

На правах рукописи



Михеева Елена Михайловна

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

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Пенкина Надежда Ильинична

Официальные оппоненты:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой

Сафина Асия Ильдусовна – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» октября 2025 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119435 г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119034 г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы 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 (Корсак В.С., 2022; Корса Т., 2021; Spangmose A., 2020). 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 (Pinborg A., 2023). Среди факторов со стороны матерей, оказывающих влияние на формирование здоровья у детей, зачатых с применением ВРТ, являются значимыми: бесплодие и его длительность (Hwang S., 2018), поздний репродуктивный возраст (Беляева И.А., 2022; Wessel J., 2021) и здоровье родителей (Matsuzaki S., 2021; Zhu Y., 2022), наступление многоплодной беременности (Мельник Л.А., 2017; Graham M., 2022), преждевременное родоразрешение (Kamath M., 2018; Kaser D., 2019). В отечественных и зарубежных публикациях о состоянии здоровья в постнатальном онтогенезе у детей, зачатых с применением ВРТ, авторы указывают на высокую частоту перинатальной патологии: врожденных пороков развития (Павлюкова Е.Н., 2023; Luke B., 2021) и хромосомных аномалий (Савельева Г.М., 2019; Wessel J., 2021), генетических заболеваний (Mani S., 2020), перинатальных поражений мозга гипоксически-ишемического генеза (Гаджимурадова Н.Д., 2016; Huang X., 2021; Kim H., 2022), патологических гипербилирубинемий (Плаксина А.Н., 2017), внутриутробных инфекций (Мурзаханова А.Ф., 2020), рождения детей маловесными к сроку гестации (Малышкина А.И., 2019; Wessel J., 2021) и недоношенными (Дружинина Н.А., 2021; Spangmose A., 2020). По наблюдениям специалистов, отсроченными по времени их манифестации, изменениями здоровья у детей, зачатых с помощью ВРТ, являются: онкологические заболевания (Hargreave M., 2019), отставание в физическом (Краева О.А., 2019; Bergh C., 2020) и нервно-психическом развитии (Farhi A., 2021), высокая распространенность заболеваний, связанных с иммунитетом, включая нарушения обмена веществ и аллергическую патологию (Пыхтина Л.А., 2017; Cozzani M., 2021). Дети, зачатые с помощью методов ВРТ, требуют более частых и длительных госпитализаций в отделения соматического и инфекционного профиля (Кешинян Е.С., 2014; Calhaz-Jorge C., 2017) по поводу патологии верхних и нижних дыхательных путей в возрасте до пяти лет (Никитин А.И., 2019; Mitter, V., 2022), воспалительных заболеваний среднего уха, гастроэнтеритов, эзофагитов (Беляева И.А., 2022; Wainstock T., 2019). Возможными причинами данных состояний, по мнению авторов, являются иммунологические нарушения у детей, связанные с процедурой ЭКО, но этот вопрос требует дальнейшего изучения. 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 (Каширская Е.И., 2024; Djuwantono T., 2020). Беременность, наступившая в результате применения методов ВРТ, рассматривается, как один из факторов риска по развитию хронической плацентарной недостаточности (Калашников С.А., 2020; Zhao J., 2016), 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 (Говоруха И.Т., 2019; Коган Е.А., 2020). 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 (Беляева И.А., 2022; Wilkinson J., 2020). Показатели иммунологического статуса у доношенных и недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, как в неонатальном периоде, так и на первом году жизни остаются малоизученными (Xu X., 2021).

Частота соматической патологии у доношенных и недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, на первом году жизни и в раннем возрасте, представлена в литературных источниках в ограниченном объеме (Дружинина Н.А., 2021; Cozzani M., 2021; Farhi A., 2021).

На данный момент полнота и своевременность иммунизации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, не установлена.

Не существует однозначного ответа о причинах частой заболеваемости респираторными вирусными инфекциями как на первом году жизни, так и в раннем возрасте, у детей, рожденных 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 и инволютивно–дистрофических изменений, определены особенности ее состояния у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, в виде высокой степени острой и хронической недостаточности плаценты. В ходе научного исследования 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. 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 – гипоиммуноглобулинемией 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. 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, гипоиммуноглобулинемия 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. Полученные результаты о заболеваниях, наиболее часто встречающихся у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, определяют комплекс профилактических мероприятий в грудном и раннем возрасте. 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, зачатых с применением ВРТ.

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. Интерпретация результатов исследования осуществлялась с применением непараметрических и параметрических методов статистики, корреляционного анализа и метода бинарной логистической регрессии. На основании результатов проведенного исследования сформулированы выводы, предложены 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, родившихся 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 доложены на 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. Вклад автора является определяющим в статистической обработке и обобщении полученных результатов, их внедрении в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы научной работы и практические рекомендации используются в учебном процессе кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России, при изучении дисциплин: «Поликлиническая и неотложная педиатрия», «Основы формирования здоровья детей», читаемых студентам по 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».

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.

