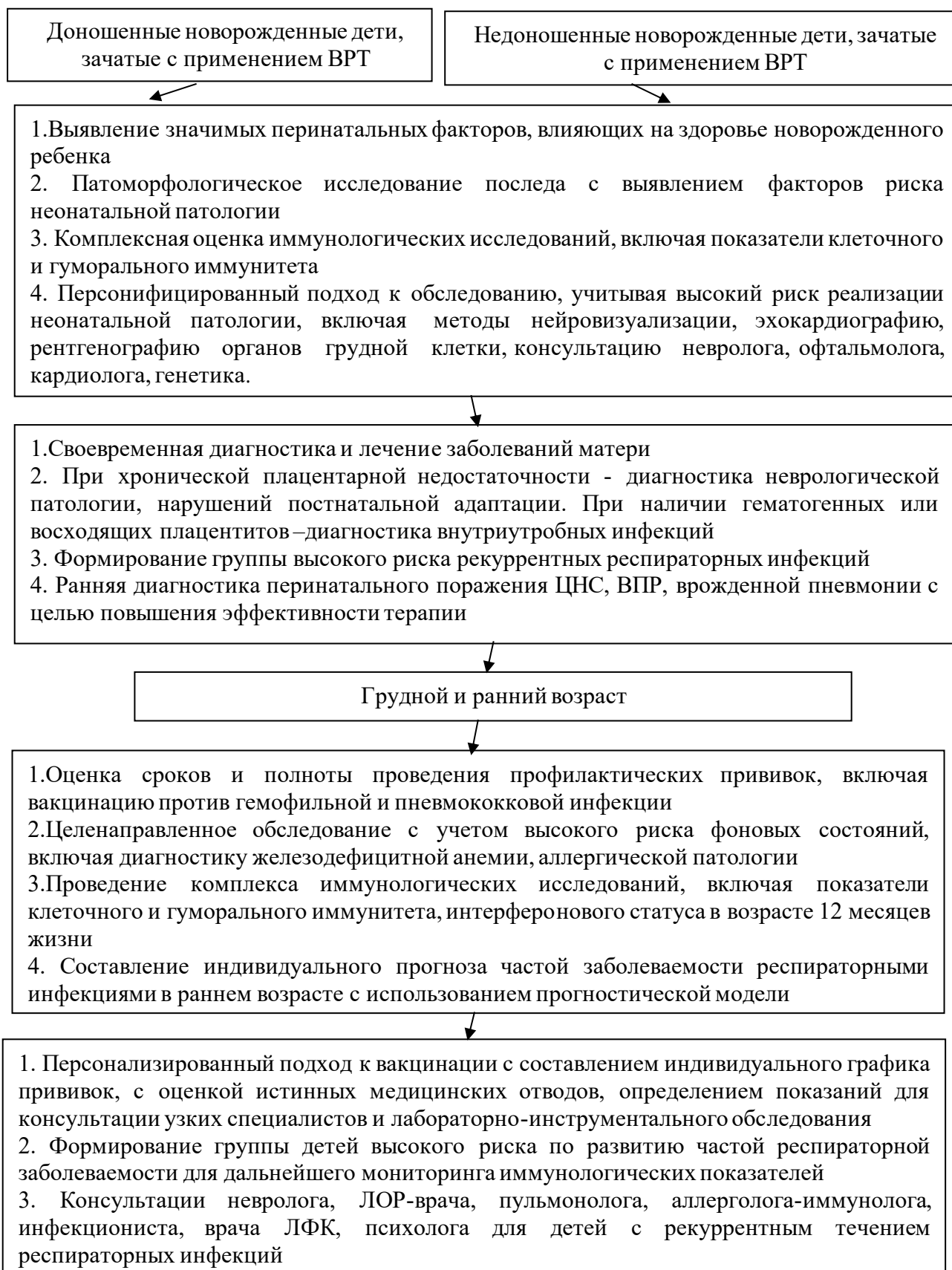


Рисунок 5 - Алгоритм медицинского наблюдения и реабилитационных мероприятий у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесплодие супружеских пар является одной из актуальных медико-социальных и демографических проблем современности [2,8,14]. Последние десятилетия характеризуются широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий во всем мире с целью успешного зачатия здорового ребенка. Однако не существует единого мнения о влиянии процедур ВРТ на состояние здоровья детей [9,16,20,21]. Основными факторами, оказывающими влияние на возникновение отклонений в состоянии здоровья у детей при использовании методов ВРТ для зачатия, являются: применение гормональных препаратов на этапе стимуляции овуляции, нарушения женской и мужской фертильности, выполнение манипуляций с гаметам и эмбрионом, наступление многоплодной беременности [5,238].

Данное исследование проводилось с целью оценки состояния здоровья детей в раннем возрасте, родившихся с помощью ВРТ. Согласно целям и задачам исследования проведено обследование двух групп детей – зачатых с помощью методов ВРТ (n=82) и зачатых естественным путем (n=91).

По данным многочисленных исследований на рост и развитие плода, формирование его иммунной системы влияют фетальные, плацентарные и материнские факторы [45,53].

Возраст женщины является важным фактором, определяющим благополучие ее репродуктивной функции [8,16,29]. По нашим данным, большинство женщин, родивших доношенных и недоношенных детей с применением ВРТ, относились к возрастному периоду старше 30 лет, что соответствует данным отечественной [52,54] и зарубежной литературы [144]. Известно, что женщины старше 30 лет, вступившие в цикл ЭКО, длительное время получали лечение по поводу бесплодия и относятся к группе высокого риска осложненного течения гестационного периода и родов [54,57], что согласуется с результатами нашего исследования.

Среди неблагоприятных перинатальных факторов у детей, зачатых с помощью ВРТ, авторы отечественных и зарубежных работ указывают на высокую частоту нарушений репродуктивной функции в анамнезе женщин, хронических экстрагенитальных заболеваний, гинекологической патологии, наличие осложнений во время беременности и родов. Установлено, что соматические заболевания с хроническим течением, по результатам исследования Черненко Ю.В. [131], отмечались у 65% женщин, забеременевших с помощью методов ВРТ. По данным вышеназванного исследования, особенностью патологии гестационного периода была высокая частота угрозы прерывания беременности (85%). По результатам нашего исследования у женщин, родивших доношенных детей, угроза прерывания беременности регистрировалась с частотой 75,0% ($p < 0,01$), недоношенных – 92,0% ($p < 0,001$), что согласуется с данными Калашникова С.А. о том, что угроза прерывания беременности в первом триместре у женщин при использовании методов ВРТ достигает 72,5% [38].

В доступной литературе приводятся данные о том, что процент оперативного родоразрешения, выполненного по экстренным и плановым показаниям, после использования ВРТ, превышает популяционные цифры и составляет 66,7–88,9% [6,43,117]. Полученные нами результаты, что путем операции кесарево сечение чаще родоразрешались женщины группы наблюдения, родившие доношенных (92,8%, $p < 0,001$) и недоношенных детей (96,0%, $p < 0,001$), согласуются с большинством авторов [9,14,16,36].

Одним из значимых факторов, влияющих на здоровье будущего ребенка является морфо – функциональное состояние плаценты. Морфологическое исследование плаценты позволяет выявить ее инфекционное поражение, плацентарную недостаточность и спрогнозировать заболевания у новорожденных, в том числе перинатально значимые инфекции и поражение ЦНС, что представляет научно-практическую значимость [45]. Эти сведения обуславливают актуальность изучения морфофункционального состояния плаценты у детей, зачатых с помощью методов ВРТ.

У всех обследованных детей, зачатых с помощью ВРТ, при морфофункциональном исследовании последов определялись признаки хронической недостаточности плаценты. По нашим данным, хронические соматические заболевания выявлены у 82,0% матерей доношенных и у 72,0% недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ. Анализ заболеваемости матерей, родивших доношенных детей, выявил, что преобладали болезни сердечно-сосудистой системы (79,2%, $p < 0,05$), заболевания желудочно-кишечного тракта (50,2%; $p < 0,05$), заболевания эндокринной системы (46,4%; $p < 0,001$). В структуре соматической патологии у женщин, родивших недоношенных детей, регистрировались заболевания желудочно-кишечного тракта (40,0%, $p > 0,05$), патология сердечно-сосудистой системы (52,0%, $p > 0,05$), гематологические заболевания (24,0%, $p < 0,05$). Хроническая генитальная патология выявлена у 96,4% женщин, родивших доношенных детей ($p < 0,001$) и у 72,0% женщин, родивших недоношенных детей ($p < 0,05$), с применением ВРТ.

Проявлением хронической плацентарной недостаточности являлись нарушение созревания ворсин хориона и инволютивно-дистрофические изменения в последах, характерные для гестозов, длительной угрозы прерывания беременности, что соответствует анамнезу женщин, родивших как доношенных, так и недоношенных детей с применением ВРТ. Гистологическое исследование плацент установило, что строение ворсинчатого хориона не соответствовало сроку гестации в группе матерей, родивших доношенных (в 71,4% случаев) и недоношенных (в 74,4% случаев) детей, с применением ВРТ. Патологическая незрелость плаценты способствует гипотрофии плода и невынашиванию беременности, что подтверждается результатами нашего исследования и соответствует данным литературы [36,45,78].

Инволютивно-дистрофические изменения в плацентах были выражены значительно у матерей, родивших как доношенных, так и недоношенных детей с применением ВРТ, в виде псевдоинфарктов, кальциноза, фокальных некрозов ворсинок и являются вторичными, связанными с соматическими заболеваниями матери, гестозом, инфекцией.

По нашим данным, признаки инфекционного поражения плаценты реже зарегистрированы у доношенных и недоношенных новорожденных, зачатых с применением ВРТ. Меньшая частота воспалительных изменений в последах доношенных и недоношенных детей вероятнее всего связана с прегравидарной подготовкой женщин к беременности, наступившей с применением ВРТ (санацией очагов инфекций).

Таким образом, в ходе нашего исследования получены новые данные морфофункционального состояния плаценты у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ.

Большая часть отечественных и зарубежных публикаций посвящена изучению акушерских исходов у женщин, забеременевших с помощью методов ВРТ, но данные о потенциальном влиянии лечения бесплодия на частоту грудного вскармливания ограничены и противоречивы. Как показали наблюдения Cromi et al. [151], процент женщин, родивших детей с помощью ВРТ и после естественного зачатия, которые начали грудное вскармливание с рождения ребенка был сопоставим, но к 6 неделям послеродового периода большинство матерей, родивших детей с помощью ВРТ, прекратили грудное вскармливание. По данным вышеназванного исследования установлено, что продолжительность грудного вскармливания до 6 месяцев жизни ребенка была без существенных межгрупповых различий. Согласно нашим данным, показатель грудного вскармливания на первом году жизни как у доношенных (48,5%, $p=0,001$), так и недоношенных (29,8%, $p=0,001$) детей, зачатых с применением методов ВРТ, был значимо ниже показателей группы сравнения.

Изучение особенностей течения неонатального периода у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, представляет научно-практическую значимость, учитывая неблагоприятное воздействие комплекса факторов.

По данным Копыловой, выявлено увеличение доли маловесных детей (менее 2500,0гр) в многоплодных беременностях до 56,1% при рождении двоен и до 80,0% при рождении троен, в результате использования методов ВРТ [47]. Это

соответствует данным нашего исследования, что среди новорожденных группы наблюдения отмечался высокий показатель маловесных к сроку гестации детей как доношенных (45,7%, $p < 0,001$), так и недоношенных (34,0%, $p < 0,001$). Согласно наблюдениям В.О. Атласова и соавт., для детей, зачатых с применением метода ЭКО, характерной является высокая частота преждевременного родоразрешения (24,6%) и рождения двоен (31,6%), против 4,0 и 0,6% при естественном способе зачатия, что определяет высокие показатели общей заболеваемости, что также согласуется с полученными нами результатами [9].

Большинство отечественных и зарубежных работ приводят данные о неблагоприятном течении раннего неонатального периода, достигающего 34-65,0% [7,9,20,24,161,272]. По результатам нашего исследования, нарушения постнатальной адаптации выявлены у 45,7% доношенных ($p = 0,046$) и 72,3% недоношенных ($p > 0,05$) детей, зачатых с применением ВРТ. Осложнения беременности и родов реализовались в высокую частоту интранатальной асфиксии средней и тяжелой степени у детей группы наблюдения. В структуре проявлений дезадаптационного синдрома в раннем неонатальном периоде у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, преобладали гипогликемия (31,4%, $p = 0,010$) и патологическая убыль массы тела (22,9%, $p = 0,004$). У недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, состояние при рождении было чаще тяжелым (36,2%, $p = 0,001$), что было обусловлено соматической и неврологической патологией. Дезадаптационный синдром у недоношенных детей проявлялся в виде отека синдрома (34,0%), гипопроотеинемии (19,1%), гипербилирубинемии (59,5%), высокой частоты гипогликемии (31,9%, $p = 0,014$) и патологической убыли массы тела (36,2%, $p = 0,041$).

