



Михеева Елена Михайловна, 07.09.1984 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» в 2007 году по специальности «Педиатрия».

В 2011 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 31.06.01 «Клиническая медицина». Отчислена из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 04/23-АС-23 от 18 мая 2023 года выдана в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2010 по 2024гг. работала в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» в должности врача неонатолога. С 2024 года работает в должности ассистента кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по настоящее время.

**Научный руководитель:** Пенкина Надежда Ильинична, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Здоровье детей в раннем возрасте, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Педиатрия» принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационное исследование Михеевой Е.М. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную автором лично, которая по актуальности, новизне, содержанию, объему, научно-практической ценности полученных результатов полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, посвящено актуальным вопросам изучения здоровья детей раннего возраста, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Охрана здоровья детей является приоритетной задачей нашего государства. Современный период характеризуется ростом числа бесплодных супружеских пар, что способствует развитию научных исследований в области репродуктивного здоровья и позволяет зачать собственного ребенка. В рамках национальных проектов России «Здравоохранение» и «Демография» осуществляется финансирование программ вспомогательных репродуктивных технологий. Количество детей, рожденных с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий, становится ежегодно выше, что актуализирует задачу по изучению их состояния здоровья в последующие возрастные периоды. Следует отметить, решение поставленных в работе задач может в перспективе привести к снижению заболеваемости и инвалидизации, т.е. ориентировано на достижение цели, заявленной в

национальном проекте «Здравоохранение», что придает заявленной работе и существенную социальную значимость.

Остается много нерешенных вопросов относительно причин акушерских и перинатальных осложнений при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий, врожденных пороков развития плода, повышенного риска соматической и инфекционной патологии у детей, иммунологических нарушений.

Беременность, наступившая в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, рассматривается, как один из факторов риска по развитию плацентарной недостаточности и ее проявлений—синдрома задержки роста плода и преждевременных родов. Вышеизложенное указывает на необходимость морфогистологического исследования плаценты, как одного из методов, позволяющих прогнозировать патологическое течение неонатального периода и определения лечебно-диагностической тактики. Многими авторами признается высокий риск нарушений постнатальной адаптации и патологических состояний у новорожденных, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, но объем доступной информации ограничен. Особенно это касается показателей иммунологического статуса у доношенных и недоношенных детей как в неонатальном периоде, так и на первом году жизни.

Изучение здоровья у детей, зачатых с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, является перспективным направлением в педиатрии. Вместе с тем, лишь небольшое число исследований посвящено оценке их краткосрочного и отдаленного развития. По-прежнему отсутствует четкая позиция относительно клинических и иммунологических факторов, определяющих частую заболеваемость респираторными вирусными инфекциями. Не достигнуто однозначного мнения относительно причин частой заболеваемости респираторными вирусными инфекциями как на первом году жизни, так и в раннем возрасте, у детей, рожденных с

применением вспомогательных репродуктивных технологий. Необходимость поиска современных подходов к диспансерному наблюдению детей этой категории является актуальной и перспективной областью детского здравоохранения.

**• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: в планировании научной работы с постановкой цели и задач исследования, проведении поиска и обзора источников отечественной и зарубежной научной литературы, ведении пациентов и сборе материала, подробном анализе и интерпретации клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизации и статистической обработке с описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, представлении полученных результатов по теме диссертации на научных конференциях и подготовке публикаций по выполненной работе.

**• Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертантом проанализирован 334 источника отечественной и зарубежной литературы, на основании которых выполнен обзор литературы.