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. Диссертация иллюстрирована 5 рисунками, содержит 62 таблицы. Список литературы включает в себя 334 источника, из них 132 отечественных и 202 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 174 новорожденных детей, родившихся от одноплодной и многоплодной беременности, в Перинатальном центре «БУЗ УР 1 РКБ МЗ УР», проживающих в Удмуртской Республике. Методом сплошной выборки отобрана группа из 82 новорожденных детей, родившихся с применением ВРТ, включая 35 доношенных и 47 недоношенных детей. После экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) родилось 66 детей, ЭКО с использованием донорства ооцитов – 4 ребенка, искусственной инсеминации спермой мужа – 4 ребенка, ЭКО в сочетании с ИКСИ – 8 детей. Группу сравнения составили дети от одноплодной и многоплодной спонтанной беременности, включая 45 доношенных и 46 недоношенных детей.

Критерии включения в группу наблюдения: новорожденные дети, зачатые с помощью методов ВРТ, проживающие на территории Удмуртской Республики; информированное добровольное согласие родителей 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; информированное добровольное согласие родителей на участие ребенка в научном исследовании. Критерии невключения в исследование: мертворожденные дети; отсутствие информированного добровольного согласия родителей на участие ребенка в научном исследовании.

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).

В соответствии с поставленными задачами клинико-иммунологические показатели оценивались с учетом срока гестации ребенка (доношенные и недоношенные дети) и способа зачатия (применение методов вспомогательных репродуктивных технологий и естественное наступление беременности). Группы наблюдения и сравнения сформированы методом пара – копий, сопоставимы по гендерному составу и сроку гестации.

Проведено проспективное когортное исследование, включающее наблюдение детей с рождения до возраста трех лет. Оценка состояния здоровья новорожденных детей осуществлялась с учетом анализа генеалогического, социального и биологического анамнезов, антропометрии, соматического и неврологического статусов, лабораторно-инструментальных методов и консультаций специалистов. Протокол исследования включал специальные методы с определением показателей клеточного (иммунофенотипирование лимфоцитов крови методом проточной цитофлюориметрии - CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16/56+), гуморального (Ig A, Ig

M, Ig G, IgE методом ИФА) иммунитета, интерферонового статуса (*IFN- α* и *IFN- γ* методом ИФА) в возрасте 14-28 дней, 6 и 12 месяцев. Выполнено патоморфологическое исследование 82 последов у женщин, родивших детей с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий, и 91 послета у родильниц со спонтанно наступившей беременностью, с оценкой признаков, характеризующих инфекционное поражение плаценты, маркеров хронической плацентарной недостаточности и степени выраженности компенсаторно-приспособительных изменений. Оценка гистологических признаков нормального или патологического морфогенеза плаценты проводилась взятием материала через всю толщину плацентарного диска, с последующей фиксацией материала в 15% растворе формалина, заливкой в парафин, окраской парафиновых срезов гематоксилином и эозином, дальнейшей световой микроскопии. Специализированная компьютерная программа «Плацента» (Буравлева А.М., 2001) использовалась для определения степени и компенсации плацентарной недостаточности и оформления заключения.

Комплексная оценка состояния здоровья проводилась в возрасте 6 и 12 месяцев, 2 и 3 лет с использованием общепринятых рекомендаций по диспансерному наблюдению детей (Приказ МЗ РФ №514н от 10.08.2017). Обследование в рамках диспансеризации включало оценку физического развития, по перцентильным кривым, рекомендованным ВОЗ; нервно-психического развития, резистентности организма; лабораторно-инструментальных исследований, определение групп здоровья.

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 корректировкой 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 (Григорьев С.Г., 2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Влияние перинатальных и плацентарных факторов на формирование здоровья детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Изучение особенностей течения беременности и родов, морфологического состояния плаценты было направлено на выявление комплекса неблагоприятных социальных и биологических факторов, оказывающих влияние на формирование здоровья и иммунной системы детей в грудном и раннем возрасте, зачатых с применением ВРТ. Возраст женщин, родивших как доношенных (67,7%, $p=0,001$), так и недоношенных (40,0%, $p=0,006$) детей с применением ВРТ, превышал 30 лет. Средний возраст матерей, родивших доношенных детей с применением ВРТ, составил 33,2 (4,6) года ($p=0,001$), недоношенных детей - 30,7 (3,4) года, ($p=0,024$). Среди неблагоприятных факторов перинатального периода у доношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, у матерей выявлены: высокая частота хронической экстрагенитальной (82,1%, $p=0,008$) и генитальной (96,4%, $p=0,001$) патологии, нарушений репродуктивной функции в виде первичного (64,2%, $p=0,001$) и вторичного (35,7%, $p=0,001$) бесплодия, осложненного течения беременности в виде угрозы прерывания (75,0%, $p=0,001$), развития хронической фето-плацентарной недостаточности (32,1%, $p=0,015$). Здоровье матерей, родивших недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, характеризовалось высокой частотой хронической гинекологической патологии (72,0%, $p=0,015$), нарушениями фертильности в виде первичного (60,0%, $p=0,001$) и вторичного (40,0%, $p=0,001$) бесплодия, осложненным течением гестационного периода с развитием угрозы прерывания беременности (92,0%, $p<0,001$). Высокая частота оперативного родоразрешения среди женщин группы наблюдения, родивших как доношенных (92,8%, $p=0,001$), так и недоношенных детей (96,0%, $p=0,001$) была обусловлена развитием декомпенсации фето-плацентарной недостаточности, нарастанием гестоза, развитием преэклампсии и эклампсии в родах.