Высокая частота заболеваний в позднем неонатальном периоде и в раннем возрасте как у доношенных, так и недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, была связана с воздействием неблагоприятных перинатальных факторов и нарушений постнатальной адаптации.

По данным публикаций последних лет, указывается на высокую общую заболеваемость детей, рожденных с применением ВРТ, обусловленную

неврологическими нарушениями, врожденными аномалиями развития, соматическими и инфекционными заболеваниями.

Согласно данным нашего исследования, доминирующей патологией у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, на первом году жизни являлись болезни органов дыхания (97,0%, $p < 0,001$), последствия ПП ЦНС (88,6%, $p < 0,001$), железодефицитная анемия (51,4%, $p = 0,013$), атопический дерматит (42,8%, $p = 0,003$), врожденные аномалии и деформации (39,9%, $p < 0,001$). У недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, на первом году жизни с наибольшей частотой регистрировались болезни органов дыхания (97,8%, $p < 0,001$), болезни органов пищеварения (97,8%, $p < 0,001$), последствия ПП ЦНС (93,6%, $p = 0,001$), болезни глаз (80,8%, $p = 0,034$).

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы у детей, зачатых с помощью ВРТ, повышена частота перинатальных поражений ЦНС [21,32,39,99]. Это соответствует данным нашего исследования, что поражение нервной системы перинатального генеза является одной из распространенных патологий в позднем неонатальном периоде, как у доношенных (68,6%, $p < 0,001$), так и недоношенных детей (100,0%, $p = 0,012$), зачатых с применением ВРТ. Неврологическая симптоматика у 42,8% доношенных детей группы наблюдения была представлена преимущественно признаками гипотонии-гипорефлексии ($p < 0,001$), у 22,9% детей повышением нервно-рефлекторной возбудимости ($p = 0,037$). Неврологические нарушения у недоношенных, зачатых с применением ВРТ, были представлены: у 87,0% детей снижением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, у 13,0% – синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Наши данные соответствуют результатам исследования Гаджимурадовой Н.Д., что у 97,5% детей, зачатых с помощью метода ЭКО, выявлялись последствия неврологических расстройств [90].

Неврологические нарушения перинатального генеза, с последствиями в виде отклонений психического развития и речи, детского церебрального паралича, нарушений зрения являются ведущими в структуре заболеваний у детей, зачатых с применением ВРТ, и требуют проведения долгосрочной диспансеризации

[90,324]. Основными проявлениями ПП ЦНС у детей к концу первого года жизни, зачатых с применением ВРТ, по нашим данным, являлись: синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии, синдром нарушения моторного развития, цереброастенический синдром, задержка речевого развития.

Полученные в последние десятилетия данные свидетельствуют о повышенном риске врожденных аномалий среди детей, зачатых с применением ВРТ [268,323]. При этом данные о частоте встречаемости врожденных аномалий развития противоречивые, что возможно обусловлено с различными возможностями диагностики и трактовкой термина, и составляют от 8,6% до 37,3% [141,265]. Большая часть современных исследований указывает на высокую частоту встречаемости, достигающую 86,0%, у детей, зачатых с применением ВРТ, микроаномалий развития, включающих открытое (функционирующее) овальное окно, пиелоектазии, пахово-мошоночные грыжи, синдактилию, гемангиомы. В нашей работе также показано, что в грудном и раннем возрасте у детей, зачатых с применением ВРТ, значительно чаще выявляли врожденные пороки развития, с преобладанием в структуре пороков мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем.

Данные о частоте и структуре соматической патологии у детей грудного и раннего возраста, зачатых с помощью ВРТ, противоречивые. Некоторые авторы не выявили различий в показателях заболеваемости детей, зачатых с применением ВРТ [287,303]. Однако большинство отечественных и зарубежных работ указывают на более высокий риск у детей, зачатых с применением ВРТ, инфекций респираторного тракта, детских инфекционных заболеваний, патологии пищеварительного тракта и частоты госпитализации [55,62,307]. По нашим данным, доминирующей патологией как у доношенных (97,0%, $p < 0,001$), так и среди недоношенных (97,8%, $p < 0,001$) детей грудного возраста, зачатых с применением ВРТ, являлись болезни органов дыхания. Результаты нашего исследования согласуются с данными Кузнецовой В.С. [53] о том, что в структуре заболеваемости у детей, зачатых с применением ВРТ, в раннем возрасте преобладают болезни органов дыхания (90,6%).

Для детей грудного возраста, зачатых с помощью ВРТ, характерным является снижение резистентности организма ($p < 0,001$). Причины рекуррентного течения респираторных инфекций у детей, зачатых с применением ВРТ, остаются малоизученными. Многие исследователи отмечают, что бесплодие родителей [211,219,222,322], неблагоприятные перинатальные исходы, такие как преждевременное родоразрешение и рождение ребенка с низкой массой тела, кесарево сечение [258,276,326] оказывают влияние на рецидивирующий характер респираторных инфекций у детей, зачатых с помощью ВРТ, и их иммунологический статус.

Иммунный статус в различные возрастные периоды у детей, зачатых с помощью ВРТ, является малоизученным, доступная информация носит противоречивый характер. Основные механизмы в изменениях иммунного статуса у детей данной группы остаются неясными. Поэтому одним из важнейших направлений нашего исследования явилось изучение показателей иммунитета у детей, рожденных с помощью ВРТ.

Неблагоприятное течение гестационного периода и родов, постнатальной адаптации, высокие показатели частоты перинатальных поражений нервной системы, рождения маловесными к сроку гестации, недоношенности, ранний перевод на искусственное вскармливание способствовали развитию отклонений в функционировании иммунитета детей, зачатых с применением ВРТ. Нарушения функции иммунной системы у доношенных детей группы наблюдения в грудном возрасте проявлялись следующими лабораторными признаками: изменения клеточного звена иммунитета представлены Т-клеточной лимфопенией ($p < 0,001$); отклонения гуморального звена – дисиммуноглобулинемиями (гипоиммуноглобулинемиями А и G, гипериммуноглобулинемией Е), патология интерферонового статуса в виде недостаточной продукции $IFN-\alpha$ ($p = 0,023$) и $IFN-\gamma$ ($p < 0,001$). Изменениями в иммунограмме у недоношенных детей группы наблюдения в грудном возрасте являлись: нарушения функции клеточного иммунитета в виде дисбаланса состава популяций лимфоцитов, напряженность гуморального иммунитета проявлялась снижением концентрации Ig A ($p = 0,011$) и

Ig G ($p=0,048$), повышении содержания *Ig M* ($p=0,026$); снижение способности к продукции иммунного *IFN- α* ($p=0,001$) и *IFN- γ* ($p=0,021$). С одной стороны, это могут быть проявления транзиторного иммунодефицитного состояния в виде снижения абсолютного и относительного количества субпопуляций лимфоцитов, имеющих *CD3+*, *CD4+*, *CD8+* рецепторы, снижения способности к продукции интерферонов клетками периферической крови. Вероятно, нарушение синтеза *IFN- γ* происходило за счет снижения доли клеток *CD4+* и *CD8+*, способных вырабатывать данный цитокин. С другой стороны, у детей, рожденных с применением ВРТ, отмечалась напряженность иммунитета в виде повышения относительного содержания *CD19+* лимфоцитов, абсолютного и относительного содержания *CD16+/56+* лимфоцитов. Напряженность гуморального иммунитета проявлялась гипои иммуноглобулинемиями А и G, гипериммуноглобулинемией М. Характер выявленных иммунологических нарушений у детей, рожденных с применением ВРТ, соответствует высокому уровню респираторной заболеваемости у них в грудном возрасте и показателям сниженной резистентности. Как показали многочисленные исследования, при острых респираторных вирусных инфекциях у детей отмечается снижение способности к индуцированной продукции интерферонов α и γ иммунокомпетентными клетками [30,116]. По данным литературы, у детей с рецидивирующим течением респираторных инфекций отмечается снижение способности к выработке интерферонов как в остром периоде заболевания, так и в периоде реконвалесценции, что способствует затяжному течению заболеваний, возникновению осложнений и повышенной частоте рекуррентных инфекций дыхательной системы.

В доступных источниках литературы работ, проводящих анализ факторов, оказывающих влияние на формирование группы часто болеющих в раннем возрасте детей, родившихся с применением ВРТ, нами не найдено. Эндогенными факторами, влияющими на рецидивирующее течение острых респираторных инфекций у детей, родившихся с помощью ВРТ, наиболее значимыми являются следующие: рождение ребенка маловесным к гестационному возрасту ($p=0,026$),

раннее начало искусственного вскармливания ($p=0,003$), дефицитная анемия ($p=0,005$), аллергические заболевания ($p=0,049$). Среди экзогенных факторов у часто болеющих у детей, родившихся с применением ВРТ, нами выявлены следующие: частое использование антибактериальных препаратов, курение родителей ($p=0,049$).

Прогнозирование вероятности развития рекуррентного течения респираторных инфекций у детей, родившихся с применением ВРТ, в раннем возрасте, изучалось в процессе исследования как значимое направление для практической медицины. Прогноз вероятности развития частой заболеваемости респираторными инфекциями у детей, родившихся с применением ВРТ, в раннем возрасте, рассчитан методом бинарной логистической регрессии и реализован в виде программного обеспечения для персонального компьютера: «Программа для прогнозирования состояния здоровья детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022660077 от 30.05.2022 г.).

Одним из направлений нашего исследования являлась оценка полноты и своевременности вакцинации у детей, зачатых с применением ВРТ. В доступной нам отечественной и зарубежной литературе не встретились работы, посвященные изучению особенностей вакцинации у детей данной группы. Результаты собственного исследования показывают нарушение сроков иммунизации на первом году жизни у доношенных и недоношенных детей, зачатых с использованием ВРТ, в связи с отягощенным течением неонатального периода и соматическими заболеваниями на первом году жизни.

Таким образом, в результате научного исследования получены новые данные относительно особенностей состояния здоровья доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс неблагоприятных анте- и интранатальных факторов, включающий высокую частоту хронической экстрагенитальной и генитальной патологии, нарушений репродуктивной функции, осложненного течения беременности в виде угрозы прерывания, развития хронической фето-плацентарной недостаточности, оперативного родоразрешения выявленный у большинства матерей, родивших доношенных и недоношенных детей, с применением ВРТ, предполагает необходимость проведения мероприятий для их профилактики.

2. У 100,0% доношенных ($p=0,042$) и у 100,0% недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, по результатам морфогистологического исследования последов, выявлена хроническая плацентарная недостаточность. Морфологические проявления острой недостаточности плаценты определялись только у недоношенных детей, зачатых с применением программ ВРТ ($p=0,006$), что предполагает индивидуальную программу ведения беременности у данной категории женщин.

3. У детей, зачатых с применением ВРТ, отмечались осложнения течения неонатального периода, которые определялись частотой и тяжестью нарушений постнатальной адаптации, высокой частотой сочетания перинатального поражения центральной нервной системы, болезней сердечно-сосудистой системы, врожденных пороков развития, дыхательных нарушений. Среди детей, зачатых с применением ВРТ, выявлены высокие показатели недоношенных (57,3%) и детей маловесных к гестационному возрасту (39,0%), что создает необходимость родоразрешения в организациях родовспоможения третьего уровня.

4. На первом году жизни у доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, выявлен высокий уровень соматической и неврологической заболеваемости, что повлияло на нарушение сроков иммунизации, однако к возрасту 18 месяцев большинство завершили вакцинацию в соответствии с Национальным календарем.

Здоровье недоношенных детей на первом году жизни, зачатых с применением ВРТ, имеет особенности, характеризующиеся низкими показателями физического развития и резистентности к инфекциям, задержкой нервно-психического развития, высокой частотой перинатального поражения ЦНС в сочетании с различными соматическими заболеваниями, что привело к позднему началу прививок и пролонгированию сроков последующих. Достижение показателя высокого охвата вакцинации возможно путем применения догоняющей методики проведения прививок, профилактических бесед с родителями о роли вакцинации в профилактике заболеваний.