В основу настоящей работы положен анализ результатов обследования 173 детей, из них 82 – родившихся от одноплодной и многоплодной беременности с применением вспомогательных репродуктивных технологий, включая 35 доношенных и 47 недоношенных детей; 91 – родившихся от одноплодной и многоплодной спонтанной беременности, включая 45 доношенных и 46 преждевременно рожденных детей. Проспективное когортное исследование включало период наблюдения с рождения до 3 лет. Протокол обследования в периоде новорожденности включал морфологическое исследование плаценты, оценку параметров клинико-

иммунологической адаптации, характера и частоты патологии неонатального периода. В последующие возрастные периоды проведен анализ клинических исходов и динамики иммунологических показателей и развития.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень доказательности и аргументации. Проведенный объем исследований в полной мере достаточен для обоснования выводов. Достоверность полученных результатов подтверждена репрезентативным объемом выборки, использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов обследования, отвечающим задачам работы. Использованные в диссертации методы статистической обработки полученных результатов являются современными и адекватными для решения поставленных задач. Сформулированные в диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из представленных результатов. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований.

#### **• Научная новизна результатов проведенных исследований**

Определено 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 выявлены особенности ее состояния у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в виде высокой степени острой и хронической недостаточности плаценты. Расширен спектр и получены данные о частоте клинических и иммунологических нарушений у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в неонатальном периоде,

грудном и раннем возрасте. 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, обусловленное отягощенным течением неонатального периода и соматическими заболеваниями на первом году жизни. Выявлены факторы, оказывающие влияние на формирование частой заболеваемости респираторными инфекциями у детей, рожденных с применением ВРТ, в грудном и раннем возрасте. 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.

#### **• Практическая значимость проведенных исследований**

Данные о биологическом и социальном анамнезе матерей детей, зачатых с применением ВРТ, результаты исследования морфологического состояния плаценты позволяют прогнозировать основные клинические признаки патологических состояний у новорожденных и разработать дальнейшую лечебно-диагностическую программу. Выявленные иммунологические изменения направляют клинико-диагностический поиск у детей в возрасте 1 месяца, зачатых с применением ВРТ, на изучение показателей клеточного (CD лимфоцитов) и гуморального иммунитета (IgA), с целью прогнозирования формирования рекуррентных респираторных инфекций в раннем возрасте. Комплексная оценка состояния здоровья детей, рожденных с применением ВРТ, позволит 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.

#### **• Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ соискателя подтверждается участием в 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).

#### **• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Практические рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в клиническую практику работы БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница МЗ УР», БУЗ УР «Детская городская клиническая поликлиника №8 МЗ УР», БУЗ УР «Детская городская клиническая

поликлиника №2 МЗ УР», учебный процесс кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

**• Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**  
Исследование проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики, одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (заключение от 20 июня 2023 г., регистрационный номер 758). Конфликт интересов отсутствует.

**• Научная специальность, которой соответствует диссертация**  
Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 3.1.21 – «Педиатрия» (медицинские науки), охватывающей проблемы изучения здоровья ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Область исследования диссертации – разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики отклонений в развитии детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

**• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России:

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus:

1. 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.

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ:

1. 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; опублик. 30.05.2022.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. 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.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) XXV Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» (г.Москва, 2018г.)
- 2) XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г.Москва, 2018г.)
- 3) XXIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г.Москва, 2021г.)
- 4) XXVIII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (г.Москва, 2021г.)

- 5) IV Всероссийская научно-практическая конференция «Осенние филатовские чтения- важные вопросы детского здоровья» (г.Смоленск, 2022г.)
- 6) XXII Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии с международным участием» (г. Москва,2023).

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года (в действующей редакции) и не содержит заимствованного материала без ссылок на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа «Здоровье детей в раннем возрасте, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий» Михеевой Елены Михайловны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – «Педиатрия».

Заключение принято на совместном заседании кафедры педиатрии и неонатологии, кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, кафедры детских болезней с курсом неонатологии ФПК и ПП, кафедры детских инфекций, кафедры хирургических болезней детского возраста федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 25 чел.

Результаты голосования: «за» - 25 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №3 от 15 июня 2023 г.

**Председательствующий на заседании**

Заведующий кафедрой поликлинической педиатрии

и пропедевтики детских болезней,

доктор медицинских наук,

профессор ФГБОУ ВО ИГМА

Минздрава России

Ермакова Маргарита Кузьминична

Подпись Ермаковой М.К. заверяю.



Документовед общего отдела

О.А. Рычкова