По результатам гистоморфологического исследования плаценты в отделении детской патологии БУЗ УР «Республиканское патологоанатомическое бюро» Минздрава Удмуртской Республики (заведующая отделением – к.м.н., И.В. Федорова) установлены маркеры плацентарного неблагополучия. Выявлена хроническая плацентарная недостаточность у 100,0% доношенных ($p=0,042$) и у 100,0% недоношенных ($p>0,05$) детей группы наблюдения, проявлениями которой являлись нарушение созревания ворсин хориона и инволютивно-дистрофические изменения (Таблица 1). Признаки острой плацентарной недостаточности регистрировались достоверно чаще у недоношенных детей группы наблюдения (95,7%, $p=0,006$), в виде пареза сосудов и межворсинчатых гематом. Инфекционная патология плаценты диагностировалась достоверно реже у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, по сравнению с естественно зачатыми новорожденными (51,4%, $p<0,001$).

Таблица 1 – Результаты морфологического исследования плаценты у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Признаки	Доношенные дети		p	Недоношенные дети		p
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)		Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)	
Признаки инфекции (%), в том числе:	51,4	86,6	<0,001	25,5	41,3	>0,05
париетальный децидуит	45,7	84,4	<0,001	34,0	13,0	0,017
Нарушение созревания ворсин хориона (%)	74,2	55,5	>0,05	76,6	56,5	0,040
Инволютивно-дистрофические изменения (%):	80,0	91,1	>0,05	97,8	86,9	0,046
кальциноз	71,4	71,1	>0,05	91,4	63,0	0,001
фокальные некрозы ворсин	57,1	77,7	0,048	91,4	82,6	>0,05
Признаки острой плацентарной недостаточности (%):	91,4	88,8	>0,05	95,7	76,0	0,006
парез сосудов	82,8	17,7	<0,001	91,4	63,0	0,001
Межворсинчатая гематома до 1 суток	28,5	40,0	>0,05	29,8	4,3	0,001
Морфогистологическое заключение						
Компенсаторно-приспособительные изменения (%):	100,0	100,0	>0,05	100,0	100,0	>0,05
высокой степени	31,4	11,1	0,024	19,1	13,0	>0,05
Хроническая плацентарная недостаточность (%):	100,0	88,8	0,042	100,0	100,0	>0,05
высокой степени	28,5	4,4	0,003	40,4	43,4	>0,05

2. Течение неонатального периода у детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Негативное влияние факторов анте- и интранатального периодов реализовалось высокой частотой нарушений постнатальной адаптации, асфиксии средней и тяжелой степени, рождением маловесными к сроку гестации у детей группы наблюдения (Таблица 2). Наиболее частой патологией в позднем неонатальном периоде у детей, зачатых с применением ВРТ, являлись: ПП ЦНС, болезни сердечно-сосудистой системы, респираторные нарушения, ВПР (Таблица 2). Значимыми факторами риска формирования врожденных аномалий развития у детей, зачатых с использованием ВРТ, являлись: 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 ($r=0,251$, $p=0,023$). Отражением тяжести течения патологии неонатального периода являлась необходимость госпитализации на второй этап выхаживания новорожденных, которая потребовалась 34,2% доношенных (в группе сравнения – 8,9%, $p=0,005$) и 95,7% недоношенных детей (в группе сравнения – 65,2%, $p<0,001$). Патологически протекающая беременность, нарушения постнатальной адаптации оказывали непосредственное влияние на формирование иммунной системы детей в позднем неонатальном периоде (Таблица 4). У доношенных детей группы наблюдения выявлена гипои иммуноглобулинемия А ($p<0,001$), у недоношенных – дисиммуноглобулинемия в виде низких уровней сывороточного IgA ($p<0,001$) и повышения уровней IgM ($p<0,001$), по сравнению с естественно зачатыми детьми. Иммунный статус доношенных ($p<0,001$) и недоношенных ($p<0,001$) детей, рожденных с применением ВРТ, отличался дефицитом Т-клеточного иммунитета, повышением относительного содержания CD19+лимфоцитов в крови доношенных ($p<0,001$) и недоношенных ($p<0,001$), что позволяет прогнозировать риск реализации инфекционной заболеваемости. Показатели системы интерферонов отличаются сниженной способностью к продукции как *IFN-α* у доношенных ($p=0,023$) и недоношенных ($p=0,008$) детей, так и *IFN-γ* у доношенных ($p<0,001$) и недоношенных ($p=0,021$) детей группы наблюдения.

3. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. В возрасте 1 года статистически значимых различий между вариантами физического развития среди доношенных детей не выявлено ($p>0,05$). Оценивая физическое развитие недоношенных детей к возрасту 12 месяцев, были отмечены его нарушения у 76,6% группы наблюдения (в группе сравнения – 26,1%, $p<0,001$). Нарушения нутритивного статуса проявлялись у большинства недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, легкой (48,9%, $p<0,001$), умеренной (10,6%, $p>0,05$), тяжелой (6,4%, $p>0,05$) недостаточностью питания. У большинства доношенных детей, рожденных с применением ВРТ, отмечалось нормальное НПР ($p>0,05$). Отклонение в развитии на один эпикризный срок наблюдалось у 76,6% недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, отставание на два эпикризных срока (III группа НПР 1-ой степени) – у 12,8 % детей.

Нарушения в состоянии здоровья на первом году жизни выявлены у большинства детей, зачатых с применением ВРТ: преобладали болезни органов дыхания, последствия ПП ЦНС, железодефицитная анемия, атопический дерматит, ВПР (Таблица 3). К концу первого года жизни 45,7% ($p<0,001$) доношенных и 31,9% ($p<0,001$) недоношенных детей, рожденных с применением ВРТ, относились к группе часто болеющих ($p<0,001$). По тяжести состояния требовалось лечение в условиях стационара как доношенным (34,2%, $p=0,026$), так и недоношенным (36,1%, $p=0,041$) детям группы наблюдения.

Таблица 2 – Характеристика постнатальной адаптации и неонатального периода у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Признаки	Доношенные дети				Недоношенные дети		χ^2	p
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)	χ^2	p	Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)		
Дети, родившиеся в асфиксии (%)	20,0	-	13,038	0,001	31,9	21,7	1,225	>0,05
Нарушения постнатальной адаптации (%):	45,7	24,4	3,983	0,046	72,3	69,5	0,087	>0,05
гипогликемия в раннем неонатальном периоде	31,4	8,8	6,565	0,010	31,9	10,8	6,100	0,014
отечный синдром	25,7	15,5	1,270	>0,05	34,0	26,0	0,814	>0,05
патологическая убыль массы тела	22,9	2,2	8,396	0,004	36,2	17,4	4,171	0,041
Состояние при рождении (%):								
Удовлетворительное	45,7	93,3	22,391	0,001	2,1	41,3	21,137	0,001
средней степени	54,2	6,6	22,391	0,001	61,7	52,2	0,861	>0,05
Тяжелое	-	-	-	-	36,2	6,5	12,106	0,001
Перинатальное поражение ЦНС (%)	68,6	11,1	28,128	0,001	100,0	89,1	6,409	0,012
Желтухи различного генеза (%)	48,5	11,1	13,857	0,001	65,9	56,5	0,872	>0,05
Патология ССС (%)	42,8	2,2	20,317	0,001	91,5	60,8	12,069	0,001
Маловесный к сроку гестации (%)	45,7	8,8	14,239	0,001	34,0	4,3	13,133	0,001
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (%)	5,7	2,2	0,665	>0,05	8,5	4,3	0,667	>0,05
Дыхательные нарушения, в том числе (%):	-	-	-	-	27,6	6,5	7,292	0,007
врожденная пневмония (%)	-	-	-	-	12,7	0	6,277	0,013
Врожденные аномалии развития, в том числе (%):	25,7	4,4	7,510	0,006	36,2	2,2	17,213	0,001
ВПС (%)	-	-	-	-	14,9	2,2	4,784	0,029
врожденные аномалии мочевой системы (%)	11,4	2,2	2,848	>0,05	21,2	-	10,966	0,001
врожденная дисплазия тазобедренного сустава (%)	14,2	2,2	4,130	0,042	12,7	4,3	2,095	>0,05

В течение всего периода наблюдения у детей, зачатых с применением ВРТ, сохранялась дисиммуноглобулинемия: снижение уровней IgA в возрасте 6 и 12 месяцев жизни, повышение уровня IgM в сыворотке крови в возрасте 6 и 12 месяцев; гипоиммуноглобулинемия G как в возрасте 6 месяцев жизни, так и при достижении 1 года жизни; гипериммуноглобулинемия E в возрасте 1 года (Таблица 4). Разнонаправленные изменения интерферонового статуса выявлены у большинства детей группы наблюдения – преобладающими тенденциями в возрасте 6 и 12 месяцев являлись низкие значения *IFN-α* и *IFN-γ*. Клеточное звено иммунитета у детей, рожденных с применением ВРТ, характеризовалось дисбалансом основных популяций лимфоцитов, выражавшееся значимым снижением содержания *CD3+* и *CD4+* лимфоцитов, *CD8+*, *CD16+/56+* лимфоцитов, повышением абсолютного и относительного содержания *CD19+* лимфоцитов.