5. У детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, выявлены иммунологические изменения. Патология клеточного звена иммунитета представлена дисбалансом основных популяций лимфоцитов. Нарушения гуморального звена иммунитета на первом году жизни были представлены дисиммуноглобулинемиями. Недостаточность системы интерферонов выявлена, как в возрасте 6 месяцев жизни, так и при достижении 12 месяцев.

6. Факторами, влияющими на повышенную частоту острых респираторных инфекций у детей, родившихся с помощью ВРТ, являются следующие: рождение ребенка маловесным к сроку гестации ($p=0,026$), раннее начало искусственного вскармливания ($p=0,003$), анемия ($p=0,005$), аллергические заболевания ($p=0,049$), частое назначение антибактериальной терапии ($p=0,037$), отсутствие вакцинации против гемофильной инфекции ($p<0,001$), вредные привычки родителей ($p=0,049$), относительное ($p<0,001$) и абсолютное ($p=0,006$) снижение содержания $CD\ 4+$ Т-лимфоцитов в периоде новорожденности, относительное снижение содержания $CD\ 4+$ Т-лимфоцитов в год жизни ($p=0,009$), гипои́ммуноглобулине́мия А в неонатальном периоде ($p<0,001$) и в возрасте 1 года жизни ($p<0,001$). Разработана модель для расчета вероятности рекуррентного течения респираторных инфекций у детей раннего возраста, зачатых с применением ВРТ.

7. Спектр нарушений, диагностированных у детей, зачатых с применением ВРТ, диктует необходимость использования лечебно-диагностического алгоритма

профилактических мероприятий с оценкой иммунологических показателей, ранней диагностикой и коррекцией неврологических и соматических нарушений, персонифицированным прогнозом частой заболеваемости респираторными инфекциями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У новорожденных детей, зачатых с применением ВРТ, рекомендуется проводить морфогистологическое исследование плаценты с обязательной оценкой частоты и степени выраженности проявлений плацентарной недостаточности, состояния компенсаторно-приспособительных механизмов, признаков инфекционного поражения для выбора тактики и своевременного проведения диагностических и лечебных мероприятий.

2. Полученные данные о состоянии здоровья детей, зачатых с применением ВРТ, позволяют рекомендовать к использованию компьютерную программу прогноза вероятности рекуррентного течения респираторных вирусных инфекций, в возрасте 12 месяцев жизни.

3. Основные иммунологические показатели (оценка клеточного и гуморального иммунитета, интерфероновый статус) должны составлять стандарт наблюдения детей, зачатых с применением ВРТ, в возрасте 1 месяца и 1 года, что позволит формированию группы риска часто болеющих детей и разработки плана их диспансерного наблюдения.

4. Дети, зачатые с применением ВРТ, с рекуррентным течением респираторных инфекций на первом году жизни, нуждаются в консультации невролога, отоларинголога, пульмонолога, аллерголога-иммунолога, врача ЛФК, инфекциониста, психолога.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВЖК - внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ВПР - врожденные пороки развития

ВПС - врожденные пороки сердца

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ВУИ - внутриутробная инфекция

ГВ - гестационный возраст

ДИ - доверительный интервал

ДЦП - детский церебральный паралич

ЖКТ - желудочно – кишечный тракт

ЗВУР - задержка внутриутробного развития

ИКСИ - инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцит

ИФА - иммуноферментный анализ

МГВ - малый к сроку гестации

НПР - нервно – психическое развитие

ОНМТ - очень низкая масса тела

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ООО - открытое овальное окно

ПП ЦНС - перинатальные поражения центральной нервной системы

ПЭ - перенос эмбриона

РДС - респираторный дистресс синдром

САК - субарахноидальное кровоизлияние

ФПН - фето – плацентарная недостаточность

ЧБД - часто болеющие дети

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ЭНМТ - экстремально низкая масса тела

CPAP - Constant Positive Airway Pressure

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авезова, Г.С. Часто болеющие дети: распространенность и факторы риска / Г.С. Авезова, С.М. Косимова // European Research. – 2017. – Т.5. – №28. – С.79–80.
2. Адамян, Л. В. Возможности и основные направления укрепления репродуктивного здоровья семьи / Л. В. Адамян // Курортные ведомости. – 2008. – Т.2. – №47. – С. 6–7.
3. Алборов, С.В. Правоотношения в сфере суррогатного материнства / С.В. Алборов // Актуальные проблемы российского права. – 2017. – Т.5. – №78. – С. 142–146.
4. Александрова, Н.В. Антимюллеров гормон и его прогностическая значимость для оценки качества ооцитов / Н.В. Александрова // Гинекология. —2020. — Т. 22. — № 6. — С. 21–26.
5. Аномалии плацтации после применения вспомогательных репродуктивных технологий / А.Р. Искандарова, А.Г. Ящук, И.И. Мусин, П.А. Берг, Э.А. Берг, В.А. Гумерова // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024. – Т.18. – №4. – С. 540-546.
6. Аномалии плацтации: современное представление об этиологии, патогенезе и диагностике / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, И.А. Куликов, Т.Н. Белоусова, М.В. Бурденко, Д.С. Давыдова, Н.Р. Манафова // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т.6. – №1. – С.20-25.
7. Антенатальный и ранний неонатальный периоды у детей, зачатых в рамках вспомогательных репродуктивных технологий / М.К. Соболева, Д.А. Кинсит, И.В. Айзикович // Вестник МГУ. Биология, клиническая медицина. – 2014. – Т.12. – №3. – С.93–99.
8. Аполихин, О.И. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России / О.И. Аполихин, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – Т.4. – № 4. – С.14.

9. Атласов, В. О. Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после ЭКО / В. О. Атласов, Г.В. Долгов, Н.А. Куликова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2004. - Т.52. - С.37-41.
10. Бабаян, М.Л. Часто болеющие дети: проблемы терапии острых респираторных инфекций у детей / М.Л. Бабаян // Медицинский совет. - 2014. - Т.14. - С.11–13.
11. Баранов, А.А. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиций педиатрии / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева // Вестник РАМН. - 2015. - Т. 70. - № 3. - С. 307- 314.
12. Барановская, Е.И. Вспомогательные репродуктивные технологии и риск приращения плаценты / Е.И. Барановская // Проблемы репродукции. - 2024. -Т.30. - №3. - С.43-49.
13. Барашнев, Ю. И. Особенности здоровья детей, рожденных женщинами с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / Ю. И. Барашнев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 12–17.
14. Башмакова, Н.В. Современные вспомогательные репродуктивные технологии и программирование здоровья ребенка и взрослого человека / Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян //Акушерство и гинекология. - 2015. - Т.10. - С.35-40.
15. Вайнштейн, Н. П. Клинико-иммунохимическая оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера новорожденных из двоен, родившихся после применения вспомогательных репродуктивных технологий: специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Вайнштейн Наталья Петровна; ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» – Москва, 2009. – 24 с.
16. Виноградова, И. В. К вопросу о детях, рожденных по программе экстракорпорального оплодотворения / И. В. Виноградова, В. И. Петрова, Г. Ф. Султанова. - Текст: непосредственный // Актуальные проблемы педиатрии: материалы X Конгресса педиатров России. – Москва, 2006. – С. 104–105.

17. Влияние характера вскармливания детей первого года жизни на формирование резистентности организма / Т.Г. Маланичева, Е.В. Агафонова, Н.В. Зиятдинова, И.Н. Скидан // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т.65. – №6. – С.145-154.
18. Володин, Н. Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н. Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 56–60.
19. Вспомогательные репродуктивные технологии и детское сердце / Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Е.О. Алексеева, Р.С. Карпов // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – №17. – С.11–22.
20. Вспомогательные репродуктивные технологии и параметры здоровья детей / Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, И.А. Петров, Д.А. Кудлай, М.С. Давыдова, К.Р. Раткина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т.20. – №1. – С.218–221.
21. Вспомогательные репродуктивные технологии: перинатальные исходы и состояние детей / Г. М. Савельева, Г. В. Касьянова, М. А. Дронова, Е. М. Карачунская. – Текст : электронный // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, №6. – С.35–39. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/problems-reproduksii/2014/6/0310257217201467> (дата обращения: 15.05.2022).
22. Гапархоева, З.М. Часто болеющие дети: проблемы диагностики и терапии / З.М. Гапархоева, Е.Н. Селиверстова, О.А. Башкина // International scientific review. – 2015. – Т.4. – №5. – С.71-75
23. Говоруха, И.Т. Морфологические особенности плаценты, пуповины и оболочек у родильниц после восстановления фертильности методом экстракорпорального оплодотворения / И.Т. Говоруха // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т.24. – № 2. – С.22-28.
24. Горустович, Ю. В. Особенности течения раннего неонатального периода у детей, рожденных в результате ЭКО / Ю. В. Горустович, Т. Н. Войтович, С. Е. Ефименко // Медицинские новости. – 2014. – Т.2. – №233. – С. 62–64.

25. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 36-46.
26. Диссоциированный рост плодов при двойне. Серьезная патология или вариант нормы? / Ю.Э. Доброхотова, П.В. Козлов, П.А. Кузнецов, Л.С. Джохадзе // Акушерство и гинекология. – 2016. – №1. – С. 5-9.
27. Дуева, А. А. Взаимодействие с матерью детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО): привязанность и особенности стиля воспитания / А. А. Дуева // Психологическая наука и образование. – 2014. – № 2. – С. 293–305.
28. Жирнов, В. А. Анализ соматического статуса новорожденных детей, зачатых посредством экстракорпорального оплодотворения / В. А. Жирнов, М. В. Дмитриева, Д. Р. Рустянова. – Текст: непосредственный // Молодой ученый: вызовы и перспективы: сборник статей по материалам VI Международной научно-практической конференции / под общей редакцией Н. Р. Красовской. – Москва, 2016. – С. 67–71.
29. Замаховская, Л.Ю. Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения / Л.Ю. Замаховская, Е.Б. Рудакова, О.Б. Трубникова // Медицинский Совет. – 2016. – №12. – С.88-94.
30. Захарова, И.Н. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста / И.Н. Захарова, Л.Б. Торшхоева, А.Л. Заплатников // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2011. – №1. – С.70–72.
31. Здановский, В. М. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (МВР) / В. М. Здановский, И. И. Витязева // Проблемы репродукции. – 2000. – № 3. – С. 55–56.

32. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения / Е.Г. Пицхелаури, А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, В.С. Белоусова, И.М. Богомазова, А.О. Гарина // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2018. - Т.12. - №3. - С.56-63.
33. Зенина, О.М. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у детей раннего возраста при проведении профилактики респираторной инфекции в закрытом коллективе / О.М. Зенина, М.В. Кушнарева, Е.С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - Т.59. - №5. - С. 56–57.
34. Информационно-аналитические системы для оценки перинатальных исходов и состояния здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий / О.П. Ковтун, А.Н. Плаксина, В.А. Макутина, А.О. Анкудинов, Н.А. Зильбер, О.В. Лимановская, С.Л. Синотова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. - Т. 65. - № 1. - С. 45-50.
35. Исмаилова, М.К. Значимость проведения предимплантационной генетической диагностики в программе экстракорпорального оплодотворения / М.К. Исмаилова // Медицинский вестник Башкортостана. - 2018. - Т. 13. - № 6. - С. 28-32.
36. Исупова, О.Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности / О.Г. Исупова // Демографическое обозрение. - 2017. - Т 4. - № 1. - С. 35–64.
37. Казумян, М. А. Современный взгляд на проблему "дети с рекуррентными инфекциями" (часто болеющие дети) и их иммунный статус / М. А. Казумян, А. В. Василенок, Е. Д. Теплякова // Медицинский вестник Юга России. - 2018. - Т.9. - №3. -С.37-43.
38. Калашников, С.А. Течение и исходы многоплодной беременности, наступившей при использовании вспомогательных репродуктивных технологий / С.А. Калашников, Л.Г. Сичинава //Акушерство и гинекология. - 2020. - № 10 - С. 71–77.

39. Кешишян, Е.С. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / Е.С. Кешишян, А.Д. Царегородцев, М.И. Зиборова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 5. – С. 15-25.
40. Киншт, Д. А. Здоровье новорожденных от одноплодной индуцированной беременности: собственный опыт наблюдения МЦ «Авиценна» / Д. А. Киншт, М. К. Соболева, И. В. Айзикович // Репродуктивная медицина. – 2014. – Т.3.- №20. – С. 18–23.
41. Кирпиленко, Е. А. Сравнительная характеристика периода ранней адаптации детей после ЭКО и естественного зачатия / Е. А. Кирпиленко, Е. А. Скорикова // Бюл. медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 4. – С. 324.
42. Клиническая характеристика часто болеющих детей на педиатрическом участке / Е.В. Савельева, Ю.В. Дрововозова, М.Ю. Маркова, А.Л. Мирзаянова, И.Р. Фазылова // Уральский медицинский журнал. – 2020. – №4(187). – С.130-132.
43. Клинические особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин после экстракорпорального оплодотворения с применением допорских овоцитов / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, А.М. Гринева, Л.С. Александров, А.И. Ищенко, А.П. Никонов, В.В. Соболева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т.17. – №1. – С.46-52.
44. Козленко, К.С. Осложнения программ вспомогательных репродуктивных технологий / К.С. Козленко – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23797>. – Дата обращения: 25.03.2024.
45. Колобов, А.В. Морфогенез плаценты человека и ее морфофункциональное состояние при патологии беременности / А.В. Колобов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2015. – № 2. – С. 5-18.
46. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года. Утверждена Указом Президента Российской Федерации № 1351 от 09.10.07 г. – URL: <http://base.garant.ru/191961>. – Дата обращения: 20.02.2023.

47. Копылова, И.В. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / И.В. Копылова, И.И. Витязева // Проблемы эндокринологии. - 2012. - №1. - С.54-60.
48. Корсак, В.С. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год / В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина // Проблемы репродукции. - 2021. - Т. 27. - № 6. - С. 14-29.
49. Корсак, В.С. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2020г / В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина // Проблемы репродукции. - 2022. - №6. - С.12 - 28.
50. Краева, О. А. Состояние здоровья недоношенных детей первого года жизни, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения / О. А. Краева, Н. В. Башмакова, П. Б. Цивьян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018 – № 63 (3). – С. 32–38.
51. Краснощока, О. Е. Клинические и эмбриологические аспекты селективного переноса одного эмбриона / О. Е. Краснощока, В. Ю. Смольникова, Е. А. Калинина // Проблемы репродукции. - 2015. - Т. 21. - № 2. - С. 51-57.
52. Крстич, Е. В. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста / Е. В. Крстич, К. В. Краснопольская, Д. И. Кабанова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 48–53.
53. Кузнецова, В. С. Особенности адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рожденных у женщин с бесплодием в анамнезе после циклов экстракорпорального оплодотворения / В. С. Кузнецова, И. Н. Логинова, Н. Н. Коротких // Журнал теоретической и практической медицины. – 2004. – Т. 2. - № 1. – С. 59–62.
54. Кузьмин, В.Н. О влиянии факторов риска на исходы беременности, наступившей вследствие вспомогательных репродуктивных технологий / В.Н. Кузьмин, М.А. Машина // Лечащий врач. - 2020. - № 1. - С. 52-54.
55. Кузьмичев, К.А. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у детей после ЭКО / К.А. Кузьмичев, О.В. Тюмина, О.Б. Чертухина // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. - 2018. - №20(1). - С.82-86.

56. Кулаков, В.И. Гинекология. Национальное руководство / В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, И.Б. Манухин. - Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 1088 с. - ISBN 978-5-9704-0957-2. - Текст: непосредственный.
57. Кулаков, В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, Л.Н. Кузьмичев. - Москва: Медицинское Информационное Агентство, 2005.- 589с. - ISBN 5- 89481-290-9. - Текст: непосредственный.
58. Кулаков, В. И. Спорные и нерешенные вопросы вспомогательной репродукции у гинекологических больных / В. И. Кулаков // Акушерство и гинекология. Приложение. - 2006. - С. 4-8.
59. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, А.А. Знаменская, Л.Я. Фетисова, О.В. Кладова // Лечащий врач. - 2011. - №1. - С.13–20.
60. Локшин, В.Н. Вспомогательные репродуктивные технологии. Новые горизонты / В.Н. Локшин. - Текст: непосредственный // Материалы XXIX Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». - Ростов-на-Дону, 2019. — С. 17–18.
61. Лысенко, И.М. Бесплодный брак и здоровье детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий / И.М. Лысенко // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2019.- Т. 18.- № 3.- С. 211-216.
62. Мельник, Л.А. Состояние здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий / Л.А. Мельник, А.С. Иова, Л.М. // Педиатрия. - 2017. - Т.96. - №1. - С.110–116.
63. Михеева, Е.М. Течение неонатального периода у детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина // Практическая медицина. - 2019. -Том 17. - №5.- С.180-185.
64. Михеева, Е.М. Заболеваемость детей раннего возраста, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина // Практическая медицина. - 2023. - Том 21. - №6.- С.27-32.

65. Михеева, Е.М. Иммунологический статус детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина // Практическая медицина. - 2022. - Том 20. - №7.- С.41-46.
66. Михеева, Е.М. Факторы риска формирования высокой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина, А.Д. Юдицкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2023. - Т. 68. - №6.- С.31-35.
67. Михеева, Е.М. Вакцинопрофилактика у детей грудного и раннего возраста, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина // Лечение и профилактика. - 2023. - Т. 13. - №2. - С.51-57.
68. Михеева, Е.М. Заболевания органов пищеварения у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в неонатальном периоде / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина. - Текст: непосредственный // Вопросы детской диетологии. Материалы XXV Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – Москва, 2018. – Том 16, приложение №1. – С.21-22.
69. Михеева, Е.М. Особенности патологии центральной нервной системы у детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в неонатальном периоде / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина. - Текст: непосредственный // Сборник материалов XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2018. – С.211.
70. Михеева, Е.М. Особенности перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий / Е.М. Михеева. - Текст: непосредственный // Тезисы XXIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2021. – С.43.

71. Михеева, Е.М. Особенности вскармливания и патологии органов желудочно-кишечного тракта у детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий на первом году жизни. / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина. – Текст: непосредственный // Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – Москва, 2021. – С.51-53.
72. Михеева, Е.М. Соматическая патология у детей первого года жизни, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина. – Текст: непосредственный // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Том 25, №4. – С.274-275.
73. Михеева, Е.М. Соматическая патология у детей раннего возраста, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина. – Текст: непосредственный // Тезисы XXII Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии с международным участием». – Москва, 2023. – С.163.
74. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность / И.Н. Захарова, Л.Б. Торшхоева, А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, В.В. Малиновская, Т.А. Чеботарева, Н.С. Глухарева, Х.И. Курбанова, Н.С. Короид, Е.Н. Выжлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – №3. – С.49–54.
75. Морфологические особенности эндометрия в прегравидарном периоде, хориона и плаценты при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом (вторичные результаты рандомизированного контролируемого испытания «ТЮЛЬПАН 2») / А.А. Суханов, Г.Б. Дикке, И.И. Кукарская, А.В. Песоцкая // Акушерство и гинекология. – 2024. – №5. – С.118-132.
76. Мотренко, Т. Вспомогательные репродуктивные технологии и риск эпигенетического перепрограммирования у потомства / Т. Мотренко // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. – №4. – С.52-59.

77. Мурзаханова, А.Ф. Состояние здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения: вероятные риски и возможные осложнения / А.Ф. Мурзаханова, В.Н. Ослопов, Е.В. Хазова // Практическая медицина. – 2020. – Т.18 – №3. – С.43-50.
78. Никитин, А.И. Еще раз о здоровье «детей из пробирки» / А.И. Никитин // Проблемы репродукции. – 2019. – Т.25. – №3. – С. 28-33.
79. Новикова, Н. О. Особенности раннего неонатального периода у детей после экстракорпорального оплодотворения / Н. О. Новикова, Л. И. Ипполитова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013 – Т. 20. – № 2. – С. 271.
80. Нормы оценки роста детей - Текст: электронный / URL: <https://www.who.int/childgrowth/standarts/ru/> - Дата обращения: 26.05.2022.
81. Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства : указ Президента Российской Федерации от 29.05.2017г. №240. - Текст: электронный / URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/41954>. - Дата обращения: 25.03.2021.
82. Одинаева, Н. Д. Перинатальные исходы при многоплодной беременности после использования вспомогательных репродуктивных технологий / Н. Д. Одинаева, В. О. Мансимова, И. А. Беляева // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 51–55.
83. Оптимизация тактики ведения беременных с эндокринным фактором бесплодия: особенности клинического течения беременности после ВРТ и исходы родов / С.В. Баринев, О.В. Островская, И.В. Шамина, Ю.И. Тирская // Доктор.Ру. – 2020. – Т.19. – №8. – С. 14–19.
84. Оразов, М.Р. Бесплодный брак. Версии и контраверсии / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, В.Н. Локшин. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 404 с. — ISBN 978-5-9704-4602-7. — Текст: непосредственный.
85. Ордянец, И.М. Морфофункциональные особенности фетоплацентарной системы при ЗРП и недонашивании беременности / И.М. Ордянец, Ф.М. Курбанова // Вестник РУДН. – 2003. – № 1. – С. 86-95.

86. Орлова, О. С. Особенности речевого развития детей-близнецов, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий / О. С. Орлова, В. А. Печенина // Специальное образование. – 2014. – № 4. – С. 50–54.
87. Особенности беременности и родов у пациенток после экстракорпорального оплодотворения / Ю. В. Вяликова, А. Я. Алиева, Ю. В. Найко, Т. К. Шинтаев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 5. – С. 442.
88. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста / М.В. Кушнарева, Т.В. Виноградова, Е.С. Кешишян, В.В. Парфенов, В.Д. Кольцов, В.Д. Брагина, В.Д. Паршина, Т.С. Гусева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61. – № 3. – С.12-21.
89. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко, Б.М. Блохин, Н.В. Антипова, Т.С. Кодолова // Педиатрия. – 2007. – №4. – С.25–29.
90. Особенности перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического генеза у детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, Т. Г. Гришина, С. Б. Назаров // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т.19. – № 2.- С.46-49.
91. Отдаленное развитие и здоровье детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, К.Е. Эфендиева, Г.А. Каркашадзе, Е.С. Дедюкина, Е.Н. Серебрякова, Т.А. Константиныди, Т.Ю. Гогберашвили, А.И. Молодченков // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т.21. – №2. – С.72–82.
92. Оценка здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, по данным региональных информационных медицинских систем / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун, О.Ю. Аверьянов, О.В. Кожевникова, С.Л. Синотова, О.В. Лимановская, В.А. Макутина // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 18–25.

93. Павленко, О. В. Законодательное регулирование репродуктивных технологий / О. В. Павленко // Аналитический вестник ФС РФ. – 2011. – Т. 20. – № 432. – С. 72–82.
94. Парамей, О. В. Состояние органа зрения детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения / О. В. Парамей, Е. И. Сидоренко // Вестник офтальмологии. – 1997. – № 113 (2). – С. 23–25.
95. Паскарь, С.С. Эпидемиологические аспекты бесплодного брака (обзор литературы) / С.С. Паскарь, К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2017. – № 5. – С. 23–26.
96. Патоморфологические особенности плацент и плацентарных площадок после экстракорпорального оплодотворения с применением донорской яйцеклетки / Е.А. Коган, Е.Е. Руденко, Т.А. Демура, Н.В. Жарков, Н.С. Трифонова, С. Баянова // Архив патологии. – 2020. – Т.82. – №1. – С. 23-29.
97. Печенина, В. А. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий в различных регионах России и их влияние на состояние здоровья новорожденных / В. А. Печенина, О. С. Орлова, Л. В. Арзамасцева // Логопедия. – 2015. – № 1. – С. 89–92.
98. Плаксина, А.Н. Вспомогательные репродуктивные технологии: анализ достигнутых результатов и поиск новых решений (обзор литературы) / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун, Е.Б. Николаева // Уральский медицинский журнал. – 2017. – Т. 5. – С. 20–26.
99. Показатели здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий / Н.А. Дружинина, Д.Р. Мерзлякова, Г.П. Ширяева, Г.А. Вахитова, Н.Р. Хафизова, Л.Р. Имаева // Вестник современной клинической медицины. – 2021 – Т. 14. – №1 – С.20–26.
100. Показатели здоровья детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / Е. И. Каширская, В. Н. Кузьмин, Н. П. Проватар, Н. Ю. Танющева, С. И. Ширяева, А. Б. Шагинова, Л. А. Гончарова // Лечащий Врач. – 2024. – Т.9. – №27. – С.34-39.

101. Показатели здоровья и развития доношенных детей, родившихся после ЭКО, в возрасте 1–3 лет / М.А. Киселева, Г.Н. Буслаева, Е.М. Карачунская, М.В. Жолковская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95.– № 2. – С. 196–197.
102. Причины акушерских осложнений у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий / О.Н. Аржанова, Ю.М. Пайкачева, Р.В. Капустин, А.В. Рулева, Н.Г. Ничипорук // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66. – №3. – С.25-33.
103. Пыхтина, Л. А. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО / Л. А. Пыхтина, О. Гаджимуратова, О. А. Филькина // Врач. – 2017 – № 1 – С. 24–26.
104. Регистр ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека. – Текст: электронный / URL: https://www.rahr.ru/registr_otchet.php. – Дата обращения: 17.09.2023.
105. Результативность программ и течение беременности при переносе размороженных и свежих эмбрионов / Т.М. Джусубалиева, И.А. Музыченко, Г.А. Гребенникова, Л.Г. Баймурзаева, В.Г. Хорун // Репродуктивная медицина. – 2020. – №3 (44). – С.20-24.
106. Рищук, С. В., Вспомогательные репродуктивные технологии и здоровье населения / С. В. Рищук, Т. А. Душенкова, В. Е. Мирский // Медицинский альманах. – 2014. – № 4 (34). – С. 71–74.
107. Русанова, Н. Е. Социально-демографические эффекты вспомогательных репродуктивных технологий / Н. Е. Русанова. – Текст: электронный // Моделирование демографического развития и социально-экономическая эффективность реализации демографической политики России: материалы Международной научно-практической конференции – Москва: Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации, Институт социально-политических исследований РАН, 2015. – С. 312–317.

108. Рустянова, Д. Р. Сравнительная характеристика состояния здоровья детей, зачатых естественным и искусственным путем / Д. Р. Рустянова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2015. - Т. 5. - № 5. - С. 766.
109. Саввина, О.В. Дискурс о моральной оправданности и регулировании медицинских биотехнологий (на примере экстракорпорального оплодотворения) / О.В. Саввина // Этическая мысль. – 2019 – № 19 (1). - С.104-117.
110. Савельева, Г.М. Мой взгляд на современное состояние акушерства и перинатологии / Г.М. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - Т.19. - №2. - С.7-13.
111. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022660077 Российская Федерация. Программа для прогнозирования состояния здоровья детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий / Е.М. Михеева, Н.И. Пенкина, А.Д. Юдицкий. Правообладатель Елена Михайловна Михеева. – №2022618763; заявл. 13.05.2022; опубл. 30.05.2022.
112. Соловьева, Е.В. Когнитивное развитие детей раннего возраста в связи со способом их зачатия / Е. В. Соловьева // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. - 2014. - № 41. - С. 184–188.
113. Соловьева, Е. В. Особенности взаимодействия матерей с детьми раннего возраста, зачатыми посредством экстракорпорального оплодотворения / Е. В. Соловьева // Современные исследования социальных проблем. – 2015. – № 2 (46). – С. 116–126.
114. Соснина, А.К. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной беременности, достигнутой методами вспомогательных репродуктивных технологий / А.К. Соснина, Т.Г. Траль, Ю.С. Крылова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016.-Т.65. - № 3. – С. 43-51.
115. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / А.И. Малышкина, Е.А. Матвеева, О.М. Филькина, И.С. Ермакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. - Т. 64. -№1.- С.39–45.

116. Состояние здоровья детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий: позиция эндокринолога / З.С. Зюзикова, Н.Н. Волеводз, О.Р. Григорян, Е.И. Дегтярева, И.И. Дедов // Проблемы эндокринологии. - 2018. - Т. 64. - № 4. - С. 235–243.
117. Состояние здоровья детей современной России / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Л.С. Намазова-Баранова, Р.Н. Терлецкая // ПедиатрЪ. - 2018. - С.116.
118. Состояние здоровья новорожденных детей, рожденных с помощью репродуктивных технологий / С.С. Сулова, М.А. Скачкова, О.А. Харченко, О.А. Мирошникова // Оренбургский медицинский вестник. - 2015. - №2 (10). - С.39-42.
119. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей / Р.И. Шалина, Д.С. Спиридонов, О.А. Латышкевич, Ю.В. Выхристюк, Ж.Ю. Кунях, А.И. Андреев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - Т.2. - №17. - С.54-61.
120. Стасова, Ю. В. Особенности здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий по данным ПЦ СО / Ю. В. Стасова, В. А. Терещенко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2014. - Т. 4. - № 4. - С. 333.
121. Суррогатное материнство: исторический обзор. Особенности течения беременности и родов / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, А.И. Ищенко, Л.С. Александров // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - № 2. - С. 49–55.
122. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика – 2018: справочник, 13-е издание, расширенное / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский. - Москва: Боргес, 2018. - 266 с. - ISBN 978-5-906332-23-3. – Текст : непосредственный.
123. Тезиков, Ю. В. Оптимизация естественного вскармливания: профилактика нарушений становления лактации при плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Д.В. Печуров // Вопросы детской диетологии. - 2018. - № 16 (5). - С. 5-15.

124. Типологические варианты развития детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, и характеристики их семейной среды / Т. Г. Бохан, С. Б. Лещинская, О. В. Терехина, А. В. Силаева, М. В. Шабаловская // Российский психологический журнал. - 2023. - Т. 20. - №2. - С.211–229.
125. Факторы риска отклонений физического развития у детей раннего возраста с перинатальными поражениями центральной нервной системы / О.М. Филькина, Л.А. Пыхтина, Е.А. Воробьева, О.Ю. Кочерова, Н.В. Долотова, Т.Г. Шанина // Лечение и профилактика. – 2015. – Т. 13. – № 1. – С. 16–21.
126. Фельдблюм, И.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики (научный обзор) / И.В. Фельдблюм // Профилактическая и клиническая медицина. - 2017. - № 2. - С. 20–27.
127. Хайрутдинов, К.Н. Мужское бесплодие — проблема XXI века / К.Н. Хайрутдинов, М.Э. Ситдыкова, А.Ю. Зубков // Практическая медицина. - 2018. - Т.16. - № 6. - С. 185-189.
128. Характеристика перинатального периода у детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий / М.С. Лодырева, Л.А. Балыкова, С.Б. Радынова, Л.В. Ледяйкина, И.С. Назарова, А.Г. Кеняйкина. - Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. - URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29360>. - Дата обращения: 21.04.2022.
129. Хвыля-Олинтер, Н.А. Демографическое состояние современной России / Н.А. Хвыля-Олинтер // Социум и власть. - 2015. - №4. - С.15-23.
130. Червоняк, И. А. Особенности клинического течения и факторы риска ретинопатии недоношенных у близнецов с учетом типа зачатия / И. А. Червоняк // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2015. – Т. 2. - № 4 (11). – С. 58–61.

131. Черненко, Ю. В. Оценка показателей здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий / Ю.В. Черненко, В.Н. Нечаев, Ю.В. Стасова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. - Т.10. - №4. - С. 683–688.
132. Яковлева, О.В. Основные принципы ведения беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / О.В. Яковлева, Т.Н. Глухова, И.Е. Рогожина // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2020. - №15(1). - С.140-145.
133. Abdelhafez, M.S. Early fetal reduction to twin versus prophylactic cervical cerclage for triplet pregnancies conceived with assisted reproductive techniques / M. S/ Abdelhafez, M.M. Abdelrazik, A. Badawy // Taiwan Journal Obstetric Gynecology. - 2018. - Vol. 57. - №1. - P.95-99.
134. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. / S. Sakka, D. Loutradis, C. Kanaka-Gantenbein, [et al.] // Fertility and Sterility. - 2010. №94. - P.1693–1699.
135. Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF / M. Chen, L. Wu, J. Zhao, [et al.] // Diabetes. - 2014. - №63. - P. 3189–3198.
136. Altered helper T cell-mediated immune responses in male mice conceived through in vitro fertilization / H. Karimi, P. Mahdavi, S. Fakhari, [et al.] // Reproductive Toxicology. - 2017. - №69. - P.196–203.
137. Altered TH1, TH2, TH17 balance in assisted reproductive technology conceived mice / H. Ahmadi, F. Fathi, H. Karimi, [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. - 2020. - №139. - P.103117.
138. Alternations of gut microbiota composition in neonates conceived by assisted reproductive technology and its relation to infant growth / Q. Lu, Y.Lin, T. Chen, [et al.] // Gut Microbes. - 2020. - № 12. - P.1794466.

139. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception / M. Bonduelle, U-B. Wennerholm, A. Loft, [et al.] // Human Reproduction. - 2005. - №20. - P.413–419.
140. A prospective randomized study: day 2 versus day 5 embryo transfer / I. Van der Auwera, S. Debrock, C. Spiessens, [et al.] // Human Reproduction. - 2017. - P. 1507–1512.
141. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE / C. Wyns, C. De Geyter, C. Calhaz-Jorge, [et al.] // Human Reproduction Open. - 2022. - №3.
142. ART manipulation after controlled ovarian stimulation may not increase the risk of abnormal expression and DNA methylation at some CpG sites of H19, IGF2 and SNRPN in foetuses: a pilot study / M. Ji, X. Wang, W. Wu, [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. - 2018. Vol.16. -№1. P.63.
143. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and metaanalysis / C. Lacamara, C. Ortega, S. Villa, [et al.] // JBRA Assisted Reproduction. - 2017. - Vol. 21. - №3. - P.251-259.
144. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom / A.G. Sutcliffe, K. Saunders, R. Mclachlan, [et al.] // Fertility and Sterility. - 2003. - №79. - P.512–516.
145. Assisted reproduction and risk of preterm birth in singletons by infertility diagnoses and treatment modalities: a population-based study / G.L. Dunietz, C. Holzman, Y. Zhang, [et al.] // Journal of assisted reproduction and genetics. - 2017. - Vol. 34. -№11. -P.1529-1535.
146. Assisted reproductive technologies and imprinting disorders: results of a study from a French congenital malformations registry / A. Uk, S. Collardeau-Frachon, Q. Scanvion, [et al.] // European Journal of Medical Genetics. - 2018. - Vol.61. - №9. - P.518-523.

147. Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith—Wiedemann Syndrome / A. Mussa, C. Molinatto, F. Cerrato, [et al.] // *Pediatrics*. - 2017. Vol.140. -№1. - P.20164311.
148. Assisted reproductive techniques and the risk of anorectal malformations: a German case-control study / N. Zwink, E. Jenetzky, E. Schmiedeke, [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. - 2012. - №7. - P.65.
149. Assisted reproductive technology alters deoxyribonucleic acid methylation profiles in bloodspots of newborn infants / M.S. Estill, J.M. Bolnick, R.A. Waterland, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2016. - Vol.106. -№3. - P.629–639.
150. Assisted reproductive technology and birth defects among liveborn infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000—2010 / S.L. Boulet, R.S. Kirby, J. Reefhuis, [et al.] // *JAMA Pediatrics*. - 2016. - Vol.170. - №6. - P.154934.
151. Assisted reproductive technology and breastfeeding outcomes: a case-control study / A. Cromi, M. Serati, I. Candeloro, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2015. - Vol.103. - №1. - P.89-94.
152. Assisted reproductive technology and somatic morbidity in childhood: a systematic review / L.O. Kettner, T.B. Henriksen, B. Bay, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2015. - Vol.103. - №3. - P.707–719.
153. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE / C. Calhaz-Jorge, C. De Geyter, M.S. Kupka, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2017. - №32. - P.1957–1973.
154. Assisted reproductive technology: Short- and long-term outcomes / M.E. Graham, A. Jelin, A. Hoon, [et al.] // *Developmental medicine and child neurology*. - 2023. - Vol.65. - №1. -P.38-49.
155. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2018 / S. Sunderam, D.M. Kissin, Y. Zhang, [et al.] // *The Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries*. - 2022. - Vol. 71. - №4. -P.1-19.
156. Association between assisted reproductive technology conception and autism in California, 1997-2007 / C. Fountain, Y. Zhang, D.M. Kissin, [et al.] // *American Journal of Public Health*. - 2015. - №105. - P.963–971.

157. Association between childhood asthma and history of assisted reproduction techniques: a systematic review and meta-analysis / S. Tsabouri, G. Lavasidis, A. Efstathiadou, [et al.] // *Eu J Pediatr.* - 2021. - Vol.180. - №7. - P.2007–2017.
158. Association between fertility treatment and cancer risk in children / M. Hargreave, A. Jensen, M.K. Hansen, [et al.] // *Journal of the American Medical Association.* - 2019. - Vol.322. - № 22. - P.2203–2210.
159. Associations between preterm infant stress, epigenetic alteration, telomere length and neurodevelopmental outcomes: A systematic review / S.G. Casavant, X. Cong, J. Moore, [et al.] // *Early Human Development.* - 2019. - №131. - P.63–74.
160. Association between the mode of delivery and infant gut microbiota composition up to 6 months of age: a systematic literature review considering the role of breastfeeding / L. Princisval, F. Rebelo, B.L.Williams, [et al.] // *Nutrition Reviews.* - 2021. - №80. - P.113–127.
161. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children / D.M.Kissin, Y. Zhang, S.L. Boulet, [et al.] // *Human Reproduction.* - 2015. - №30. - P.454–465.
162. Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence / T.A. Meister, S.F. Rimoldi, R. Soria, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2018. - Vol.72. - №11. - P.1267–1274.
163. Association of four imprinting disorders and ART / H. Hattori, H. Hiura, A. Kitamura A., [et al.] // *Clinical Epigenetics.* - 2019. - Vol.11. - №1. - P.21.
164. Asthma and allergies in offspring conceived by ART: a systematic review and meta-analysis / L.A. Wijs, M.R. Fusco, D.A. Doherty, [et al.] // *Journal Human Reproduction Update.* - 2021. - Vol.28. - №1. - P.132–148.
165. Asthma in Swedish children conceived by in vitro fertilization / B. Kallen, O. Finnstrom, K.G. Nygren, [et al.] // *Archives of Diseases in Childhood.* - 2013. - Vol.98. - №2. - P.92–96.
166. Atopic diseases in twins born after assisted reproduction / I. Jaderberg, S.F. Thomsen, K.O. Kyvik, [et al.] // *Paediatric and perinatal epidemiology.* - 2012. - Vol.26. - №2. - P.140–145.

167. Atypical teratoid/rhabdoid tumor after in vitro fertilization: illustrative case report and systematic literature Review / A. Bunevicius, A. Matukevicius, V. Deltuva, [et al.] // World Neurosurgery. - 2018. - Vol.113. - P.129-134.
168. Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland / V. Lehti, A.S. Brown, M. Gissler, [et al.] // Human Reproduction. - 2013. - Vol.28. - №3. - P. 812–818.
169. Balayla, J. Neurodevelopmental Outcomes After Assisted Reproductive Technologies / J. Balayla, O. Sheehy, W.D. Fraser, [et al.] // Obstetrics and Gynecology. - 2017. - Vol.129. - №2. -P.265–272.
170. Barbuscia, A. Cognitive development in children up to age 11 years born after ART- a longitudinal cohort study / A. Barbuscia, M.C. Mills // Human Reproduction. - 2017. - Vol.32. - №7. - P.1482–1488.
171. Basso, O. Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort / O. Basso, D.D. Baird // Human Reproduction. - 2003. - Vol.18. - P.2478–2484.
172. Bergh, C. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology / C. Bergh, U.B. Wennerholm // Upsala Journal of Medical Science. - 2020. - Vol.125. - №2. - P.152-157.
173. Berntsen, S. The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg?’/ S. Berntsen, V. Soderstrom-Anttila, U.B. Wennerholm // Human Reproduction Update. - 2019. - Vol. 25. - №2. - P.137–158.
174. 229. Bidirectional association between asthma and otitis media in children / S.Y. Kim, H.R. Kim, C. Min, [et al.] // Allergy, Asthma, and Clinical Immunology. - 2021. - Vol.17. - №1. - P.7.
175. Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic review and metaanalysis / L. Chen, T. Yang, Z. Zheng, [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. - 2018. - Vol.297. - №5. - P.1115-1130.

176. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception / M. Ceelen, M. van Weissenbruch, J. Roos, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2007. - Vol.92. - №9. - P. 3417–3423.
177. Bratsberg, B. Fathers of children conceived using ART have higher cognitive ability scores than fathers of naturally conceived children / B. Bratsberg, O. Rogeberg, V. Skirbekk // *Human Reproduction*. - 2020. - Vol.35. - №6. - P.1461-1468.
178. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS) / K.J. Sundh, A.K. Henningsen, K. Kallen, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2014. - Vol.29. - №9. - P.2050–2057.
179. Cancer risk in children born after donor ART / C.L. Williams, K.J. Bunch, M.F. Murphy, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2018. - Vol.33. - №1. - P.140–146.
180. Cardiac remodeling in fetuses conceived by ARTs: fresh versus frozen embryo transfer / M.L. Boutet, G. Casals, B.Valenzuela-Alcaraz, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2021. - Vol.36. - №10. - P.2697–2708.
181. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study / M. Ceelen, M.M. van Weissenbruch, J.C. Roos J.C, [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2008. - Vol.93. - №5. - P.1682–1688.
182. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis / X.Y. Guo, X.M. Liu, L. Jin L., [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2017. - Vol.107. - №3. - P. 622-631.
183. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies / U. Scherrer, E. Rexhaj, Y. Allemann, [et al.] // *European Heart Journal*. - 2015. - Vol.36. - №25. - P.1583–1589.
184. Cardiovascular function in 8- to 9-year-old singletons born after ART with frozen and fresh embryo transfer / I. Mizrak, L.L. Asserhoj, M.A. Lund, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2022. - Vol.37. - №3. - P.600–611.
185. Carpinello, O. Developmental origins of health and disease: the history of the barker hypothesis and assisted reproductive technology / O. Carpinello, A. De Cherney, M. Hill // *Seminars in Reproductive Medicine*. - 2018. - Vol.36. - №3-04. - P.177–182.

186. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. - 2019.
187. Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study / S. Goldsmith, S. McIntyre, N. Badawi, [et al.] // *Developmental medicine and child neurology*. - 2018. - Vol.60. - №1. - P.73–80.
188. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis / D. Hvidtjorn, L. Schieve, D. Schendel, [et al.] // *Archives of pediatrics and adolescent medicine*. - 2009. - Vol.163. - №1. - P.72–83.
189. Chapter 31 - Assisted reproduction. YEN and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management / D.J. Kaser, E.S. Ginsburg, D.T. Carrell, [et al.] // Philadelphia P.A.: Elsevier. - 2019. - P.779–822.
190. Chen, M. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART) / M. Chen, L.K. Heilbronn // *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. - 2017. - Vol.8. - №4. - P.388-402.
191. Child health outcomes following fertility treatment and patient characteristics: discrepancies, limitations and prudence / J. Wilkinson, S. Navarro-Rubio Coello de Portugal, J. Huang, [et al.] // *Current medical research and opinion*. - 2020. - Vol.36. - №12. - P.2053–2054.
192. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis / B. Bay, J. Lyngso, L. Hohwu, [et al.] // *B.J.O.G.* - 2019. - Vol.126. - №2. - P.58–66.
193. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis / A. Bhutta, A. Cleves, A. Mario, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. - 2002. - Vol.288. - №6. - P.728–737.
194. Comparing indicators of health and development of singleton young adults conceived with and without assisted reproductive technology / J. Halliday, C. Wilson, K. Hammarberg, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2014. - Vol.101. - №4. - P.1055–1063.

195. Congenital malformations in infants of mothers undergoing assisted reproductive technologies: a systematic review and metaanalysis study / H. Hoorsan, P. Mirmiran, S. Chaichian, [et al.] // *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. - 2017. - Vol. 50. - №6. - P.347-360.
196. Cozzani, M. The cognitive development from childhood to adolescence of low birthweight children born after medically assisted reproduction-a UK longitudinal cohort study / M. Cozzani, S. Aradhya, A. Goisis // *International Journal of Epidemiology*. - 2021. - Vol.50. - №5. - P.1514–1523.
197. Data resource profile: Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort / S. Opdahl, A.A. Henningsen, C. Bergh, [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. - 2020. - Vol.49. - №2. - P.365–366.
198. De Angelis, A. Assisted Reproductive Technology and Epigenetics / De A.M. Angelis, A.E. Martini, C.M. Owen // *Seminars in Reproductive Medicine*. - 2018. - Vol.36. - №3–04. - P.221–232.
199. De Steenhuijsen, P. Early life microbiota and respiratory tract infections / P. De Steenhuijsen, J. Binkowska, D. Bogaert // *Cell Host and Microbe*. - 2020. - Vol.28. - №2. - P.223–232.
200. Djuwantono, T. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis / T. Djuwantono, J.K. Aviani, W.J. Permadi // *Journal of neurodevelopmental disorders*. - 2020. - Vol.12. - №1. - P.33.
201. DNA methylation signatures in cord blood of ICSI children / N. El Hajj, L. Haertle, M. Dittrich, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2017. - Vol.32. - №8. - P.1761-1769.
202. Dual effects of superovulation: loss of maternal and paternal imprinted methylation in a dose-dependent manner / B.A. Market-Velker, L. Zhang, L.S. Magri, [et al.] // *Human Molecular Genetics*. - 2010. - Vol.19. - №1. - P.36–51.

203. Early-life respiratory tract infections and the risk of school-age lower lung function and asthma: a meta-analysis of 150 000 European children / E.R. Van Meel, S.M. Mensink-Bout, H.T. Den Dekker, [et al.] // *The European Respiratory Journal*. - 2022. - Vol.60. - №4. - P. 2102395.
204. Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings / J. Seggers, M. Pontesilli, A.C. Ravelli, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2016. - Vol.105. - №3. - P.590–598.
205. Efficacy, safety, and trends in assisted reproductive technology in Japan-analysis of four-year data from the national registry system / K. Takeshima, H. Saito, A. Nakaza, [et al.] // *Journal of assisted reproduction and genetics*. - 2014. - Vol. 31. - №4. - P.477–484.
206. Epigenetic changes and assisted reproductive technologies / S. Mani, J. Ghosh, C. Coutifaris, [et al.] // *Epigenetics*. -2020. - Vol. 15. - №1–2. - P.12–25.
207. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception / N. Whitelaw, S. Bhattacharya, G. Hoad, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2014. - Vol.29. - №7. - P.1452-1458.
208. Farhi, A. Cognitive achievements in school-age children born following assisted reproductive technology treatments: A prospective study / A. Farhi, L.V. Gabis, S. Frank // *Early Human Development*. - 2021. - Vol. 155. - P.105327.
209. Feleszko, W. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff / W. Feleszko, M. Ruszczyhski, B.M. Zalewski // *Paediatric Respiratory Reviews*. - 2014. - Vol.15. - №2. - P.200-206.
210. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis / M. Hargreave, A. Jensen, A. Toender, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2013. - Vol.100. - №1. - P.150–161.
211. Fertility treatments and offspring pediatric infectious morbidities: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years / T. Wainstock, E. Sheiner, I. Yoles, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2019. - Vol.112. - №6. - P.1129–1135.

212. Feuer, S. From Embryos to Adults: A DOHaD Perspective on In Vitro Fertilization and Other Assisted Reproductive Technologies / S. Feuer, P. Rinaudo // Healthcare (Basel). - 2016. - Vol.4. - №3. - P.51.
213. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children / L. Leunens, S. Celestin-Westreich, M. Bonduelle, [et al.] // Human Reproduction. - 2008. - Vol.23. - №1. - P.105–111.
214. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction / T. Zaat, M. Zagers, F. Mol, [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2021. Vol.2. - №2. P.011184
215. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction / Z. Jiang, Y. Wang, J. Lin, [et al.] // Best Practice and research. Clinical obstetrics and gynaecology. - 2017. - Vol. 44. - P.90–104.
216. Global DNA methylation levels are altered by modifiable clinical manipulations in assisted reproductive technologies / J. Ghosh, C. Coutifaris, C. Sapienza, [et al.] // Clinical Epigenetics. - 2017. - Vol.9. - P.14.
217. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents / M. Ceelen, M.M. van Weissenbruch, J. Prein, [et al.] // Human Reproduction. - 2009. - Vol.24. - №11. - P.2788–2795.
218. Hammad, H. The basic immunology of asthma / H. Hammad, B.N. Lambrecht // Cell. - 2021. - Vol.184. - №6. - P.1469–1485.
219. Health and development of children born after assisted reproductive technology and sub-fertility compared to naturally conceived children: data from a national study / A.G. Sutcliffe, E. Melhuish, J. Barnes, [et al.] // Pediatric Reports. - 2014. - Vol.6. - №1. - P.5118.
220. Health of adults aged 22 to 35 years conceived by assisted reproductive technology / J. Halliday, S. Lewis, J. Kennedy, [et al.] // Fertility and Sterility. - 2019. - Vol.112. - №1. - P.130–139.

221. Health and functioning of adolescents conceived by assisted reproductive technology / E. Fruchter, R. Beck-Fruchter, A. Hourvitz, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2017. - Vol.107. - №3. - P.774-780.
222. Health of infants after ART-treated, subfertile, and fertile deliveries / S.S. Hwang, D. Dukhovny, D. Gopal, [et al.] // *Pediatrics*. - 2018. - Vol.142. - №2. - P.20174069.
223. Hooper, L. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota / L.V. Hooper, A.J. Macpherson // *Nature reviews. Immunology*. - 2010. Vol.10. - №3. - P.159–169.
224. Huang, X. Association Between Assisted Reproductive Technology and White Matter Injury in Premature Infants: A Case-Control Study / X. Huang, J. Fu // *Frontiers in Pediatrics*. - 2021. - Vol. 9. - P.686670.
225. Hyrapetian, M. Health and disease in children born after assistive reproductive therapies (ART) / M. Hyrapetian, E.M. Loucaides, A.G. Sutcliffe // *Journal of Reproductive Immunology*. - 2014. - Vol.106. - P.21-26.
226. Idiopathic male infertility is strongly associated with aberrant DNA methylation of imprinted loci in sperm: a case-control study / Q. Tang, F. Pan, J. Yang, [et al.] // *Clinical Epigenetics*. - 2018. - Vol.10. - №1. - P.134.
227. Impact of Assisted Reproduction, Infertility, Sex, and Paternal Factors on the Placental DNA Methylome / S. Choufani, A.L. Turinsky, N. Melamed, [et al.] // *Human Molecular Genetics*. - 2018. - Vol.28. - №3. - P.372-385.
228. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study / T. Marees, C. Dommering, S. Imhof, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2009. - Vol.24. - №12. - P.3220–3224.
229. Increased IL-4 mRNA expression and poly-aromatic hydrocarbon concentrations from children with asthma / N. Al-Daghri, S. Abd-Alrahman, H. Draz, [et al.] // *BMC Pediatrics*. - 2014. - Vol.14. - P.17.
230. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples / M. Ludwig, A. Katalinic, S. Gro, [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. - 2005. - Vol.42. - №4. - P.289–291.

231. Increased risk of metabolic dysfunction in children conceived by assisted reproductive technology / L. Cui, W. Zhou, B. Xi, [et al.] // *Diabetologia*. - 2020. - Vol. 63. - №10. - P.2150–2157.
232. Influence of paternal age on assisted reproductive technology cycles and perinatal outcomes / A.M. Marsidi, L.M. Kipling, J.F. Kawwass, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2021. - Vol.116. - №2. - P.380–387.
233. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments / I. Ponjaert-Kristoffersen, M. Bonduelle, J. Barnes, [et al.] // *Pediatrics*. - 2005. - Vol.115. - №3. - P.283–289.
234. International committee for monitoring assisted reproductive technologies: world report on assisted reproductive technologies / O. Ishihara, G.D. Adamson, S. Dyer, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2015. - Vol. 103. - №2. - P. 402- 413.
235. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010 / S. Dyer, G.M. Chambers, J. De Mouzon, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2016. - Vol. 31. - №7. - P.1588–1609.
236. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART): world report on assisted reproductive technologies, 2013 / M. Banker, S. Dyer, G.M. Chambers, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2021. - Vol.116. - №3. - P.741–756.
237. In-utero stress and mode of conception: impact on regulation of imprinted genes, fetal development and future health / M. Argyraki, P. Damdimopoulou, K. Chatzimeletiou, [et al.] // *Human Reproduction Update*. - 2019. - Vol.25. - №6. - P.777–801.
238. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes / C.S. Sullivan-Pyke, S. Senapati, M.A. Mainigi, [et al.] // *Seminars in Perinatology*. - 2017. - Vol.41. - №6. - P.345-353.

239. In vitro fertilisation and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants / I.R. Makhoul, A. Tamir, D. Bader [et al.] // Archives of disease in childhood. Fetal and Neonatal Edition. - 2009. - Vol.94. - №5. - P.355–359.
240. La Bastide-Van Gemert, S. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year-old IVF offspring? Part II: an explorative causal inference approach / S. La Bastide-Van Gemert, J. Seggers, M.L. Haadsma // Human Reproduction. - 2013. - Vol.29. - №3. - P.510-517.
241. Jarjour, I. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature / I. T. Jarjour // Pediatric neurology. - 2015. - Vol.52. - №2. - P.143–152.
242. Kallen, B. The risk of neurodisability and other long-term outcomes for infants born following ART / B. Kallen // Seminars in fetal and neonatal medicine. - 2014. - Vol.19. - №4. - P.239–244.
243. Koivurova, S. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization / S. Koivurova, A. Hartikainen, M. Gissler // Human Reproduction. - 2002. - Vol. 17. - № 5. - P. 1391–1398.
244. Kopca, T. Association of Assisted Reproductive Technology Treatments with Imprinting Disorders / T. Kopca, P. Tulay // Global medical genetics. - 2021. - Vol.8. №1. - P.1–6.
245. Lazaraviciute, G. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously / G. Lazaraviciute, M. Kauser, S. Bhattacharya // Human Reproductive Update. - 2014. - Vol.20. - №6. - P.840-852.
246. Lerner-Geva, L. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel / L. Lerner-Geva, V. Boyko, S. Ehrlich // Pediatric Blood and Cancer. - 2017. - Vol.64. - №4.
247. Li, C. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis / C. Li, J. Shen, K. Hua // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2019. - Vol.220. - №6. - P.543-557.

248. Long-term cardiovascular morbidity in children born following fertility treatment / S.R. Shiloh, E. Sheiner, T. Wainstock, [et al.] // The Journal of Pediatrics. - 2019. - Vol.204. - P.84-88.
249. Long-Term Effects of ART on the Health of the Offspring / H. Ahmadi, L. Aghebati-Maleki, S. Rashidiani, [et al.] // International Journal of Molecular Science. - 2023. - Vol.24. - №17. - P.13564.
250. Long-term follow-up of ICSI-conceived offspring compared with spontaneously conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period / S.R. Catford, R.I. McLachlan, M.K. O'Bryan, [et al.] // Andrology. - 2018. - Vol.6. - №5. - P.635–653.
251. Maher, E. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? / E.R. Maher, M. Afnan, C.L. Barratt // Human Reproduction. - 2003. - Vol.18. - №12. - P.2508–2511.
252. Maheshwari, A. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility / A. Maheshwari, M. Hamilton, S. Bhattachary // Human Reproduction. - 2008. - № 23. - P. 538–542.
253. Maheshwari, A. Effect of overweight and odesity on assisted reproductive technology – a systematic review / A. Maheshwari, L. Stofberg, S. Bhattacharya // Human Reproduction. - 2007. - № 13. - P. 433–444.
254. Maternal advanced age, single parenthood, and ART increase the risk of child morbidity up to five years of age / M.L. Pettersson, M. Bladh, E. Nedstrand, [et al.] // BMC Pediatrics. - 2022. - Vol.22. - №1. - P.39.
255. Maternal factors influencing the decision to breastfeed newborns conceived with IVF / C. Castelli, J. Perrin, X. Thirion, [et al.] // Breastfeeding Medicine. - 2015. - Vol.10. - №1. - P.26-30.
256. Maternal history of miscarriages and measures of fertility in relation to childhood asthma / M.C. Magnus, O. Karlstad, C.L. Parr, [et al.] // Thorax. - 2019. - Vol.74. - №2. - P.106–113.

257. Matsuzaki, S. Mechanobiology of the female reproductive system / S. Matsuzaki // *Reproductive Medicine and Biology*. - 2021. - Vol.20. - №4. - P.371–401
258. Messerlian, C. Low-technology assisted reproduction and the risk of preterm birth in a hospital-based cohort / C. Messerlian, R.W. Platt, S.L. Tan // *Fertility and Sterility*. - 2015. - Vol. 103. - №1. - P.81–88.
259. Mitter, V. Early childhood respiratory tract infections according to parental subfertility and conception by assisted reproductive technologies / V.R. Mitter, S.E. Haberg, M.C. Magnus // *Human Reproduction*. - 2022. - Vol.37. - №9. - P.2113-2125.
260. Multiplicity and early gestational age contribute to an increased risk of cerebral palsy from assisted conception: a population-based cohort study /D. Hvidtjorn, J. Grove, D. Schendel, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2010. - Vol.25. - №8. - P.2115–2123.
261. Nagata, C. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study / C. Nagata, L. Yang, K. Yamamoto-Hanada // *BMC Pregnancy and Childbirth*. - 2019. - Vol.19. - №1. - P.77.
262. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer / F. Belva, M. Bonduelle, M. Roelants, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2016. - Vol.31. - №7. - P.1610-1620.
263. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants with very low birth weight conceived with the assistance of in vitro fertilization / H.R. Kim, Y.H. Jung, S.Y. Kim, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2022. - Vol.117. - №6. - P.1214-1222.
264. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review / K.J. Middelburg, M.J. Heineman, A.F. Bos, [et al.] // *Human Reproduction Update*. - 2008. - Vol.14. - P.219–231.
265. Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age / A. Tanaka, K. Suzuki, M. Nagayoshi, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2018. - Vol.110. - №3. - P.443–451.
266. Nino, G. Early microbial-immune interactions and innate immune training of the respiratory system during health and disease / G. Nino, C.E. Rodriguez-Martinez, M.J. Gutierrez // *Children (Basel)*. - 2021. - Vol. 8. - №5. - P.413.

267. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ ICSI: a systematic review and metaanalysis / S. Pandey, A. Shetty, M. Hamilton, [et al.] // Human Reproduction Update. - 2012. - Vol.18. - №5. - P.485–503.
268. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection / W.M. Buckett, R.C. Chian, H. Holzer, [et al.] // Obstetric and Gynecology. - 2007. - Vol.110. - №4. - P.885–891.
269. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART) / E. Declercq, B. Luke, C. Belanoff, [et al.] // Fertility and Sterility. - 2015. - Vol.103. - №4. - P.888-895.
270. Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons / M. Knoester, F.M. Helmerhorst, J.P. Vandenbroucke, [et al.] // Fertility and Sterility. - 2008. - Vol.89. - №5. - P.1133–1146.
271. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis / R.A. Jackson, K.A. Gibson, Y.W. Wu, [et al.] // Obstetrics and Gynecology. - 2004. - Vol.103. - №3. - P.551–563
272. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies / F.M. Helmerhorst, D.A. Perquin, D. Donker, [et al.] // BMJ. - 2004. - Vol.328. - №7434. - P.261.
273. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study / A.K. Henningsen, A. Pinborg, O. Lidegaard, [et al.] // Fertility and Sterility. - 2011. - Vol.95. - №3. - P.959–963.
274. Perinatal outcomes of singleton siblings: the effects of changing maternal fertility status / B. Luke, D. Gopal, H. Cabral, [et al.] // Journal of assisted reproduction and genetics. - 2016. - Vol.33. - №9. - P.1203–1213.
275. Perinatal outcomes of singleton live births with and without vanishing twin following transfer of multiple embryos: analysis of 113 784 singleton live births / M.S. Kamath, B. Antonisamy, H.Y. Selliah, [et al.] // Human Reproduction. - 2018. - Vol. 33. - №11. - P.2018-2022.

276. Peripartum and postpartum outcomes in uncomplicated term pregnancy following ART: a retrospective cohort study from two Italian obstetric units / S. Vannuccini, C. Ferrata, F. Perelli, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2018. - Vol.3. - P.12.
277. Pessione, F. Risques de morbidite maternelle et perinatale en fecondation in vitro: une etude nationale de cohorte francaise / F. Pessione, J. De Mouzon, A. Deveaux // *Gynecologie, obstetrique, fertility and senologie*. - 2020. - Vol. 48. - №4. - P.351–358.
278. Pinborg, A. Long-term outcomes for children conceived by assisted reproductive technology / A. Pinborg, U.B. Wennerholm, C. Bergh // *Fertility and Sterility*. - 2023. - Vol.120. - №3. - P.449-456.
279. Pinborg, A. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis / A. Pinborg, U.B. Wennerholm, L.B. Romundstad // *Human Reproduction Update*. - 2013. - Vol.19. - №2. - P. 87–104.
280. Physiological evidence consistent with reduced neuroplasticity in human adolescents born preterm / J.B. Pitcher, A.M. Riley, S.H. Doeltgen, [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. - 2012. - Vol.32. - №46. - P.16410–16416.
281. Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study / A.K. Ludwig, A. Katalinic, U. Thyen, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2009. - Vol.91. - №1. - P.115–124.
282. Placental imprinting variation associated with assisted reproductive technologies and subfertility / J.F. Litzky, M.A. Deyssenroth, T.M. Everson, [et al.] // *Epigenetics*. - 2017. - Vol.12. - №8. - P.653-661.
283. Pontesilli, M. Effect of parental and ART treatment characteristics on perinatal outcomes / M. Pontesilli, M.H. Hof, A.C. Ravelli // *Human Reproduction*. - 2021. - Vol.36. - №6. - P.1640–1665.
284. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology / B. Luke, D. Gopal, H. Cabral, [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. - 2017. Vol.217. - №3. - P.327.

285. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis / J.J. Jaakkola, P. Ahmed, A. Ieromnimon, [et al.] // The journal of allergy and clinical immunology. - 2006. - Vol.118. - №4. - P.823 – 830.
286. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement / S. Esposito, M.H. Jones, W. Feleszko, [et al.] // Microorganisms. - 2020. - Vol.8. - №11. - P.1810.
287. Pubertal development of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States / H.A. Beydoun, M. Sicignano, M.A. Beydoun, [et al.] // Fertility and Sterility. - 2011. - Vol.95. - №2. - P.528–533.
288. Puberty disorders among ART-conceived singletons: a Nordic register study from the CoNARTaS group / R. Klemetti, B. Perry, A.K. Henningsen, [et al.] // Human Reproduction. - 2022. - Vol.37. - №10. - P.2402-2411.
289. RANK links thymic regulatory T cells to fetal loss and gestational diabetes in pregnancy / M. Paolino, R. Koglguber, S.J. Cronin, [et al.] // Nature. - 2021. Vol.589. - №7842. - P.442–447.
290. Reig, A. The association between assisted reproductive technologies and low birth weight / A. Reig, E. Seli // Current opinion in obstetrics and gynecology. - 2019. - Vol.31. - №3. - P.183-187.
291. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study / D. Hvidtjorn, J. Grove, D. Schendel, [et al.] // Journal of epidemiology and community health. - 2011. - Vol.65. - №6. - P.497–502.
292. Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology / M.M. Reigstad, I.K. Larsen, T.A. Myklebust, [et al.] // Pediatrics. - 2016. - Vol.137. - №3. - P.20152061.
293. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology / M. Spaan, A. van den Belt-Dusebout, M. van den Heuvel-Eibrink, [et al.] // Human Reproduction. - 2019. - Vol.34. - №4. - P. 740–750.

294. Risk of Higher Blood Pressure in 3 to 6 Years Old Singleton Born From OHSS Patients Undergone With Fresh IVF/ICSI / Y. Zhu, Y. Fu, M. Tang M., [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. - 2022. - №13. - P.817555
295. Risk of Monozygotic Twins after Assisted Reproduction: A Population-Based Approach / F. Parazzini, S. Cipriani, S. Bianchi, [et al.] // *Twin Research and Human Genetics*. - 2016. - Vol.19. - №1. - P.72–76.
296. Roy, M. The epigenetic effects of assisted reproductive technologies: ethical considerations / M.C. Roy, C. Dupras, V. Ravitsky // *Journal of developmental origins of health and diseases*. - 2017. - Vol.8. - №4. - P.436–442.
297. Roychoudhury, S. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants conceived by assisted reproductive technology / S. Roychoudhury, A. Lodha, A. Synnes // *American Journal of obstetrics and gynecology*. - 2021. - Vol.225. - №3. - P.276.e1–276.e9.
298. Rumbold, A. Impact of male factor infertility on offspring health and development / A.R. Rumbold, A. Sevoyan, T.K. Oswald // *Fertility and Sterility*. - 2019. - Vol.111. - №6. - P.1047–1053.
299. Sadowska, M. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options / M. Sadowska, B. Sarecka-Hujar, I. Kopyta // *Neuropsychiatric Diseases and Treatment*. - 2020. - №16. - P.1505-1518.
300. School performance in children born after ICSI / E. Norrman, M. Petzold, C. Bergh, [et al.] // *Human Reproduction*. - 2020. - Vol. 35. - №2. - P.340–354.
301. Separating parental and treatment contributions to perinatal health after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: A cohort study with within-sibship analysis / K. Westvik-Johari, L.B. Romundstad, D.A. Lawlor, [et al.] // *PLoS Medicine*. - 2021. - Vol.18. - №6. - P.1003683
302. Serum reproductive hormone levels and ultrasound findings in female offspring after intracytoplasmic sperm injection: first results / F. Belva, M. Roelants, V. Vloeberghs, [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2017. - Vol.107. - №4. - P.934–939.

303. Spangmose, A. Obstetric and perinatal risks in 4601 singletons and 884 twins conceived after fresh blastocyst transfers: a Nordic study from the CoNARTaS group / A.L. Spangmose, E. Ginstrom Ernstad, S. Malchau // Hum Reprod. - 2020. - Vol.35- №4. - P.805–815.
304. Stephen, E. Supply of and demand for assisted reproductive technologies in the United States: clinic- and populationbased data, 1995-2010 / E.H. Stephen, A. Chandra, R.B. King // Fertil. Steril. - 2015. - Vol.105. - №2. - P.451–458.
305. Systemic inflammation and insulin sensitivity in obese IFN- γ knockout mice / R.W. O'Rourke, A.E. White, M.D. Metcalf, [et al.] // Metabolism. - 2012. - Vol. 61. - №8. - P.1152–1161.
306. The ART of cryopreservation and its changing landscape / K.O. Pomeroy, P. Comizzoli, J.S. Rushing, [et al.] // Fertil Steril. - 2022. - Vol.117. - №3. - P.469–476.
307. The greater incidence of small-for-gestational-age newborns after gonadotropin-stimulated in vitro fertilization with a supraphysiological estradiol level on ovulation trigger day / A.S. Kohl Schwartz, V.R. Mitter, S. Amylidi-Mohr, [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2019. - Vol.98. - №12. - P.1575-1584.
308. The growth of assisted reproductive treatment-conceived children from birth to 5 years: a national cohort study / M. Hann, S.A. Roberts, S.W. D'Souza, [et al.] // BMC Med. - 2018. - Vol.16. - №1. - P.224.
309. The international glossary on infertility and fertility care, 2017 / F. Zegers-Hochschild, G. D. Adamson, S. Dyer, [et al.] // Hum Reprod. - 2017. - Vol.32. - №9. - P.1786–1801.
310. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma / P.G. Woodruff, B. Modrek, D.F. Choy, [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. - 2009. - Vol.180. - №5. - P.388–395.
311. Rutayisire, E. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review / E. Rutayisire, K. Huang, Y. Liu, [et al.] // BMC Gastroenterol. - 2016. - Vol.16. - №1. - P.86.

312. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation / K. Tararbit, N. Lelong, A. Thieulin, [et al.] // Human Reproduction. - 2013. - Vol.28. - №2.- P. 367–374.
313. The risks of birth defects and childhood cancer with conception by assisted reproductive technology / B. Luke, M.B. Brown, E. Wantman, [et al.] // Hum Reprod. - 2022. - Vol.37. - №11. - P.2672-2689.
314. The risk of birth defects with conception by ART / B. Luke, M.B. Brown, E. Wantman, [et al.] // Hum Reprod. - 2021. - Vol.36. - №1. - P.116-129.
315. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization / M. Hansen, J. Kurinczuk, C. Bower, [et al.] // Engl J Med. - 2002. - Vol.346. - №10. - P.725–730.
316. The risk of psychiatric disorders among Finnish ART and spontaneously conceived children: Finnish population-based register study / E. Rissanen, M. Gissler, V. Lehti, [et al.] // Eur Child Adolesc Psychiatry. - 2020. - Vol.29. - №8. - P.1155–1164.
317. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles / A.P. Ferraretti, K. Nygren, A.N. Andersen, [et al.] // Hum Reprod Open. - 2017. - №2. - Art. 012.
318. Vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies: underlying mechanisms and future implications / S.F. Rimoldi, C. Sartori, E. Rexhaj, [et al.] // Swiss Med Wkly. - 2014. - №144. - Art. 13973.
319. Visual memory and learning in extremely low-birth-weight/extremely preterm adolescents compared with controls: a geographic study / C.S. Molloy, M. Wilson-Ching, L.W. Doyle L.W, [et al.] // J Pediatr Psychol. - 2014. - Vol.39. - №3. - P.316–331.
320. Wagenaar, K. An overview of studies on early development, cognition, and psychosocial well-being in children born after in vitro fertilization / K. Wagenaar, J. Huisman, P. T. Cohen-Kettenis // J Dev Behav Pediatr. – 2008. – Vol. 29. - № 3. – P. 219–230.

321. Watts, P. In vitro fertilization and stage 3 retinopathy of prematurity / P. Watts, G. G. Adams // *Eye*. – 2000. – Pt 3A. – P. 330–333.
322. Waynforth, D. Effects of conception using assisted reproductive technologies on infant health and development: an evolutionary perspective and analysis using UK millennium cohort data / D. Waynforth // *Yale J Biol Med*. – 2018. – Vol.91. – №3. – P.225–235.
323. Wessel, J. Birthweight and other perinatal outcomes of singletons conceived after assisted reproduction compared to natural conceived singletons in couples with unexplained subfertility: follow-up of two randomized clinical trials / J.A. Wessel, F. Mol, N.A. Danhof // *Hum Reprod*. – 2021. – Vol.36. – №3. – P.817–825.
324. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?:a systematic review and meta-analysis / J. Zhao, B. Xu, Q. Zhang Q., [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol*. – 2016. – Vol.14. – №1. – P.51.
325. Wood, H. In vitro fertilization and the cloacal / bladder exstrophy-epispadias complex: a continuing association / H. Wood. D. Babineau, J. Gearhart // *J Pediatr Urol*. – 2007. – Vol. 3. – №4.– P. 305–310.
326. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection among multiple births: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies / J.B. Qin, X.Q. Sheng, H. Wang, [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2017. – Vol. 295. – № 3. – P. 577–597.
327. Wu, Y. Motor behaviour in infancy is associated with neurological, cognitive, and behavioural function of children born to parents with reduced fertility / Y.C. Wu, K.R. Heineman, S. La Bastide-Van Gemert // *Dev Med Child Neurol*. – 2020. – Vol.62. – №9. – P.1089–1095.
328. Xu, G. Reduced Intellectual Ability in Offspring of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Cohort Study / G.F. Xu, C.L. Zhou, Y.M. Xiong // *EBioMedicine*. – 2017. – №20. – P.263-267.

329. Xu, X. The altered immunological status of children conceived by assisted reproductive technology / X. Xu, H. Wu, Y. Bian // *Reprod Biol Endocrinol.* - 2021. - Vol.19. - №1. - P.171.
330. Yasuda, K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases / K. Yasuda, Y. Takeuchi, K. Hirota // *Semin Immunopathol.* - 2019. - Vol.41. - №3. - P.283–297.
331. Yeung, E. Infertility treatment and children's longitudinal growth between birth and 3 years of age / E.H. Yeung, R. Sundaram, E.M. Bell // *Hum Reprod.* - 2016. - Vol.31. - №7. - P. 1621–1628.
332. Yeung, E. Examining infertility treatment and early childhood development in the upstate KIDS study / E.H. Yeung, R. Sundaram, E.M. Bell // *JAMA Pediatr.* - 2016. - Vol.170. - №3. - P.251–258.
333. Zandstra, H. No effect of IVF culture medium on cognitive development of 9-year-old children / H. Zandstra, L.J. Smits, S.M. van Kuijk // *Hum Reprod Open.* - 2018. - №4. - Art. 018.
334. Zhu, Y. Impact of maternal prepregnancy body mass index on cognitive and metabolic profiles of singletons born after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection / Y. Zhu, H. Yan, M. Tang // *Fertil Steril.* - 2019. - Vol.112. - №6. - P.1094–1102.