Иммунизация доношенных детей, зачатых с использованием ВРТ, на первом году жизни проводилась с задержкой сроков у 42,9%, в связи с инфекционными и соматическими заболеваниями, однако к возрасту 1 год 6 месяцев показатели вакцинации соответствовали группе сравнения. Вакцинопрофилактика недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ, характеризовалась поздним началом текущих прививок у 72,4% и пролонгированием сроков последующих у 41,5%, вследствие медицинских противопоказаний и отказов родителей.

4. Соматическая патология 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 ПП ЦНС как у доношенных (71,4%, $p < 0,001$), так и недоношенных (91,4%, $p = 0,001$) детей, зачатых с применением ВРТ, в виде цереброастенического синдрома, нарушений сна, задержки речевого развития. Второе место занимали болезни органов дыхания, диагностированные у доношенных (65,7%, $p = 0,006$) и недоношенных (72,3%, $p = 0,032$) детей группы наблюдения, с преобладанием острых респираторных инфекций. Инфекции нижних дыхательных путей регистрировались у детей группы наблюдения в виде острого бронхита у 25,7% доношенных ($p = 0,039$) и у 34,0% недоношенных ($p = 0,036$), сопровождающегося обструктивным синдромом у 40,0% доношенных ($p = 0,005$) и у 40,4% недоношенных ($p = 0,023$); внебольничной пневмонии у 20,0% доношенных ($p = 0,026$) и у 23,4% недоношенных ($p = 0,049$). На третьем месте в структуре заболеваний у доношенных детей группы наблюдения находились атопический дерматит (48,5%, $p = 0,003$) и болезни сердечно-сосудистой системы (48,5%, $p = 0,003$), диагностируемые как нарушения ритма сердца и миокардиодистрофии; у недоношенных - болезни глаз в виде ангиопатии сетчатки, астигматизма (65,9%, $p = 0,018$). Врожденные пороки развития выявлены значимо чаще среди доношенных детей, зачатых с применением ВРТ - подковообразная почка, гидронефроз, долихосигма, врожденная деформация бедра (17,0%, $p = 0,019$).

Таблица 3 – Заболевания, диагностированные у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, на первом году жизни и в группе сравнения (%)

Патология	Доношенные дети		χ^2	p	Недоношенные дети		χ^2	p
	Группа наблюдения (n=35)	Группа сравнения (n=45)			Группа наблюдения (n=47)	Группа сравнения (n=46)		
Болезни органов дыхания, в том числе (%):	97,0	39,9	28,257	<0,001	97,8	71,7	12,416	<0,001
острый назофарингит	51,4	26,6	5,150	0,023	53,2	39,1	1,849	>0,05
острый бронхит	8,6	-	4,007	0,045	17,0	10,9	0,732	>0,05
Последствия ПП ЦНС, в том числе (%)	88,6	48,8	13,865	<0,001	93,6	65,2	11,534	0,001
синдром внутричерепной гипертензии	60,0	24,4	10,370	0,001	53,2	30,4	4,944	0,026
задержка речевого развития	17,1	2,2	5,489	0,019	23,4	10,8	2,564	>0,05
Железодефицитная анемия (%)	51,4	24,4	6,203	0,013	51,0	32,6	3,252	>0,05
Болезни органов пищеварения, в том числе (%):	45,6	26,7	3,140	>0,05	97,8	65,1	16,595	<0,001
пупочная грыжа	11,4	2,2	2,848	>0,05	34,0	13,0	5,676	0,017
гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита	14,2	6,6	1,270	>0,05	21,2	6,5	4,209	0,040
Атопический дерматит (%)	42,8	13,3	8,864	0,003	36,1	17,4	4,171	0,041
Болезни глаза и его придаточного аппарата (%):	37,1	19,9	2,902	>0,05	80,8	60,8	4,505	0,034
ангиопатия сетчатки глаза (%)	31,4	15,5	2,845	>0,05	36,2	39,1	0,087	>0,05
гиперметропия (%)	5,7	4,4	0,067	>0,05	36,1	15,2	5,330	0,021
Болезни мочеполовой системы (%):	25,6	8,8	4,095	0,043	21,2	19,5	0,042	>0,05
инфекция мочевыводящих путей (%)	11,4	2,2	2,848	>0,05	10,6	8,7	0,100	>0,05
острый вульвит (%)	14,2	6,6	1,270	>0,05	10,6	10,8	0,001	>0,05
Врожденные аномалии, в том числе (%):	19,9	2,2	6,914	0,009	27,6	8,7	5,597	0,018
ВПС (%)	8,6	-	4,007	0,046	17,0	2,2	3,747	>0,05
Врожденная дисплазия тазобедренного сустава (%)	11,4	2,2	2,848	>0,05	8,5	6,5	0,132	>0,05
Острый отит (%)	8,6	6,6	0,103	>0,05	21,2	6,5	4,209	0,040
Аллергический ринит (%)	5,7	-	2,637	>0,05	10,6	8,7	0,100	>0,05

Таблица 4 – Иммунологические показатели у доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, на первом году жизни и в группе сравнения (%)

Показатель	Возраст	Доношенные дети		Статистическая значимость различий	Недоношенные дети		Статистическая значимость различий
		Группа наблюдения (n=32)	Группа сравнения (n=32)		Группа наблюдения (n=32)	Группа сравнения (n=32)	
Снижение IgA (%)	14-28 дней	37,5	12,5	0,021	40,6	15,6	0,026
	6 мес.	40,6	12,6	0,011	40,6	12,5	0,011
	12 мес.	34,3	12,6	0,039	37,5	15,5	0,048
Снижение IgG (%)	6 мес.	37,5	9,4	0,008	37,5	15,5	0,048
	12 мес.	31,2	9,4	0,030	37,5	18,8	>0,05
Повышение Ig M (%)	14-28 дней	37,5	15,6	0,048	31,2	9,4	0,030
	6 мес.	34,3	12,6	0,039	40,6	15,5	0,026
	12 мес.	37,5	18,8	>0,05	37,5	12,5	0,021
Повышение IgE (%)	12 мес.	34,3	12,6	0,039	37,5	15,5	0,048
Т-хелперы, CD 4+, %	14-28 дней	34,9 (4,1)	41,7 (3,8)	<0,001	27,9 (5,4)	36,3 (2,7)	<0,001
	6 мес.	33,0 (2,9)	42,6 (5,6)	<0,001	33,2 (2,0)	34,4 (2,3)	0,030
	12 мес.	27,8 (3,5)	41,2 (3,8)	<0,001	29,2 (2,4)	37,8 (4,4)	<0,001
Т-цитотоксические лимфоциты, CD 8+, %	14-28 дней	31,2 (2,2)	31,6 (2,1)	>0,05	20,7 (5,8)	28,7 (6,5)	<0,001
	12 мес.	24,8 (4,0)	29,6 (3,2)	<0,001	25,2 (4,5)	28,0 (4,2)	0,012
В-лимфоциты, CD 19, %	14-28 дней	32,4 (2,4)	24,9 (4,4)	<0,001	31,9 (2,5)	23,4 (3,4)	<0,001
	6 мес.	24,7 (3,4)	23,2 (3,4)	>0,05	32,9 (2,2)	27,0 (2,2)	<0,001
	12 мес.	31,2 (2,7)	22,9 (1,9)	<0,001	31,6 (2,4)	25,9 (3,0)	<0,001
IFN γ недостаточность II степени, %	14-28 дней	60,0	8,0	<0,001	56,0	24,0	0,021
	6 мес.	60,0	8,0	<0,001	32,0	12,0	>0,05
	12 мес.	60,0	16,0	<0,001	56,0	24,0	0,021
IFN α недостаточность I-II степени, %	14-28 дней	72,0	40,0	0,023	40,0	8,0	0,008
	6 мес.	72,0	40,0	0,023	88,0	68,0	>0,05
	12 мес.	80,0	36,0	0,002	84,0	56,0	0,031

К концу третьего года жизни 40,0% доношенных ($p=0,005$) и 46,8% недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ ($p=0,003$) относились к категории часто и длительно болеющих. У детей грудного и раннего возраста, зачатых с применением ВРТ, частая заболеваемость вирусными инфекциями определялась рядом факторов (Рисунок 1).

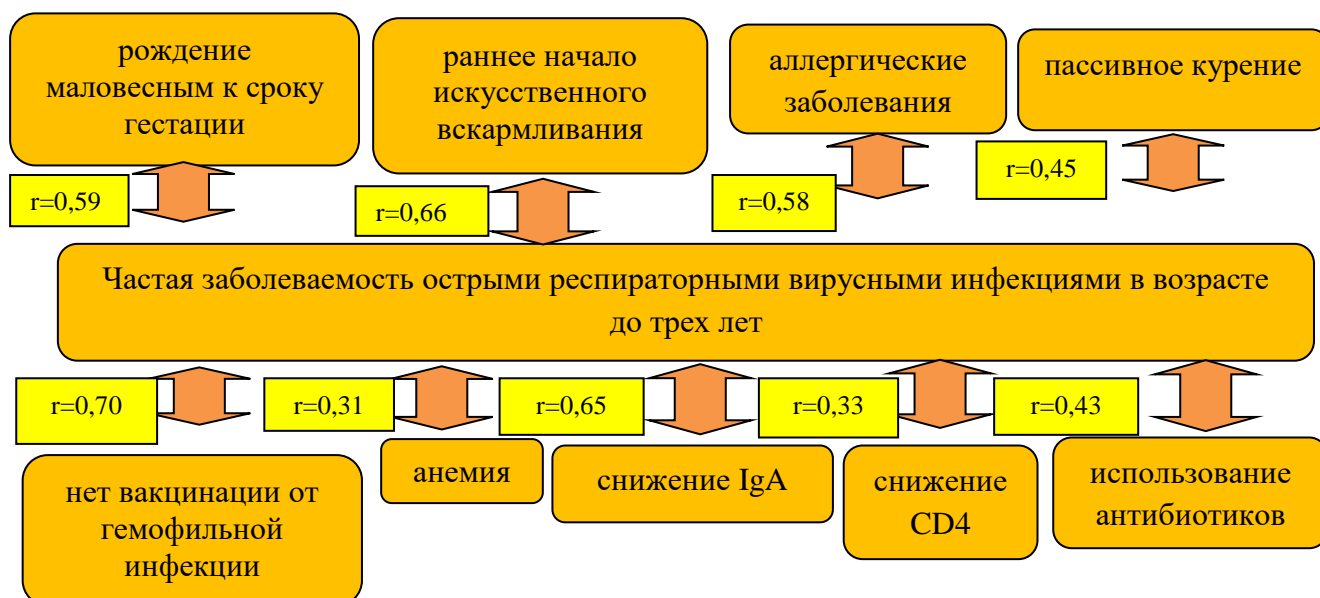


Рисунок 1 – Факторы, определяющие частую заболеваемость вирусными инфекциями у детей, зачатых с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в раннем возрасте.
Примечание: Обозначены достоверные корреляции ($p<0,05$)

Учитывая влияние большого числа факторов на формирование группы часто болеющих детей у обследованных в возрасте трех лет, для построения прогностической модели частой заболеваемости использовался метод бинарного логистического регрессионного анализа.

Если рассчитанное значение вероятности находится в диапазоне $0,5 < p < 1,0$, то можно предположить высокую вероятность формирования группы часто болеющих вирусными инфекциями в возрасте трех лет у обследуемого ребенка; при значении $0 < p < 0,5$ вероятность реализации считается низкой (Григорьев С.Г, 2016).

Таким образом, формирование группы часто болеющих у детей, зачатых с применением ВРТ, в возрасте трех лет, может быть представлено в виде формулы:

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

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

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, $10^6/л$.

С целью внедрения результатов исследования в деятельность практического

здравоохранения данная прогностическая модель представлена в виде компьютерной программы «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.).

Проведена оценка качества разработанной прогностической модели с помощью построения графика ROC- кривой (Рисунок 2). 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. При анализе качества диагностического теста проведен расчет показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp), которые составили 85,0% и 86,7%.

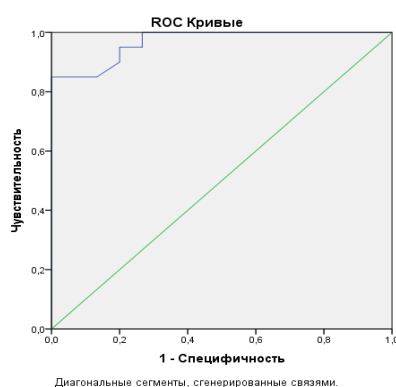


Рисунок 2 – ROC-кривая диагностической способности прогностической модели частой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, рожденных с применением ВРТ

Низкая противoinфекционная резистентность выявленная на первом году жизни, сохранялась как у доношенных (62,8%, $p=0,007$), так и у недоношенных (74,4%, $p<0,001$) детей группы наблюдения, в раннем возрасте. Динамическая оценка групп здоровья у доношенных детей, зачатых с применением ВРТ, показала, что на первом году жизни у большинства регистрировалась II группа здоровья (71,4%, $p>0,05$), однако к концу третьего года жизни увеличилась доля детей, относящихся к III группе 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, обусловленная появлением хронической патологии (гипертрофия миндалин и аденоидов III степени, аллергический дерматит, бронхиальная астма, гиперметропия средней степени) – на первом году жизни чаще диагностировалась II группа здоровья (78,8%, $p>0,05$), на третьем году увеличился показатель детей с III группой здоровья с 21,2% до 40,4% ($p=0,036$).

Таким образом, в результате научного исследования получены приоритетные данные относительно клинико-иммунологических особенностей доношенных и недоношенных детей, зачатых с применением ВРТ и разработана модель профилактических мероприятий для практических врачей.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс неблагоприятных ante- 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 ($p=0,009$), гипоиммуноглобулинемия 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.

Алгоритм специализированного медицинского наблюдения и реабилитационных мероприятий детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Возраст	Группы детей	Рекомендуемые диагностические мероприятия	Результат
Неонатальный период	Доношенные дети, зачатые с применением ВРТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Выявление значимых перинатальных факторов, влияющих на здоровье новорожденного ребенка 2. Морфогистологическое исследование плаценты с определением плацентарных факторов риска гипоксического поражения ЦНС 3. Проведение комплекса иммунологических исследований, включая показатели клеточного и гуморального иммунитета 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Своевременная диагностика и лечение заболеваний матери 2. При наличии хронической плацентарной недостаточности - обследование на выявление неврологической патологии, нарушений постнатальной адаптации 3. Выделение группы высокого риска частой заболеваемости респираторными инфекциями
	Недоношенные дети, зачатые с применением ВРТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определение факторов перинатального и неонатального риска на основании изучения биологического анамнеза матери 2. Патоморфологическое исследование последа с выявлением факторов риска неонатальной патологии 3. Комплексная оценка иммунологических исследований, включая показатели клеточного и гуморального иммунитета 4. Персонализированный подход к обследованию, учитывая высокий риск реализации неонатальной патологии, включая ПЦР и ИФА на внутриутробные инфекции, методы нейровизуализации, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, консультацию и динамическое наблюдение невролога, офтальмолога, кардиолога, генетика. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Раннее выявление и своевременное лечение заболеваний матери 2. При хронической плацентарной недостаточности - диагностика неврологической патологии, нарушений постнатальной адаптации. При наличии гематогенных или восходящих плацентитов – диагностика внутриутробных инфекций 3. Формирование группы высокого риска рекуррентных респираторных инфекций 4. Ранняя диагностика перинатального поражения ЦНС, ВПР, врожденной пневмонии с целью повышения эффективности терапии
Грудной и ранний возраст	Доношенные и недоношенные дети, зачатые с применением ВРТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка сроков и полноты проведения профилактических прививок, включая вакцинацию против гемофильной и пневмококковой инфекции 2. Анализ показаний к назначению антибактериальной терапии при респираторных инфекциях у детей первых трех лет жизни 3. Целенаправленное обследование с учетом высокого риска фоновых состояний, включая диагностику железодефицитной анемии, аллергической патологии 4. Проведение комплекса иммунологических исследований, включая показатели клеточного и гуморального иммунитета, интерферонового статуса в возрасте 12 месяцев жизни 5. Составление индивидуального прогноза частой заболеваемости респираторными инфекциями в раннем возрасте с использованием прогностической модели 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Персонализированный подход к вакцинации с составлением индивидуального графика прививок, с оценкой истинных медицинских отводов, определением показаний для консультации узких специалистов и лабораторно-инструментального обследования 2. Выделение группы детей с фоновыми состояниями с целью их коррекции 3. Формирование группы детей высокого риска по развитию частой респираторной заболеваемости для дальнейшего мониторинга иммунологических показателей 4. Консультации невролога, ЛОР-врача, пульмонолога, аллерголога-иммунолога, инфекциониста, врача ЛФК, психолога для детей с рекуррентным течением респираторных инфекций

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Михеева, Е.М.** Заболевания органов пищеварения у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, в неонатальном периоде / **Михеева Е.М.**, Пенкина Н.И. // 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 / **Михеева Е.М.**, Пенкина Н.И. // Сборник материалов XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2018. – С.211.

3. **Михеева, Е.М.** Течение неонатального периода у детей, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / **Михеева Е.М.**, Пенкина Н.И. // **Практическая медицина.** – 2019. – Том 17, №5.– С.180-185.

4. **Михеева, Е.М.** Особенности перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий // Тезисы XXIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2021. – С.43.

5. **Михеева, Е.М.** Особенности вскармливания и патологии органов желудочно-кишечного тракта у детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий на первом году жизни. / **Михеева Е.М.**, Пенкина Н.И. // Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – Москва, 2021. – С.51-53.

6. **Михеева, Е.М.** Иммунологический статус детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий / **Михеева Е.М.**, Пенкина Н.И. // **Практическая медицина.** – 2022. – Том 20, №7.– С.41-46.

7. **Михеева, Е.М.** Соматическая патология у детей первого года жизни, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / **Михеева Е.М.**, Пенкина Н.И. // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Том 25, №4. – С.274-275.

8. **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**; заявитель и правообладатель **Е.М. Михеева.** – №2022618763; заявл. 13.05.2022; **опубл. 30.05.2022.**

9. **Михеева, Е.М.** Заболеваемость детей раннего возраста, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий / **Михеева, Е.М.**, Пенкина Н.И. // **Практическая медицина.** – 2023. – Том 21, №6. – С.27-32.

10. **Михеева, Е.М.** Факторы риска формирования высокой заболеваемости вирусными инфекциями у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий / **Михеева Е.М.**, Пенкина Н.И., Юдицкий А.Д. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2023. – Том 68, №6. – С.31-35 [Scopus]

11. **Михеева, Е.М.** Вакцинопрофилактика у детей грудного и раннего возраста, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / **Михеева Е.М.**, Пенкина Н.И. // **Лечение и профилактика.** – 2023. –Том 13, №2. – С.51-57.

12. **Михеева, Е.М.** Соматическая патология у детей раннего возраста, родившихся с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / **Михеева Е.М.**, Пенкина Н.И. // Тезисы XXII Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии с международным участием». – Москва, 2023. – С.163.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПП - врожденные пороки развития

ВПС - врожденные пороки сердца

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ИКСИ - инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита

МГВ - малый к сроку гестации

НПР - нервно – психическое развитие

ПП ЦНС - перинатальные поражения центральной нервной системы

РФ - Российская Федерация

ФПН - фето – плацентарная недостаточность

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение