

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Киншт Дарья Александровна

**ФАКТОРЫ РИСКА, ИСХОДЫ РОДОВ И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Маринкин Игорь Олегович

доктор медицинских наук, профессор

Соболева Мария Константиновна

Новосибирск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 РОЛЬ ФАКТОРОВ СОМАТИЧЕСКОГО, РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ РОДИТЕЛЕЙ, МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ОТ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	15
1.1 Вспомогательные репродуктивные технологии, как один из способов преодоления нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин в бесплодном браке, особенности течения индуцированной беременности, их влияние на перинатальные исходы.	15
1.2 Состояние здоровья детей от индуцированной беременности.	21
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	27
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов.	27
2.2 Методы исследования родителей.	30
2.3 Методы исследования детей.	31
2.4 Методика статистической обработки результатов исследования.	37
ГЛАВА 3 ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ, РОЖДЁННЫХ ПРИ ОДНОПЛОДНОЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ И СПОНТАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ.	39
3.1 Сравнительная характеристика основных показателей здоровья родителей при индуцированной и спонтанной беременности.	39
3.2 Основные показатели репродуктивного здоровья родителей при индуцированной беременности, в зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий.	47
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЁННЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.	55
4.1 Особенности течения беременности, родов, состояния внутриутробного	

плода в зависимости от способа возникновения беременности (индуцированной и спонтанной).	55
4.2 Основные показатели здоровья новорождённых от индуцированной и спонтанной беременности.	58
4.3 Особенности течения индуцированной беременности, родов, состояния внутриутробного плода в зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий.	72
4.4 Основные показатели здоровья новорождённых от индуцированной беременности, в зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий.	88
ГЛАВА 5 ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.	98
5.1 Основные характеристики отдельных показателей состояния здоровья детей первого года жизни в зависимости от способа возникновения беременности (индуцированной и спонтанной).	98
5.2 Сравнительная характеристика отдельных показателей состояния здоровья детей первого года жизни в зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий.	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	117
ВЫВОДЫ.	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	135
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Глобальная проблема бесплодия в настоящее время [100, 129, 188] обуславливает необходимость поиска решений для её преодоления, одним из которых является использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В последние десятилетия методы ВРТ активно развиваются: в Европе количество циклов ВРТ с 1997 года увеличилось в 5,3 раза, а в США в 4,6 раз [48]. Это привело к существенному увеличению числа беременностей и родов у данного контингента женщин [2, 95, 97, 103].

Признать лечение бесплодия эффективным возможно не при получении беременности как таковой, а лишь при рождении здорового полноценного потомства [50]. Поэтому, проблема здоровья детей, рождённых при успешном лечении бесплодия родителей, в настоящее время сохраняет свою актуальность и социальную значимость [44, 88, 173, 180, 191].

Согласно данным отчета European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), только в Европе за 2018 год родилось 215 664 ребёнка [95], а общее количество детей от ИБ в 2018 году превысило 5 млн [129]. По данным отчета Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) за период с 1995 года в РФ родилось 333 599 детей, в 2020 году количество детей от ИБ составило 2,4 % от всех новорождённых [33].

Получение объективных данных о здоровье детей, рождённых после применения ВРТ, на современном этапе до сих пор затруднено. Отсутствует единый национальный реестр не только в РФ [9, 33], но и во многих странах. Полная информация о всех циклах ВРТ поступает в ESHRE только из 21 страны Европы, в РФ информацию представляют 214 из 315 (67,9 %) центров ВРТ, но данные по детям в них ограничены моментом рождения и включают лишь основные показатели [33, 95]. После рождения детей, родители часто скрывают факт использования ВРТ. Создание единой унифицированной системы изучения здоровья детей, рождённых при лечении бесплодия родителей необходимо и

активно обсуждается. Важным для улучшения перинатальных исходов является обеспечение преемственности и возможность комплексной оценки данных на всех этапах ведения женщин с бесплодием и диспансерного наблюдения детей после рождения [9, 61, 146].

Степень разработанности темы диссертации

При рассмотрении вопроса о состоянии здоровья детей, рождённых от ИБ, преобладает объем накопленных научно-практических данных по проблемам лечения бесплодия и особенностям течения ИБ, а объем информации о характеристиках здоровья детей, рождённых после ВРТ, ограничен. Ещё меньше данных представлено о связи состояния здоровья таких детей с исходным соматическим и репродуктивным здоровьем родителей. При рассмотрении этих вопросов основное внимание исследователей концентрируется на сроках родоразрешения, низкой массе тела детей при рождении, необходимости проведения интенсивной терапии, а также частоте врождённых пороков развития [80, 103, 117, 182, 192]. Чаще указанные аспекты рассматриваются отдельно, а совокупной оценки состояния детей, учитывающей многие факторы, в том числе взаимосвязь с исходным здоровьем родителей, в большинстве исследований практически не представлена. В научной литературе мало исследований посвящено комплексной оценке влияния исходного уровня здоровья родителей, основных причин бесплодия, используемых методов ВРТ, течения ИБ на основные параметры здоровья новорождённых и детей первого года жизни. Не менее важным является то, что в представленной работе данное влияние исследовано в условиях одного медицинского учреждения в течение длительного проспективного наблюдения.

Наряду с этим в исследованиях, посвященных оценке состояния здоровья детей, рождённых от ИБ, также существует определенный дисбаланс: основное внимание уделяется категории детей, которые остаются в поле зрения врачей на длительный период, в частности, родившихся недоношенными, с врожденными аномалиями развития и соматической патологией, а также

с отклонениями в дальнейшем развитии. В отдаленной перспективе большинство исследований жизни данной категории детей посвящено изучению социально значимых аспектов здоровья, таких как нейрокогнитивное развитие, распространенность аутизма [87, 128], хромосомная патология и импритинговые расстройства [57, 85, 101, 118, 146], онкологические заболевания [66, 74, 127, 153], аномалии развития [144, 167, 182]. В связи с этим научной информации о состоянии здоровья детей, которые на момент рождения были признаны «практически здоровыми», существенно меньше, а выводы о состоянии здоровья детей, рождённых от ИБ, которые были получены на более активно изучаемых группах, экстраполируются на всю категорию детей, рождённых от ИБ [22].

Несмотря на существенное улучшение перинатальных исходов за последние 20 лет, которое было достигнуто совершенствованием методов ВРТ, прогнозы отечественных педиатров в отношении здоровья детей, рождённых от ИБ, остаются не столь оптимистичными, учитывая медико-социальные и этические аспекты [22]. Сложившееся на ранних этапах внедрения и развития ВРТ в медицинском сообществе мнение о том, что дети от ИБ в большинстве случаев рождаются в тяжелом состоянии и отличаются по состоянию здоровья от детей, зачатых естественным путем, до сих пор поддерживается [3, 10, 11, 20, 22, 25, 35]. Систематизированных исследований, посвященных оценке состояния детей, рождённых с помощью ВРТ в России недостаточно для получения объективной информации. Часть из них выполнена на начальном этапе внедрения и развития ВРТ, когда большинство детей действительно рождались недоношенными и от многоплодных беременностей [2, 3]. Ряд современных исследований и при одноплодной ИБ также констатируют более низкие показатели соматического здоровья у детей после ВРТ по сравнению с детьми от СБ [10, 25, 29, 45].

Одним из ведущих неблагоприятных факторов, влияющих на состояние здоровья новорождённых при ИБ, в большинстве исследований признается многоплодие [9, 21, 35, 108, 129, 136, 143]. Поэтому в современных репродуктивных технологиях отдается предпочтение методикам, позволяющим получить одноплодную беременность, что существенно снижает риск осложнений

как для женщины, её вынашивающей, так и для здоровья детей [60, 82, 140, 146, 148]. Большинство зарубежных исследований подтверждает, что при одноплодной ИБ состояние здоровья детей мало отличается по основным параметрам при сравнении с популяцией детей, зачатых естественным путем [61, 92, 148], но даже в этом случае выше риск преждевременного рождения [67, 167].

Таким образом, изучение состояния здоровья детей, анализ собственных результатов многочисленных центров ВРТ с целью выявления особенностей, служащих обоснованием для персонифицированного подхода при ведении ИБ и родов, а также диспансеризации детей, рождённых при использовании ВРТ, является актуальной задачей в нашей стране [22, 61, 105, 183].

Указанное выше послужило основанием для проведения данного исследования, а также определило его цель и задачи.

Цель исследования

Определить особенности течения беременности, родов и развития детей на первом году жизни при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ).

Задачи исследования

1. Выявить и оценить влияние соматического, репродуктивного здоровья родителей, репродуктивных технологий на течение беременности и состояние внутриутробного плода в ante- и интранатальном периодах.

2. Определить особенности течения индуцированной одноплодной беременности методы родоразрешения при применении различных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ) с учётом дополнительных факторов риска, ухудшающих перинатальные исходы.

3. Провести сравнительный анализ основных показателей состояния здоровья детей, рождённых в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ), для определения программы диспансерного наблюдения на первом году жизни.

4. Составить реестр детей от одноплодной индуцированной с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ) беременности.

Научная новизна

Впервые в условиях одного центра рассмотрены результаты лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, завершившиеся рождением детей, и динамического наблюдения за детьми в течение первого года жизни. Установлено, что основные показатели состояния здоровья детей от одноплодной индуцированной беременности сопоставимы с параметрами здоровья детей, рождёнными при одноплодной спонтанной беременности (СБ) без отягощённого репродуктивного анамнеза родителей.

Показано, что часть соматической патологии (артериальная гипертензия, анемия, венозная недостаточность) ассоциированы с более зрелым возрастом матери; но при этом выявлено отсутствие значимого влияния возраста женщины, вынашивающей беременность, на угрозу преждевременного прерывания беременности ($OR = 1,013$, $CI = (0,977; 1,050)$).

Выявлено, что риск прерывания беременности в I и II триместрах не зависит от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий; в III триместре угроза прерывания беременности в группе ИКСИ значительно ниже по сравнению со спонтанной беременностью ($OR = 0,294$, $CI = (0,117; 0,740)$), а в группе ЭКО – сопоставима со спонтанной беременностью ($OR = 0,932$, $CI = (0,433; 2,002)$).

Впервые выявлено, что наличие мужского фактора бесплодия в анамнезе родителей ассоциировано с более низкими адаптационными возможностями плода, в 3 раза повышая риск развития дистресс-синдрома плода ($OR = 3,055$, $CI = (1,143; 8,166)$).

Показано, что особенностью детей, рождённых в парах с использованием метода ИКСИ, является более частая заболеваемость острыми респираторными

заболеваниями (в том числе повторными) в течение первого года жизни ($p = 0,033$).

Практическая значимость работы

Медицинское сопровождение пар с бесплодием необходимо проводить в условиях специализированных центров, имеющих достаточный опыт не только диагностики и лечения бесплодия, но и ведения индуцированной беременности, родоразрешения и наблюдения за детьми, рождёнными при применении ВРТ.

В парах при использовании метода ИКСИ, в предгравидарной подготовке необходимо большее внимание уделять коррекции психоэмоциональных нарушений партнеров.

В программах ВРТ, осложнившихся СГЯ, следует рассматривать возможность удлинения программы с переносом размороженных эмбрионов, поскольку при переносе «свежих» эмбрионов это осложнение увеличивает риск прерывания беременности как в I триместре ($OR = 5,507$, $CI = (1,355; 22,384)$), так и в III триместре ($OR = 3,079$, $CI = (1,474; 6,43)$).

При ведении беременности следует учитывать дополнительные факторы, повышающие риск преждевременного прерывания беременности в III триместре: самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе (в 2,5 раза); наличие СГЯ (в 3 раза); вирусные гепатиты В и С (в 3,7 раз); обнаружение CMV методом ПЦР во время беременности (в 6 раз); наличие кардиомиопатии у матери (в 8 раз).

У женщин при ведении беременности, наступившей в результате ИКСИ, в антенатальном периоде необходимо особое внимание уделять профилактике плацентарных нарушений.

При ведении родов у женщин с имеющимся мужским фактором бесплодия в анамнезе, вне зависимости от использованного метода ВРТ, рекомендуется уделять особое внимание профилактике дистресс-синдрома плода. Учитывая более низкую толерантность плода к родам, целесообразно расширение показаний для оперативного родоразрешения при отклонениях от физиологического течения родов.

Неонатологам и врачам педиатрам при ведении детей следует учитывать, что преходящие нарушения адаптации новорождённых в виде синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости чаще встречаются у детей группы ИКСИ.

В практике врача педиатра при составлении плана профилактических мероприятий у детей, рождённых при применении метода ИКСИ, необходимо учитывать более высокий уровень заболеваемости острыми респираторными заболеваниями в течение первого года жизни у детей этой группы.

Составлен единый реестр всех детей от одноплодной ИБ, рождённых в условиях специализированного центра в период с 2006 по 2017 год, и создана база данных (включающая 165 признаков), которая может служить основой для создания единого, более полного, реестра таких детей и использоваться в дальнейших исследованиях (получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Бесплодие родителей и новорожденные от индуцированной беременности» № 2018620839, дата государственной регистрации в Реестре баз данных 09.06.2018), включающая полную информацию об этиологии бесплодия родителей, методах его преодоления, эмбриологических составляющих методов ВРТ, показателях соматического и гинекологического анамнеза матери, течении ИБ и основных характеристиках раннего неонатального периода у детей от ИБ.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование проведено на кафедрах акушерства и гинекологии (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор И. О. Маринкин) и педиатрии (зав. кафедрой – д-р мед. наук, профессор М. К. Соболева) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Клиническая база: АО Медицинский центр «АВИЦЕННА» (генеральный директор д-р мед. наук Б. И. Айзикович, г. Новосибирск).

Данные работы представлены в соответствии с международными стандартами к методологии проведенного исследования и методов анализа

полученной информации. Клиническое исследование проведено в группах детей, рождённых в период с 2006 по 2017 гг. на базе АО Медицинский центр «АВИЦЕННА» (генеральный директор Б. И. Айзикович).

На первом этапе все новорождённые дети, включенные в исследование ($n = 619$), были разделены на две группы: в основную группу включены все дети от одноплодной индуцированной беременности (ИБ), рождённые за этот период ($n = 409$). В группу сопоставления включены дети ($n = 210$), рождённые от одноплодной спонтанной беременности (СБ), в парах без бесплодия в анамнезе, где гравидность и паритет были равны.

На втором этапе были рассмотрены особенности течения беременности, родов и раннего неонатального периода при ИБ, в зависимости от использованного метода ВРТ (ЭКО, ИКСИ).

Третий этап включал в себя анализ основных показателей здоровья и структуру заболеваемости детей (от спонтанной и индуцированной, в зависимости от использованного метода ВРТ, беременности) в течение первого года жизни, оставшихся на амбулаторном наблюдении в педиатрическом отделении АО Медицинский центр «АВИЦЕННА» ($n = 112$). На данном этапе из исследования были исключены дети, рождённые в программе переноса эмбриона пациентке-реципиенту.

Объект исследования – дети, рожденные в условиях АО Медицинского центра «АВИЦЕННА» (г. Новосибирск) в период с 2006 по 2017 год, и их родители. Предмет исследования – анамнестические, клинические, лабораторные данные детей и их родителей. Исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России (протокол № 39 от 29.12.2011).

Положения, выносимые на защиту:

1. Факторы, связанные с репродуктивным здоровьем родителей, проведением вспомогательных репродуктивных технологий и исходным соматическим здоровьем женщины, вынашивающей индуцированную

беременность, оказывают наибольшее влияние на течение беременности в первом триместре, снижая свою значимость к родам.

2. Наличие мужского фактора бесплодия связано с более низкими адаптационными возможностями плода в интранатальном периоде и детей в течение первого года жизни.

3. Основные показатели здоровья детей от одноплодной беременности, рождённых в программах вспомогательных репродуктивных технологий, к 12 месяцам жизни не отличаются от показателей здоровья детей, рождённых от спонтанно наступившей беременности, при условии динамического наблюдения в одном специализированном центре.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений (общее количество наблюдений – 619 детей и их родителей; общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 1 857 человек), методами исследования (использовалась комплексная оценка состояния здоровья родителей, включающая 96 показателей, и детей в возрасте от рождения до года, включающая 150 признаков). Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, представлены в таблицах и рисунках. Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа (пакет статистических программ «Excel» (версия 7.0 Microsoft Office), «Statistica» (версия 7.0, «StatSoft», США, программного обеспечения R версия 4.2.1).

Апробация работы

Материалы данного исследования доложены и обсуждены на: международных научно-практических конференциях «От эмбриона к человеку» (Новосибирск, 2010, 2012, 2013); 12-й международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (Краснодар, 2012); конгрессе

Израиля и стран СНГ по репродуктивной медицине (Тель-Авив, Израиль, 2013); Европейском Конгрессе по педиатрии (Лион, Франция, 2013); 7-м Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2014); 6-м Международном конгрессе «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ – настоящее и будущее» (Алматы, Республика Казахстан, 2014).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемной комиссии «Охрана здоровья женщины» и проблемной комиссии «Охрана здоровья детей и подростков» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2023).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по темам: «Совершенствование патогенетически обоснованной системы профилактики, терапии заболеваний и реабилитации детей и подростков Сибирского региона», номер государственной регистрации 121061800116-1 и «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования пролиферативных и атрофических процессов в органах женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», номер государственной регистрации 121061700026-4.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику акушерского и неонатологического отделений АО Медицинский центр «АВИЦЕННА» (г. Новосибирск); учебный процесс при подготовке на сертификационных циклах обучения врачей акушеров-гинекологов по темам: «Аntenатальная охрана здоровья плода и перинатальная патология», «Бесплодие» и студентов ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по темам: «Введение в предмет «педиатрия», «Новорожденный ребёнок», «Особенности роста и развития детей», «Бесплодие».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 15 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 8 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах категории K1 и 4 статьи в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав с описанием обследованных пациентов и методов исследования, результатов собственных наблюдений и исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстрированного материала. Список литературы представлен 194 источниками, из которых 47 – в отечественных и 147 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 54 таблиц и 14 рисунков.

Личный вклад автора

Автором сформирована рабочая гипотеза, проведена обработка литературных данных отечественных и иностранных источников по теме диссертации, анализ первичной медицинской документации, статистическая обработка полученных результатов, их научный анализ, систематизация и обобщение. На основе анализа полученных данных сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации, подготовлены научные публикации по теме диссертации.

ГЛАВА 1 РОЛЬ ФАКТОРОВ СОМАТИЧЕСКОГО, РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ РОДИТЕЛЕЙ, МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ОТ ИНДУЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Вспомогательные репродуктивные технологии, как один из способов преодоления нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин в бесплодном браке, особенности течения индуцированной беременности, их влияние на перинатальные исходы

Проблема получения здорового потомства при бесплодии родителей, в настоящее время приобретает все большую актуальность и социальную значимость, поскольку в большинстве развитых стран, в среднем около 17,5 % супружеских пар детородного возраста считаются бесплодными [129, 173, 188]. Распространённость бесплодия в России составляет от 17,2 % до 24 % в разных регионах [16]. Общее число бесплодных пар в мире насчитывает около 48,5 млн, из них 19,2 млн испытывают затруднения с рождением первенца [54, 100]. Часто впервые за медицинской помощью пары обращаются в зрелом репродуктивном возрасте, что определяет необходимость решения проблемы бесплодия в короткие сроки и максимально эффективно, что создаёт условия для развития репродуктивной медицины [94, 105, 151, 171].

Методы ВРТ дополнили существующие ранее методы лечения бесплодия (хирургические и консервативные – использование препаратов индукции овуляции, внутриматочная инсеминация спермой мужа или донора), и в настоящее время активно развиваются [42]. На сегодняшний день ВРТ включают в себя следующие методики: экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), инъекцию сперматозоида в цитоплазму ооцита – ИКСИ (от англ. ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection), перенос гамет и эмбрионов (ПЭ) в маточную трубу, донорство ооцитов и спермы, криоконсервацию гамет, эмбрионов, и тканей

яичника (в программах онкофертильности), рассечение оболочки эмбриона (хэтчинг), перенос эмбрионов в полость матки пациентке-реципиенту (программа «Суррогатное материнство»), предимплантационную генетическую диагностику наследственных болезней [42, 54].

Появление метода ИКСИ, а также развитие микрохирургических техник получения сперматозоидов из яичка, позволяет мужчинам иметь генетически родного ребенка, при ранее непреодолимых формах мужского бесплодия [120, 184, 189]. Использование донорских ооцитов и сперматозоидов реализует репродуктивные функции у мужчин и женщин с отсутствием или функциональной неполноценностью собственных половых клеток. Методы криоконсервации гамет и эмбрионов человека позволяют снизить гормональную нагрузку на женщин при предыдущих неудачных попытках ЭКО и ПЭ, планировании повторной беременности, в программах сохранения онкофертильности [42, 43, 131]. Активно развивающаяся предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) врождённых и наследственных заболеваний позволяет обнаружить патологию до момента переноса эмбрионов и избавить женщину от необходимости прерывания беременности и рождения больного ребёнка [151, 185].

Основным показателем эффективности лечения бесплодия в настоящее время ESHRE рекомендует считать частоту наступления беременности (ЧНБ): соотношение числа полученных беременностей к количеству пункций либо переносов эмбриона [54, 94]. По данным отчета РАРЧ за 2019 год в российских центрах ЧНБ на пункцию составило 33,3 %, на перенос эмбриона – 38,5 % [33]. Однако такая оценка далеко не всегда отражает конечный результат проведенной терапии бесплодия: нередко наступившая беременность может прерваться или остановиться в развитии. Поэтому в последние годы при оценке эффективности ВРТ учитывались показатели репродуктивных потерь, перинатальной смертности, число недоношенных новорождённых и детей с низкой массой тела при рождении, распространенность пороков развития у данной категории пациентов. Но единственно целесообразным и обоснованным критерием, оценивающим

эффективность лечения бесплодия, может быть рождение полноценного потомства [26, 162].

Одним из основных неблагоприятных факторов, ухудшающих перинатальные исходы, в программах ВРТ является многоплодие (МБ), частота которого в последние годы уменьшилась, но сохраняет свою актуальность [21, 27, 60, 108, 136, 146]. Ятрогенное многоплодие считается основной проблемой при лечении бесплодия с помощью ВРТ, и его отрицательное влияние на здоровье детей признается большинством исследователей [2, 9, 44, 49, 58, 94, 108, 136, 144, 146]. Часть исследователей отмечают увеличение в разы негативных перинатальных исходов, как для женщин, так и для детей при МБ [3, 21, 35, 73, 144, 155], поэтому в практику активно внедряются методы, способные снизить риск наступления многоплодия в программах ВРТ.

По данным отчета ESHRE, на 2017 год сохраняется рост количества циклов ЭКО – 915 777 циклов (по данным 1 333 клиник из 34 стран), при этом показатель многоплодия, являющийся одним из основных в прогнозировании здоровья потомства, снижается: 14,9 % двоен (в 2007 году 22,3 %) и 0,3 % троен при переносе свежих и 11,9 % и 0,2 % при переносе криоконсервированных эмбрионов соответственно [55, 94]. Данные тенденции прослеживаются и в России: так по данным отчета РАРЧ за 2020 год доля многоплодных родов в свежих циклах составляла 10,8 % случаев для двоен и 0,2% для троен, а для переноса размороженных эмбрионов – 10% и 0,1% соответственно [33]. В 2007 году эти показатели составили 24,6/15,4 % и 1,5 % соответственно [32]. Несмотря на то, что многоплодие в случаях ИБ является прямым, и до сих пор недостаточно контролируемым следствием самой технологии ВРТ, эти тенденции являются обнадеживающими в плане прогноза для здоровья женщин и детей.

В настоящее время перенос эмбрионов ограничен 2-3, активно обсуждаются вопросы переноса одного эмбриона (ESET – elective single embryo transfer). ESET снижает частоту наступления МБ и экономические затраты на живорождение, но эффективность данных программ находится в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний матери [60, 82, 146, 148, 186]. В то же время,

использование ESET не может полностью исключить наступление МБ, поскольку расщепление зиготы может произойти уже после переноса в полость матки [75]. В России с 2020 года допускается перенос не более 2 эмбрионов в полость матки [39], но и ранее практика уменьшения числа переносимых эмбрионов при ВРТ активно применялась. Перенос более двух эмбрионов по данным отчета РАРЧ использовался по индивидуальным показаниям у женщин старшей возрастной группы для повышения эффективности ВРТ, и в динамике значительно снизился: 22,9 % в 2007, 0,2 % в 2020 году [33]. Сочетание переноса одного качественного эмбриона и ПГД повышает эффективность ВРТ [151, 161].

Одним из вариантов повышения эффективности ВРТ за счет улучшения имплантации может быть перенос эмбриона на стадии бластоцисты. Поскольку эмбрионы, попадая в полость матки, находятся в более естественной среде (по сравнению с эмбрионами, перенесенными на 3-й день культивирования), а также содержат меньше хромосомных аномалий, что может объяснить их большую способность к имплантации [78, 93, 117, 152, 166]. Полностью же исключить хромосомные аномалии без ПГД невозможно. В настоящее время перинатальные исходы при переносе эмбрионов на стадии бластоцисты продолжают исследоваться. Данные последних лет ставят под сомнение безопасность переноса эмбриона на стадии бластоцисты, поскольку это повышает частоту монозиготных двоен и преждевременных родов, а также уменьшает количество эмбрионов для возможного криопереноса [84, 117, 137, 142, 163].

Большинство исследований, посвященных перинатальным исходам при переносе свежих эмбрионов по сравнению с размороженными (РЭ), отдают предпочтение последним [103, 122, 150, 187]. В циклах с переносом РЭ нет достоверных отличий в эффективности, частоте акушерских осложнений, рождении недоношенных детей по сравнению с переносом свежих эмбрионов. Показано, что масса тела детей при рождении даже несколько выше в циклах после замораживания/оттаивания эмбрионов [122, 150].

Использование донорской спермы имеет более длительную историю при решении проблем с мужскими формами бесплодия в программах ВРТ [149].

Эффективность программ ВРТ с использованием донорских ооцитов повышается у женщин старшей возрастной группы [150, 161], но, тем не менее, может увеличить риск развития акушерских осложнений, особенно преэклампсии и артериальной гипертензии [125, 134, 141, 153]. Возраст матери может быть независимым фактором при развитии осложнений беременности [64, 68, 88, 111, 115, 116, 123, 165] и оперативного родоразрешения [129, 131].

Зависимость перинатальных исходов и здоровья детей от вида бесплодия родителей изучена недостаточно. В основном, авторы описывают распространенность бесплодия, эффективность собственно программ ВРТ в плане наступления беременности, наличия осложнений её течения [26, 46, 72, 104]. Перинатальные исходы у женщин с бесплодием, у которых не применялись методы ВРТ, занимают промежуточную позицию между СБ и ИБ [72, 104]. При исследовании методов лечения бесплодия (с помощью методов ВРТ и без них), многие авторы отмечают, что бесплодие может быть независимым фактором, влияющим на перинатальные исходы [9, 72, 89, 113, 124, 129, 146].

Исходы при решении проблем мужского бесплодия, обсуждаются в исследованиях, посвященных различию методов ВРТ – ЭКО и ИКСИ. Показано, что ухудшение репродуктивного потенциала у мужчин с возрастом, оказывает меньшее влияние на перинатальные исходы, особенно при условии оплодотворения ооцита женщины молодого возраста [107, 178, 181], в то время как у женщин с возрастом морфология яйцеклеток значительно ухудшается [91]. Большая часть исследований связывает использование метода ИКСИ с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов (преждевременные роды, малый вес при рождении и перинатальная смертность), в том числе при одноплодной беременности [59, 167, 194]. Существует и противоположное мнение: об отсутствии влияния тяжести мужского бесплодия и использования метода ИКСИ на перинатальные исходы [90, 159, 184].

Любая ИБ относится к группе высокого риска по перинатальным потерям, не только за счет исходно низкого репродуктивного здоровья супругов в бесплодном браке [9, 26, 124, 145, 146, 156], зрелого репродуктивного возраста

[64, 111, 116, 123] и более частого выявления серьезной соматической, в том числе и эндокринной патологии. Имеют значение и социально-экономические факторы: условия жизни, наличие/отсутствие вредных привычек [70, 98, 170]. Длительность бесплодия, имеющийся негативный репродуктивный опыт и связанные с этим фактором психоэмоциональные особенности женщин, также могут оказывать влияние на исходы ИБ [121, 147, 174]. Все это определяет комплексный подход и подготовку пары не только к наступлению, но и дальнейшему тщательному ведению беременности на всех этапах, с коррекцией возникающих нарушений [59, 89, 146, 194].

Течение ИБ сопряжено с рядом осложнений, частота которых достоверно выше в группе женщин с МБ, что также сказывается на перинатальных исходах [9, 47, 49, 108, 146]. Угроза самопроизвольного прерывания беременности (УСВ) характерна для большинства женщин, особенно в I триместре, и может быть связана с влиянием патологии, на фоне которой развивалось бесплодие [26, 129, 169], с патологией эндометрия, системы гемостаза [30, 53, 135], иметь в основе иммунологические причины [8, 36]. При ИБ отмечается высокий риск развития преэклампсии и плацентарной недостаточности, среди проявлений которой наиболее частыми являются гипотрофия плода и маловодие [5, 28, 47].

Наибольшее внимание, по мнению большинства авторов, уделяется ожирению и индексу массы тела, в плане прогнозов не только для развития акушерских осложнений после ВРТ, но и здоровья детей [77, 110, 129, 146, 169]. Увеличивается частота развития гестационного сахарного диабета у женщин с бесплодием в анамнезе, вне зависимости от метода его преодоления, что предопределяет особенности ведения ИБ [14, 34, 52, 68, 165]. Развитие преэклампсии чаще встречается у женщин с ИБ, что увеличивает риск рождения недоношенных детей [115, 140]. Это связывают с возрастом женщин [88, 123], донацией ооцитов [106, 141, 146, 153], переносом 2 и более эмбрионов [140]. Во всех проведенных исследованиях отмечается повышение количества преждевременных и оперативных родов, большая частота низкой массы при

рождении во всех группах, как следствие – более длительное пребывание детей в отделении интенсивной терапии [26, 28, 35, 49, 73, 92, 108, 129, 146, 167, 175].

1.2 Состояние здоровья детей от индуцированной беременности

Активно развивающиеся в последние десятилетия методы ВРТ с одной стороны существенно повышают шансы родителей в бесплодном браке иметь детей, но в то же время вызывают обеспокоенность педиатров в отношении здоровья детей, рождённых от ИБ [22, 50, 51, 103, 180]. Исследования влияния тех или иных методик, а также исходного репродуктивного и соматического здоровья родителей, социальных факторов, на здоровье детей, рождённых в результате ВРТ, изучается постоянно. Полученные с течением времени результаты, безусловно, различаются: на ранних этапах развития ВРТ неблагоприятные прогнозы звучали значительно чаще [56, 73, 105, 114, 138]. В настоящее время накопленный опыт позволяет существенно уменьшить возможные неблагоприятные последствия для здоровья новорождённых, и на первый план выходят факторы, связанные с исходным здоровьем родителей, а не собственно с технологиями ВРТ, и медико-социальные проблемы [22, 89, 113, 146, 180]. Тем не менее, при изучении здоровья детей от ИБ, необходимо понимание возможного влияния технологий и методов ВРТ, и рассмотрение факторов, связанных со здоровьем родителей и их детей в совокупности [45, 146].

Основные вопросы, обсуждаемые при оценке здоровья детей, рождённых после лечения бесплодия родителей, с течением времени не меняются. Обсуждается вес детей при рождении – большинство исследований подтверждает меньший вес детей после ЭКО и лечения бесплодия без применения ВРТ не только при МБ, но и с учетом корректировки фактора многоплодия и недоношенности [10, 19, 44, 48, 58, 73, 92, 105, 146, 191]. Вес детей при рождении при переносе размороженных эмбрионов, и эмбрионов после ИКСИ, по данным ряда авторов – больше [150]. Часть исследований не находит отрицательного влияния в плане низкого веса при рождении, при корректировке

по возрасту матери и ИМТ [71, 180]. Многие авторы указывают, что не собственно технология, а родительские факторы, возраст, отягощенный соматический анамнез и бесплодие могут привести к низкому весу детей при рождении [44, 45, 79, 89, 105].

Распространенность врождённых пороков развития (ВПР) у детей от ИБ – один из основных вопросов. По данным ВОЗ частота ВПР в различных странах варьирует по разным данным от 2,7 % до 16,3 %. Ежегодно примерно у 1 из 33 новорождённых детей регистрируют ВПР, что приводит около 3,2 миллиона детей к различным формам инвалидности [6]. Средняя частота ВПР в Российской Федерации составляет 3–7 % [7]. По данным Федеральной службы государственной статистики в Новосибирской области за 2021 год частота впервые выявленных врождённых аномалий, деформаций и хромосомных нарушений составила 105,2 на 100 000 населения, это минимальный показатель за последние 5 лет [24]. Несмотря на активное внедрение системы пренатальной диагностики, истинная частота ВПР остается неясной [1].

Проблема ВПР у детей, рождённых с помощью методов ВРТ, еще более актуальна, поскольку по данным систематических обзоров и метаанализов, частота ВПР у детей от ИБ выше и составляет около 3–4 %, в то время как у детей, родившихся от СБ – 2–3 % [65, 66, 103 104, 182, 191]. В основном, авторы сходятся в незначительном, но все же сохраняющемся увеличении ВПР у детей от ИБ по сравнению с новорожденными от СБ [58, 104, 180]. Чаще выявляются ВПР у детей, рождённых от ИБ с использованием метода ИКСИ, по сравнению с ЭКО, а также при переносе свежих эмбрионов, по сравнению с размороженными [76, 79, 89, 103, 180]. Отмечается большая распространенность ВПР опорно-двигательного аппарата [182, 191] и мочеполовой системы [92, 191], в частности гипоспадий и крипторхизма, что отчасти может быть связано с большим удельным весом недоношенных детей в этой группе [44, 136].

Исследователи ожидали значительного увеличения числа ВПР у детей группы ИКСИ, обусловленного, как более серьезными причинами, приводящими к бесплодию у родителей этой группы, так и самой технологией (в том числе при

проведении TESA), но это не нашло подтверждения в последующих исследованиях [76, 79, 128]. В тоже время, ряд исследований отмечает более высокую распространенность ВПР (сердечно-сосудистой, мочеполовой, костно-мышечной систем) при использовании ИКСИ, что вызывает беспокойство педиатров, учитывая широкую распространённость данного метода [80, 83, 109, 130, 192].

Многие авторы показали несущественные отличия в плане распространенности ВПР у детей от ИБ, по сравнению с детьми от СБ, при коррективке по возрасту матери, соматической патологии, особенно ожирения в анамнезе у женщин с бесплодием [105, 110]. Часто наличие ВПР нельзя связать с какой-либо конкретной причиной, однако некоторые факторы риска могут играть определенную роль в их развитии. Для ВРТ специфическое значение может иметь не только собственно факт бесплодия в анамнезе, но и материнство, наступившее в зрелом возрасте, в связи с повышением риска хромосомных аномалий и большей распространенностью соматической и инфекционной патологии, влияющей на развитие плода [45, 91, 182].

Согласно приказу Минздрава РФ от 10.09.1998 № 268 «О мониторинге врожденных пороков развития у детей», к ВПР, подлежащим обязательному мониторингованию относятся наиболее тяжёлые врождённые аномалии развития [38]. В тоже время МКБ 10 в разделе «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» содержит 87 нозологий и более 800 их разновидностей. Основным критерием для практики, является степень влияния ВПР на функционирование органа и качество жизни пациента.

Большинство авторов не находят отклонений нервно-психического развития у детей от ИБ [96, 139, 177]. Оно зависит от социального статуса родителей, и, если и встречаются определенные отклонения в раннем возрасте, то они нивелируются с возрастом [69, 183]. Методы ВРТ не оказывают серьезного влияния на интеллектуальное развитие детей, имеет значение масса тела при рождении, гестационный возраст, социально-экономический статус и уровень

образования родителей [51, 69]. Возраст отца может оказывать неблагоприятное влияние на нервно-психическое развитие потомства [132].

Данные о распространенности аутизма у детей ЭКО противоречивы и частично объясняются высоким процентом преждевременных родов и многоплодия у детей этой группы [176, 190]. Показано, что при корректировке данных с учетом возраста и уровня образования матери, курения, массы при рождении и фактора многоплодия повышенный риск развития аутизма у детей от ИБ отсутствует [86, 87]. Проведённый мета-анализ современных данных регистрирует большую частоту аутизма в группе детей, рождённых при ВРТ, но требуется более полноценное исследование для их подтверждения [62]. Увеличение количества детей с детским церебральным параличом в большинстве случаев связывают с преждевременным родоразрешением [124]. Данные о неврологических исходах у детей после ИКСИ не изменились с течением времени, и подтверждают отсутствие различий в сравнении с детьми, рожденными от СБ [102, 128, 133].

Обсуждаются также вопросы хромосомной патологии и импринтинговых расстройств [101, 124]. Редкая встечаемость импринтинговых расстройств требует дальнейшего изучения вопроса [118, 146]. Существует мнение, что повышение их числа в группе детей от ИБ может быть связано с повышением шанса на получение аномальных гамет, особенно при увеличении возраста родителей [91, 101, 105, 112]. Вероятность возникновения хромосомной патологии у детей, особенно при наличии у отцов тяжелых форм олиго- или азооспермии, может быть уменьшена за счет генетического консультирования и ПГД перед проведением ИКСИ [146, 157].

Развитие ПГД позволяет исключить серьезные генетические аномалии до момента переноса эмбрионов. При внедрении в практику ПГД обсуждались вопросы ухудшения перинатальных исходов после ПГД, но данные, полученные после анализа 88 000 циклов в 2017 году, не выявили повышения числа преждевременных родов и низкого веса при рождении [158], при этом сама

методика биопсии blastomeres или трофобласта не влияет на развитие и здоровье детей, но затрагивает этические-правовые аспекты [22, 102, 158].

Если рассматривать общую соматическую заболеваемость, то, безусловно, большая часть детей от ИБ требует повышенного врачебного внимания. Большинство авторов отмечают не только увеличение длительности пребывания в отделениях интенсивной терапии в неонатальном периоде, но и повышение обращаемости за медицинской помощью в более старшем возрасте. Отчасти, это объясняется беспокойством родителей здоровьем своих детей, полученных после серьезного лечения бесплодия, но также и врачи более насторожены в отношении здоровья и развития таких детей [71, 114, 146, 180, 191]. В большинстве исследований соматическая заболеваемость среди детей от ИБ и СБ существенно не различается [71, 76, 102, 109, 191]. Отмечают незначительное увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и диабета среди детей от ИБ, однако авторы оговаривают необходимость дальнейшего изучения данных тенденций [71].

Обсуждение предрасположенности к онкологическим заболеваниям (ОЗ) также не дает однозначных ответов. Данные, полученные за 15 лет наблюдений детей после ВРТ в Дании, выявили повышение риска ОЗ у детей, рожденных только после переноса размороженных эмбрионов [63], в то же время данные Нидерландского онкологического регистра с 1989 по 2016 год, свидетельствуют о сопоставимой заболеваемости раком детей, рожденных с помощью ВРТ и от СБ [164]. Более ранние исследования регистрировали повышенный риск ОЗ у всех детей, рожденных от ИБ, особенно лейкозов и ретинобластом, не исключая влияние исходно низкого репродуктивного здоровья родителей в большей степени, чем самих методов ВРТ [66, 99]. Данные онкологического регистра Швеции отмечают повышенный онкологический риск у детей, рожденных в период 1982–2005 гг., учитывая фактор недоношенности и асфиксии при рождении [74].

Исследований, посвященных оценке перинатального риска и состоянию здоровья детей после ВРТ достаточно много, но в большинстве случаев

оценивается влияние отдельных факторов – метода лечения бесплодия, многоплодия, вида переноса эмбрионов, возраста, профессии родителей и других. При оценке исходов ВРТ, применительно к здоровью новорождённых, в большинстве исследований используются следующие параметры: срок гестации при рождении, масса тела, её несоответствие гестационному сроку, оценка по шкале Apgar, общее состояние ребенка при рождении, наличие ВПР и длительность пребывания в стационаре (и/или отделении реанимации). Работ, рассматривающих состояние здоровья новорождённых в комплексе, с оценкой влияния многих факторов, в том числе не связанных с ВРТ не много [45, 71]. При этом данных о доношенных новорождённых ещё меньше. Ведение в ряде стран единого регистра по результатам ВРТ не решает проблему оценки здоровья детей, поскольку он содержит минимальную информацию о детях на момент рождения. На педиатрическом этапе часть информации также может теряться, поскольку часто родители скрывают факт индуцирования беременности.

Учитывая общую отрицательную тенденцию состояния репродуктивного здоровья населения, активное внедрение ВРТ, в настоящее время преобладают негативные оценки в плане прогнозирования здоровья таких детей, поскольку женщины этой категории относятся к группе крайне высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов [51, 103, 180]. Поэтому, накопление данных о детях, рождённых при использовании ВРТ, но не попавших в группу детей, потребовавших более пристального наблюдения врачей, обосновано и поможет созданию более объективной картины о перинатальных исходах при лечении бесплодия родителей.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Для выполнения поставленных задач, проведено исследование состояния здоровья у 619 новорождённых детей, рождённых от одноплодной беременности. Основные группы составили 409 детей от ИБ, 210 детей, рождённых от СБ, включены в группу сопоставления (Рисунок 2.1).

Дети от ИБ были рождены при беременностях, достигнутых разными методами ВРТ, в зависимости от вида бесплодия в анамнезе родителей, и составили две основные группы:

I группа – 205 детей, рождённых от матерей, у которых беременность была достигнута с помощью метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

II группа – 204 ребенка, рождённых от беременности, наступившей с помощью метода ЭКО + ИКСИ (инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита, далее ИКСИ).

В группу сопоставления включены 210 новорождённых детей от СБ, без бесплодия в анамнезе родителей, где гравидность и паритет были равны. Все дети рождены в условиях родильного отделения Медицинского центра «АВИЦЕННА» (г. Новосибирск) в период с января 2006 по январь 2017 год. В исследование включены все дети, рожденные от индуцированной одноплодной беременности за исследуемый период. Критерии включения в основные группы: ребёнок от одноплодной ИБ, рождённый в указанный период. Критерии исключения: дети от многоплодной ИБ и от одноплодной СБ, наступившей после лечения бесплодия родителей без использования ВРТ.

Часть обследованных в периоде новорожденности детей ($n = 112$), после выписки из родильного дома в течение первого года жизни продолжили наблюдаться в педиатрическом отделении МЦ «АВИЦЕННА», из них 80 детей от ИБ (30 – с применением метода ЭКО, 50 – ИКСИ), 32 ребенка – от СБ.

Случаи эффективного лечения бесплодия с использованием ВРТ, и течение беременности у женщин без бесплодия в анамнезе, изучались в парах преимущественно жителей мегаполиса, без дефицита питания и в относительно однородной социальной группе. В большинстве случаев лечение бесплодия, ведение беременности и в 100 % случаев роды проходили в условиях одного центра. Это позволило наиболее полно и единообразно оценивать большинство факторов, которые могут влиять на перинатальные исходы и течение раннего неонатального периода. По данным родильного отделения МЦ «АВИЦЕННА», за период 2006–2017 гг. дети, рожденные от ИБ, составили 20,6 % от общего числа новорождённых детей. Данные о течении раннего неонатального периода получены путем анализа 619 историй развития новорождённого (форма № 097/у). Анализ 374 амбулаторных карт женщин, проводивших лечение бесплодия в условиях Медицинского центра «АВИЦЕННА», позволил ретроспективно оценить репродуктивный анамнез. Данные о течении беременности и родов получены при анализе 619 обменных карт беременной (форма № 113) и историй родов (форма № 96/у). Для изучения развития детей на первом году жизни ретроспективно оценена информация из 112 историй развития ребенка (форма № 112/у).

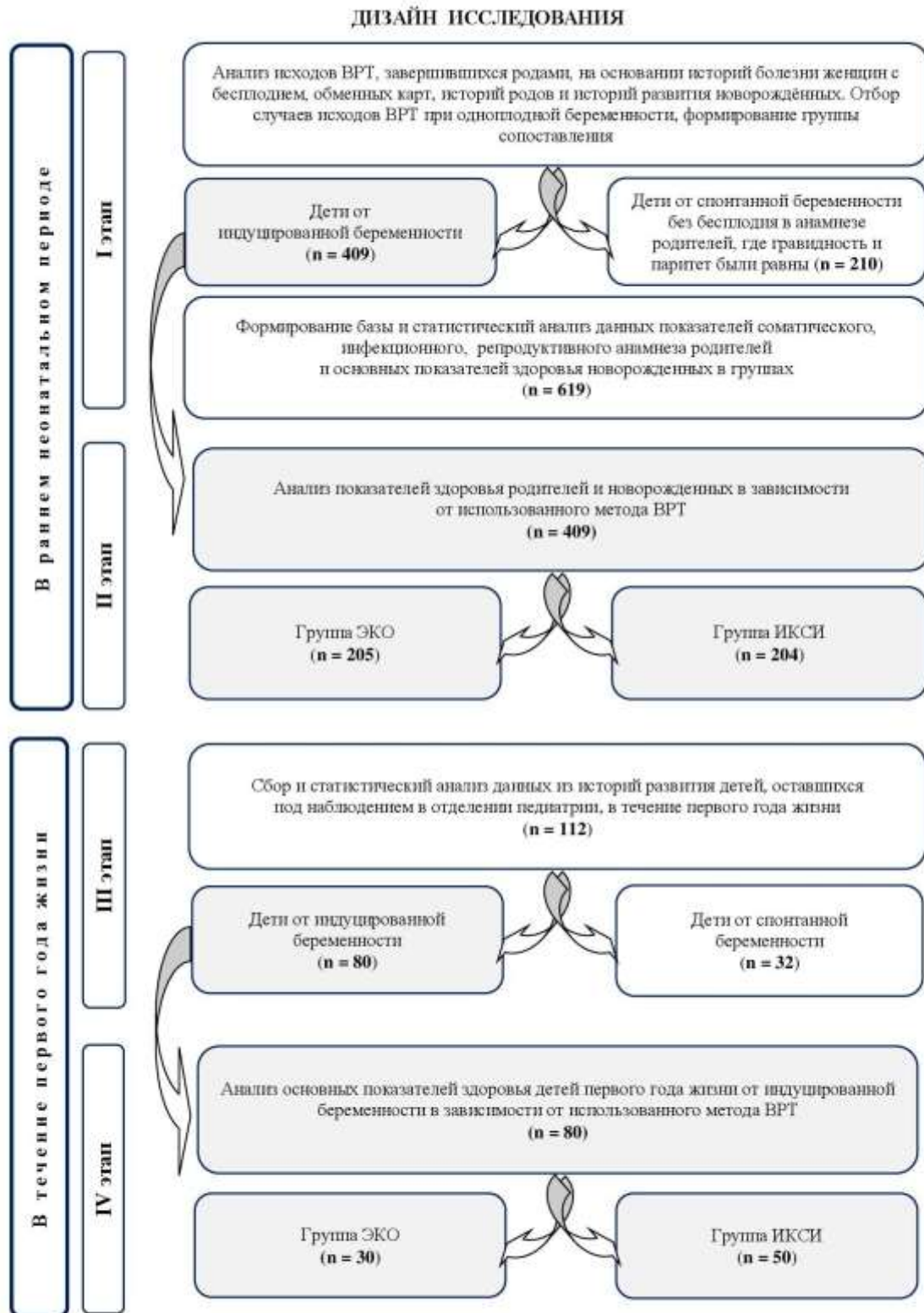


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования родителей

Для выявления основных причин, способных оказывать негативное влияние на перинатальные исходы и здоровье новорождённых от ИБ, при изучении анамнеза родителей исследуемых групп были изучены следующие параметры:

1) Возраст родителей (в случаях использования донорского материала в программах ВРТ производилась соответствующая корректировка с учетом возраста доноров, при оценке течения беременности учитывался возраст женщин, вынашивающих беременность).

2) Репродуктивный анамнез родителей: анамнез, этиология и длительность бесплодия, методы ВРТ, использование донорского материала, эмбриологические составляющие (перенос свежих эмбрионов, программы криоконсервации гамет и эмбрионов, день переноса и стадия развития эмбриона, использование вспомогательного хетчинга, порядковый номер программы).

3) Соматический анамнез матери (с выделением нозологий, влияющих на репродуктивную функцию и течение беременности): избыточная масса тела (с оценкой ИМТ женщин, вынашивающих беременность), артериальная гипертензия, заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузные заболевания щитовидной железы без нарушения функции, гипотиреоз, гипертиреоз, выявленные во время беременности); нарушения углеводного обмена (сахарный диабет I и II типа, гестационный сахарный диабет); инфекции мочевыводящих путей; анемия, хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов; патология гемостаза; заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей; доброкачественная дисплазия молочной железы.

4) Инфекционный анамнез женщин: этиология воспалительных заболеваний женских тазовых органов (с выделением бактериальных, вирусных и грибковых поражений, а также их ассоциаций); наличие/отсутствие в анамнезе других инфекций (туберкулез, сифилис, герпетическая инфекция, вирусные

гепатиты, обострения во время беременности токсоплазмоза и ЦМВ-инфекции); ОРВИ во время беременности, сроки их проявления.

5) Акушерско-гинекологический анамнез женщин (количество беременностей, родов, мед/абортов и самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе); хронические воспалительные заболевания женских тазовых органов; заболевания и состояния, осложняющие течение беременности: угроза самопроизвольного прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, плацентарные нарушения, преэклампсия, внутриутробная гипоксия плода, сроки и методы родоразрешения.

При исследовании состояния здоровья родителей, проведении программ ВРТ, применялись следующие лабораторные и инструментальные методы:

1) Ультразвуковая диагностика до 2010 года проводилась на аппарате «Voluson E6»; с 2010 года – «Voluson E8» (GE Healthcare).

2) ПЦР для выявления генетических маркеров ЦМВ, ВПГ 1-2, хламидиоза, микоплазмоза, уреаплазмоза, ВПЧ, трихомониаза (проводились на амплификаторе CFX96, производитель «Bio-Rad», США).

3) Эмбриологическая составляющая ВРТ осуществлялась с использованием оборудования: CO₂-инкубаторы «Sanyo MCO19» и «Binder CB150»; стереомикроскопы «Olympus SZX10» и «Nikon SMZ1500»; инвертированные микроскопы «Olympus IX51» и «Nikon Eclipse Ti»; микроманипуляторы «Research-Instruments Integra Ti» и «Eppendorf Transferrman»; криохранилища «Taylor-Wharton LS750» и «Taylor-Wharton LS3000».

2.3 Методы исследования детей

Основные критерии и показатели здоровья новорождённых:

1) Клинические методы обследования:

- срок гестации при рождении;
- общее состояние при рождении, оценка по шкале Apgar, наличие асфиксии и аспирации околоплодных вод, возможность полноценного

прикладывания ребенка к груди сразу после рождения, необходимость проведения реанимационных мероприятий в родильном зале и интенсивной терапии в первые дни жизни;

- морфофункциональное (физическое, морфологическое) развитие: массо-ростовые показатели, их соответствие гестационному возрасту и полу, наличие задержки внутриутробного развития плода, его вид (малый к сроку гестации, маловесный к сроку гестации); наличие врождённых пороков развития (ВПР) и малых аномалий развития (МАР);

- течение раннего неонатального периода: транзиторные состояния, вид вскармливания детей, наличие соматической патологии; необходимость проведения лечения с оценкой его интенсивности; длительность пребывания ребенка в условиях стационара и показатель «Take home baby».

2) Лабораторные методы обследования:

- уровень гликемии (1 сутки жизни);
- выраженность гипербилирубинемии и её соответствие возрастным физиологическим значениям (3 сутки жизни);
- уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов (3 сутки жизни).

Показатели состояния здоровья детей первого года жизни:

1) Клинические методы обследования:

- параметры физического развития, оценка гармоничности физического развития; психомоторное развитие, его соответствие возрасту;
- вид вскармливания и длительность грудного вскармливания;
- заболеваемость (с оценкой вида соматической патологии и наличия острых инфекционных заболеваний);
- возможность проведения вакцинопрофилактики (согласно национальному календарю профилактических прививок, соответствие декретированным срокам проведения профилактических прививок);
- комплексная оценка состояния здоровья детей в возрасте 12 месяцев.

Для выполнения данного исследования на каждого ребенка была заведена специально разработанная индивидуальная таблица, где были зарегистрированы все данные анамнеза родителей (репродуктивного, соматического, инфекционного), особенности лечения бесплодия (с указанием методов ВРТ, особенностей эмбриологического протокола, осложнениями ВРТ), течения настоящей беременности, клиническими и параклиническими данными.

Физическое развитие новорождённых детей оценивалось с помощью центильных таблиц соответствия массо-ростовых показателей сроку гестации и полу, составленных на основании измерения репрезентативной когорты детей [119]. Во всех случаях оценки физического развития детей область «средних величин» соответствовала показателям от 25 до 75 центиля. При оценке физического развития новорождённых исследовались масса и длина тела при рождении, соотношение массы к длине тела, окружность головы и груди.

Задержка внутриутробного роста и развития (ЗВУР) у новорождённых оценивалась на основании сопоставления параметров физического развития (массы и длины тела, соотношения массы и длины тела; окружности головы) при рождении с должествующими параметрами для гестационного возраста с помощью центильных таблиц соответствия массо-ростовых параметров полу и гестационному возрасту, при котором ребенок родился [119]. Диагностически значимым принимался уровень двух стандартных отклонений (или ниже 10 центиля) по сравнению с должествующими для гестационного возраста [6, 23]. Отклонение показателей массы тела ниже 10 центиля к гестационному сроку при рождении оценивалось как «маловесный к сроку гестации» (асимметричный или гипотрофический вариант ЗВУР), отставание массы и длины тела к сроку – как «малый к сроку гестации» (симметричный или гипопластический вариант ЗВУР). Степени задержки внутриутробного развития определялись следующим образом: снижение показателя по сравнению с должествующим гестационному сроку на уровень до двух стандартных отклонений – средней степени, более двух стандартных отклонений – тяжелая степень.

Физическое развитие детей первого года жизни оценивалось с помощью центильных таблиц динамики нарастания массы и роста, в соответствии с возрастом и полом [193]. Гармоничность физического развития и соответствие массо-ростовых показателей долженствующим параметрам, оценивалось с использованием центильных значений в соответствии с возрастом и полом. Рассчитывались Z-оценки (Z-score) длины, массы тела и ИМТ для данного возраста с использованием компьютерной программы WHO Anthro plus для персональных компьютеров, версия 3, 2009 г.: программное средство для оценки роста и развития детей во всем мире. Женева: ВОЗ, 2009 г. (<http://who.int/childgrowth/software/en/>). Если величина сигмальных отклонений по каждому признаку соответствовала одной сигме, физическое развитие оценивалось как гармоничное. При превышении показателей на одну сигму – дисгармоничное, при разнице в 2 сигмы и более физическое развитие расценивалось как резко дисгармоничное.

Белково-энергетическая недостаточность у детей в возрасте 12 месяцев оценивалась на основании отношения массы тела к долженствующей массе тела по росту и отношению роста к долженствующему росту по возрасту (Дж. Ватерлоу, 1992). Для расчета степени белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни использовались таблицы соответствия массы росту и возрасту ребенка в зависимости от пола. Основываясь на стандартах ВОЗ [193], определялись отклонения отношения массы тела к долженствующей массе тела по росту (при острой белково-энергетической недостаточности) и отношение роста к долженствующему росту по возрасту (при хронической белково-энергетической недостаточности). При острой белково-энергетической недостаточности выделяли следующие степени: легкая – 81–90 % (что соответствует P_{25-10} центилям), средней степени тяжести – 70–80 % (P_{10-3}), тяжелая – более 70 % (ниже P_3). При хронической белково-энергетической недостаточности: легкая степень соответствовала – 90–95 %; средняя степень тяжести – 85–90 %; тяжелая – более 85 %.

Психомоторное развитие детей первого года жизни оценивалось врачами-педиатрами, наблюдающими детей на первом году жизни, с периодичностью 1 раз в месяц. Дополнительные данные получены при осмотре невролога в декретированные сроки на первом году жизни (в 1 и 12 месяцев).

Параклинические методы включали: общий анализ крови (1-е и 3-и сутки жизни, в 1, 3 и 12 месяцев), исследование уровня глюкозы крови (в 1-е сутки жизни); определение уровня билирубина крови, с целью оценки уровня гипербилирубинемии в неонатальном периоде (на 2-е сутки жизни, на 4-5-е сутки жизни, в 1 месяц). В общем анализе крови определение гемоглобина и эритроцитов проводилось фотометрическим методом; гематокрита – методом центрифугирования в гематокритной трубке; тромбоцитов, лейкоцитов – методом подсчета в мазке крови. Исследование ОАК проводилось на приборе: «HEMOLUX-19» («Mindray Medical International Limited», КНР); «Advia 2120i» («Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», США) с 2010 года.

Уровень общего билирубина определялся при рождении (из пуповинной крови), при показателях, превышающих физиологические значения, а также при течении гемолитической болезни новорождённых биохимическим методом (Cobas INTEGRA 400» (производитель – «Roche Diagnostics GmbH», ФРГ); и «Architect i1000» (Производитель: «Abbott Laboratories»), в последующем – фотометрическим капиллярным методом на аппарате «Билимет-К» («Техномедика», Россия). Физиологическое течение желтухи новорождённых определялось следующими параметрами: появление желтухи после 24–36 часов после рождения с максимальным нарастанием к 3–4-м суткам жизни, угасание с конца первой недели жизни, разрешение в течение 2 недель жизни; концентрация общего билирубина в пуповинной крови менее 51 мкмоль/л; максимальная концентрация общего билирубина в периферической или венозной крови на 3-4-е сутки жизни – у доношенных новорождённых ≤ 256 мкмоль/л, у недоношенных новорождённых ≤ 171 мкмоль/л; общий уровень билирубина повышается за счет непрямой фракции; относительная доля прямой фракции билирубина менее 20 %; нормальные значения гемоглобина, эритроцитов

в периферическом анализе крови. Неонатальная желтуха определялась при её появлении не ранее 24 часов после рождения, сохраняющемся нарастании после 3-4 суток жизни, отсутствии угасания к 3-й неделе жизни; лабораторные показатели: уровень общего билирубина в пуповинной крови менее 51 мкмоль/л; максимальная концентрация общего билирубина в периферической или венозной крови на 3-4 сутки жизни – у доношенных новорождённых > 256 мкмоль/л, у недоношенных новорождённых > 171 мкмоль/л; общий уровень билирубина повышается за счет непрямой фракции; относительная доля прямой фракции билирубина менее 20 %; сохраняются нормальные значения гемоглобина, эритроцитов в периферическом анализе крови [12].

Критерием гипогликемии в неонатальном периоде считался уровень глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л [15]. Исследование проводилось на аппарате «Cobas INTEGRA 400» (производитель: «Roche Diagnostics GmbH», ФРГ); и «Architect i1000» (производитель: «Abbott Laboratories»).

Ультразвуковое исследование плода, органов брюшной полости и почек, нейросонография проводилось аппаратом «Aloka SSD-1700» (мощность датчика 3,5 МГц) до 2010 года; позже – «Voluson E6» (мощность датчика 4–10 МГц).

Оценка ВПР, проводилась в соответствии с приказом Минздрава РФ от 10.09.1998 № 268 «О мониторинге врожденных пороков развития у детей», согласно которому к врожденным порокам, подлежащим обязательному мониторингованию, относятся: анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, гидроцефалия, микротия, расщелина губы, расщелина неба, врожденные пороки сердца, атрезия пищевода, атрезия ануса, гипоспадия, редукционные пороки конечностей, полидактилия, диафрагмальные грыжи, агенезия и дисгенезия почек, грыжа пупочного канатика, гастрошизис, синдром Дауна, множественные ВПР [38]. Остальные диагностированные отклонения от нормального строения органов и тканей, оценивались в соответствии с МКБ 10, раздел «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения».

Комплексная оценка состояния здоровья детей в возрасте 12 месяцев проводилась в соответствии с приказами Минздрава России от 21.12.2012 № 1346 «О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них» и от 10.08.2017 № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [40, 41].

2.4 Методика статистической обработки результатов исследования

На первом этапе исследования использованы возможности программы Microsoft Excel – 2007 для создания электронных таблиц, включающих клинические и параклинические данные о пациентах и их родителях. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения R версия 4.2.1 [160].

Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Так как основной объем количественных и шкальных данных не характеризовался нормальным распределением, то в расчетах применяли непараметрические критерии. Большинство числовых данных в работе представлено в формате медианы, верхнего и нижнего квартилей: Me (Q1; Q3). При сопоставлении двух независимых выборок по количественным признакам использовали двухсторонний критерий Манна – Уитни [31].

Сравнение групп по качественному признаку проводили с помощью точного критерия Фишера или его асимптотической реализации из базового функционала R (в случае размерности таблиц частот более чем 2 на 2). В таблицах указывались абсолютная величина (n) и доля (%) признака от общего объема группы.

При сопоставлении по заболеваниям групп женщин, вынашивающих беременность, производилась корректировка на возраст, для чего применялся

механизм логистической регрессии и рассчитывался для каждого сравниваемого фактора p_{adj} .

Для поиска предикторов угрозы прерывания беременности, преждевременных родов и патологического состояния плода также применялась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения/исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представляли набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, величиной показателя AUC, достигнутыми значениями чувствительности и специфичности, а также матрицей ошибок. Проверку гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений проводили с помощью критерия Хосмера – Лемешова. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости ($p < 0,05$). При значении p менее 0,001 использовался формат $p < 0,001$.

ГЛАВА 3 ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ, РОЖДЁННЫХ ПРИ ОДНОПЛОДНОЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ И СПОНТАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Основные показатели здоровья детей, рождённых при успешном лечении бесплодия родителей, в настоящее время рассматриваются в различных направлениях, а не только в тесной связи с применёнными вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ). На современном этапе развития репродуктивной медицины в связи с накопленным опытом и совершенствованием технологий ВРТ, влияние факторов, связанных с исходным репродуктивным и соматическим здоровьем родителей активно изучается [113, 146]. Поэтому, при изучении эффективности лечения бесплодия с помощью методов ВРТ, необходимо рассматривать факторы, связанные с исходным состоянием здоровья родителей, течением беременности и родов, а также здоровьем детей в совокупности [146].

3.1 Сравнительная характеристика основных показателей здоровья родителей при индуцированной и спонтанной беременности

Проанализированы показатели репродуктивного здоровья родителей ($n = 818, 409$ пар), соматического здоровья матери, а также особенности проведения ВРТ и их влияния на здоровье детей, рождённых при ИБ. В группе сопоставления, у родителей без бесплодия в анамнезе, проведен анализ анамнестических данных родителей ($n = 420, 210$ пар) и соматического здоровья матерей. В дальнейшем указанные группы обозначены как группы сравнения.

Возраст родителей в группах сравнения учитывался с корректировкой по возрасту гамет, поскольку каждый третий ребёнок от ИБ, родился в программах с использованием донорского материала. Следует также отметить, что в группе с ИБ значительная часть женщин – $181/409$ (44,3 %), вынашивающих такую беременность, на момент родов были в возрасте 35 лет и старше. В группе

сравнения женщины, вынашивающие СБ, были более молодого возраста – в возрасте младше 32 лет – 163/210 (77,6 %), и лишь каждый пятый отец был старше 35 лет (Рисунок 3.2). Сравнительная характеристика групп по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Характеристика возраста родителей/доноров в группах сравнения и ИМТ женщин, вынашивающих беременность

Возраст*	ИБ (n = 409)	СБ (n = 210)	<i>p</i> *
Биологической матери	34 (31; 38)	28,5 (26; 31)	< 0,001
Женщин, чей генетический материал (ооциты) был использован	32 (29; 35)	28,5 (26; 31)	< 0,001
Женщины, вынашивающей беременность	34 (30; 37)	28,5 (26; 31)	< 0,001
ИМТ женщин, вынашивающих беременность	22,1 (19,7; 25)	21 (19,1; 23,9)	0,004
Биологического отца	36 (32; 42)	30 (27; 34)	< 0,001
Мужчин, чей генетический материал (сперматозоиды) был использован	36 (32; 41)	30 (27; 34)	< 0,001
Примечание. * – данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей Me (Q1; Q3), тест Мана – Уитни.			

Несмотря на то что ИМТ женщин, вынашивающих беременность, статистически значимо отличался между группами ($p = 0,004$), данное отличие нельзя назвать клинически значимым: отличие между медианными значениями составило всего 1,1. Более подробно данные приведены при сравнении групп СБ, ЭКО и ИКСИ на рисунке 3.3.

Большинство женщин в каждой из групп (около 75 %) имели $ИМТ \leq 25$. Исследование методом логистической регрессии показало, что после корректировки на возраст женщины ИМТ перестает быть значимым фактором при сопоставлении групп СБ и ИБ. В дальнейшем при сопоставлении групп с использованием логистической регрессии использовалась только корректировка на возраст женщины.

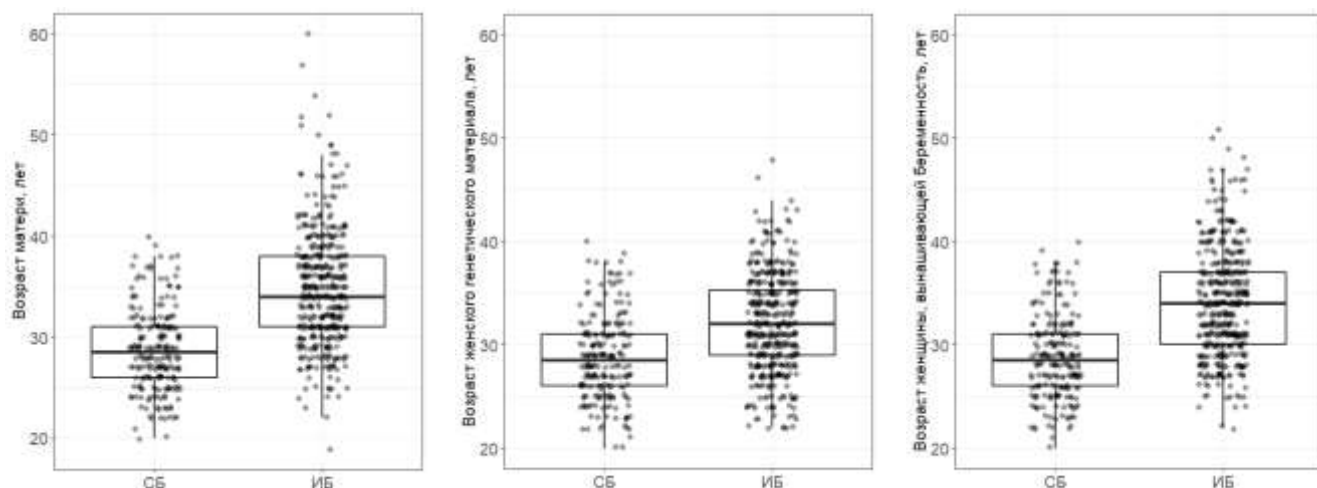


Рисунок 3.1 – Распределение возрастов (биологических матерей, женщин, чей генетический материал (ооциты) был использован, и женщин, вынашивающих беременность) в группах спонтанной и индуцированной беременностей

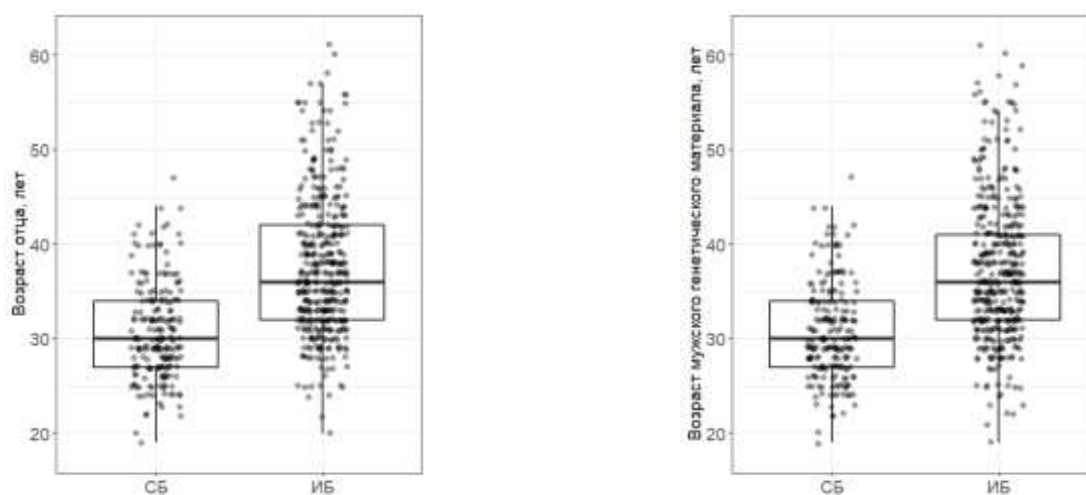


Рисунок 3.2 – Распределение возрастов биологических отцов и мужчин, чей генетический материал (сперматозоиды) был использован, в группах спонтанной и индуцированной беременностей

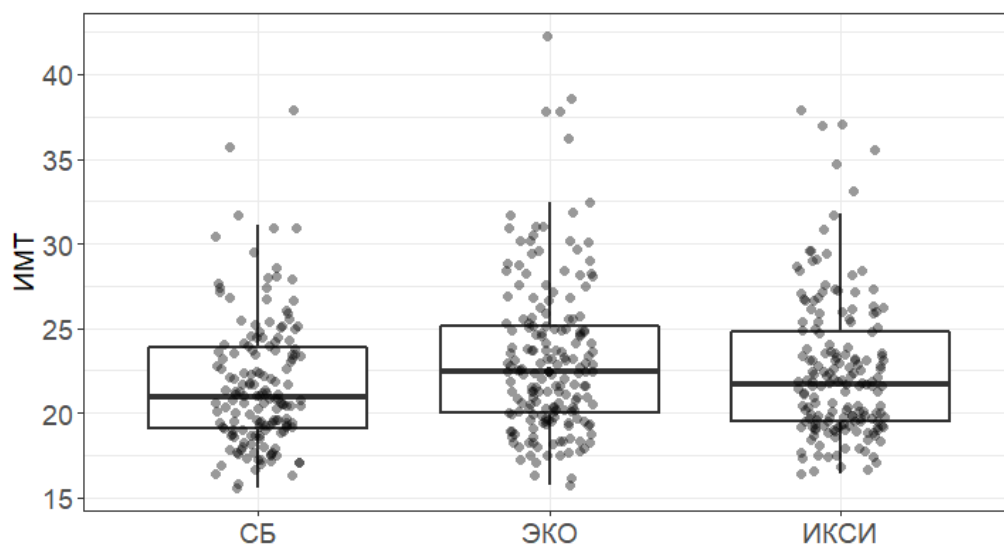


Рисунок 3.3 – ИМТ в группе спонтанной и индуцированной (с учётом метода ВРТ) беременностей

Одним из методов, повышающих эффективность лечения бесплодия, является использование донорского материала, что в настоящем исследовании было применено в 116/409 (28,4 %) случаях. В группе ИБ чаще ($p < 0,001$) использовался женский донорский материал – в 88/116 (75,9 %), мужской – в 17/116 (14,6 %) случаев, 11/116 (9,5 %) женщинам были перенесены донорские эмбрионы. В программе переноса эмбрионов в полость матки пациентке-реципиенту («Суррогатное материнство») при ИБ родилось 43/409 (10,5 %) ребёнка. Основные причины, которые привели к невозможности вынашивания беременности матерью самостоятельно, в возрасте до 40 лет, были маточная форма бесплодия (пороки развития матки – 3 случая, ампутация матки – 14, сочетанные виды бесплодия и неудачные предшествующие попытки ВРТ – 15, тяжёлая соматическая патология – 2 случая).

Длительность бесплодия в группе ИБ составила 6 (4; 10) лет. 279/409 (68,2 %) детей рождены при бесплодии родителей в течение 5 и более лет, из них 111/279 (39,8 %) – при длительности бесплодия родителей 10 и более лет. Максимальная длительность бесплодия в парах при ВРТ составила 23 года. Следует отметить, что длительность бесплодия в парах, дождавшихся первенца, рождённого от первой беременности, среди всех ИБ, составила 6 (4; 9) лет

(минимальный – 1 год, максимальный – 21 год). При длительности бесплодия 10 и более лет в группе от ИБ 60/111 (54 %) новорождённых были первенцами.

Выявлены различия gravidности в группах сравнения: в группе ИБ она была равна 2 (1; 3), в группе СБ - 1 (1; 2), ($p < 0,001$). При этом паритет не различался: в группе от ИБ - 1 (1; 2), в группе СБ – 1 (1; 2), ($p = 0,88$). В большинстве случаев 218/409 (53,3 %) при ИБ дети рождены при вторичной форме бесплодия в анамнезе родителей, gravidность в этой группе равна 3 (2; 4). У 131/218 (60,1 %) женщин при вторичной форме бесплодия в анамнезе были медицинские аборт, у 96/218 (44 %) – самопроизвольное прерывание беременности, у 42/218 (19,3 %) – сочетание указанных исходов беременностей. При этом первые роды при вторичном бесплодии были у 107/218 (49,1 %) женщин, в этой группе медицинские аборт были в анамнезе у 76/107 (71 %) женщин, у большинства из них однократно при первой беременности 63/76 (82,9 %).

Структура соматической патологии согласно статистической форме № 32, а также с учётом всех групп нозологий, учёт которых проводился при обследовании женщин во время беременности, в группах сравнения, представлена в таблице 3.2. Учитывая статистически значимые различия возраста пациенток, можно предположить, что часть соматической патологии у женщин группы ИБ, в большей степени может быть связана именно с возрастом, что и было подтверждено с помощью метода логистической регрессии. Данные по скорректированным OR (OR_{adj}) и уровень статистической значимости (p_{adj}) приведены в табл. 3.2 в двух последних столбцах.

Заболевания, которые могли быть либо одной из причин бесплодия, либо повышать риски неблагоприятного течения беременности, преобладали у женщин, вынашивающих ИБ, в частности это касалось болезней эндокринной системы, сахарного диабета, патологии печени и желчевыводящих путей, системы гемостаза.

Таблица 3.2 – Структура соматической патологии женщин в группах сравнения

Наименование группы заболевания	Код МКБ-Х	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	<i>p</i>	<i>OR_{adj}</i>	<i>p_{adj}</i>
Анемия	O99.0	138 (33,7)	53 (25,2)	0,032	1,43	0,077
Болезни мочеполовой системы	O23	130 (31,8)	66 (31,4)	0,982	1,16	0,476
Болезни эндокринной системы	O99.2	206 (50,4)	44 (21,0)	< 0,001	3,36	< 0,001
Венозная недостаточность	I87.2	59 (14,4)	12 (5,7)	0,002	1,99	0,068
Существовавшая ранее артериальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O10.0– O10.4, O10.9	56 (13,7)	9 (4,3)	< 0,001	1,91	0,115
Сахарный диабет	O24	47 (11,5)	4 (1,9)	< 0,001	3,91	0,046
Патология системы гемостаза	D 68	197 (48,2)	50 (23,8)	< 0,001	3,01	< 0,001
Доброкачественная дисплазия молочных желез	N 60	52 (12,7)	8 (3,8)	< 0,001	3,13	0,007
Патология печени и желчевыводящих путей	K81.1, K80, K86.1	146 (35,7)	37 (17,6)	< 0,001	2,27	< 0,001
Патология ЛОР-органов	J35, J32	128 (31,3)	85 (40,5)	0,023	0,64	0,025
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	F45.3	53 (13)	41 (19,5)	0,032	0,59	0,046

При исследовании системы гемостаза в группе ИБ её патология в виде выявленного тромбогенного полиморфизма генов фолатного цикла, в частности в генах MTHFR, MTRR, MTR, а также мутация Лейдена, дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром, значительно преобладали. В обеих группах преобладал гестационный сахарный диабет: в 44/47 (93,6 %) случаях в группе ИБ, в 3/4 (75 %) случаях в группе СБ. Преобладание доброкачественной дисплазии молочных желез в группе ИБ, вероятнее всего отражает проявления общего

гормонального дисбаланса у женщин с бесплодием. У женщин, вынашивающих СБ, преобладала патология ЛОР-органов и соматоформная дисфункция ВНС.

Следует отметить, что «практически здоровых» женщин в группах сравнения не было, в частности, при ИБ на 409 женщин приходилось 1 326 всех имеющихся диагнозов из категории соматической патологии, что в среднем составило 3,2 диагноза на одну женщину. В группе женщин с СБ состояние здоровья отличалось от группы ИБ в лучшую сторону – у 210 женщин выставлено 476 диагнозов, что составило 2,3 диагноза на одну женщину.

Проведенный анализ с учетом возраста женщины показал, что такие заболевания как анемия, артериальная гипертензия и венозная недостаточность более характерны для возрастных пациенток. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы в группе ИБ может быть связана с особенностями психоэмоционального статуса женщин, имеющих негативный репродуктивный опыт.

При анализе инфекционного анамнеза установлено, что воспалительные заболевания женских тазовых органов (хронический метрит (N71), сальпингит и оофорит (N70) преобладали у женщин группы ИБ – 313/409 (76,5 %), в сравнении с группой СБ – 49/210 (23,3 %), ($p < 0,001$). При этом в группе ИБ чаще встречалась сочетанная патология – у 103/409 (25,2 %), в группе СБ – только у 4/210 (1,9 %) женщин ($p < 0,001$). Нужно отметить, что p_{adj} (корректировка на возраст) для всех сравнений также было существенно меньше 0,001, что говорит о специфичности данной патологии именно для групп ВРТ.

Этиология диагностированных во время беременности и имеющихся в анамнезе инфекционных процессов женской половой сферы представлена в таблице 3.3. Микробные ассоциации при хронической урогенитальной инфекции у женщин с ИБ, диагностированы чаще – в 130/409 (31,8 %), в то время как при СБ в 32/210 (15,2 %) случаев ($p < 0,001$). Дисбиотические состояния влагалища во время беременности диагностированы чаще у женщин группы ИБ, в 189/409 (46,2 %), в группе с СБ - в 55/210 (26,2 %) случаях ($p < 0,001$).

Таблица 3.3 – Спектр возбудителей инфекций половой сферы у беременных в группах сравнения

Возбудители*	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	<i>p</i>	<i>OR_{adj}</i>	<i>p_{adj}</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	129 (31,5 %)	37 (17,6)	< 0,001	2,04	0,002
<i>Chlamydia trachomatis</i>	66 (16,1)	16 (7,6)	0,004	2,25	0,012
<i>Mycoplasma hominis, genitalium</i>	35 (8,6)	8 (3,8)	0,032	2,44	0,041
<i>Trichomonas vaginalis</i>	91 (22,2)	22 (10,5)	< 0,001	2,35	0,002
Human papillomavirus (HPV)	20 (4,9)	5 (2,4)	0,142	1,08	0,893
<i>Candida albicans</i>	113 (27,6)	63 (30)	0,536	0,98	0,925
Вирус простого герпеса 1 типа**	55 (13,4)	13 (6,2)	0,008	1,82	0,091
Вирус простого герпеса 2 типа**	17 (4,2)	5 (2,4)	0,265	1,63	0,396
Вирусный гепатит (В, С)	17 (4,2)	8 (3,8)	0,836	1,55	0,390
Цитомегаловирусная инфекция (CMV)***	7 (1,7)	3 (1,4)	0,792	1,25	0,784
Lues в анамнезе	16 (3,9)	2 (1,0)	0,056	1,61	0,560
Примечание. * – возбудители, обнаруженные в диагностике значимых титрах, ** – случаи обострения герпетической инфекции 1 и 2 типа во время настоящей беременности, *** – случаи обнаружения CMV методом ПЦР во время беременности.					

Из данных, представленных в таблице следует, что для группы ИБ, является специфичным наличие определённых возбудителей. В группе ИБ отсутствие вышеперечисленных возбудителей диагностировалось реже по сравнению с группой СБ – у 143/409 (35,0 %) и 104/210 (49,5 %) женщин соответственно, ($p < 0,001$). Во время беременности перенесли ОРВИ 119/409 (29,1 %) женщин, вынашивающих ИБ, при этом 17/119 (14,3 %) из них – более одного раза в течение беременности. Женщины, вынашивающие СБ, болели ОРВИ чаще – 95/210 (45,2 %) ($p < 0,002$), а 2 и более раз в течение беременности – 27/95 (28,4 %) из них.

РЕЗЮМЕ

Основываясь на анализе полученных данных, можно сделать вывод о том, что женщины из группы ИБ имеют не только отягощенный репродуктивный

анамнез, но и значительно более низкий уровень соматического здоровья, в том числе в связи с более зрелым возрастом пациенток. В этой группе женщин чаще встречаются заболевания и патологические состояния, которые могли быть как основой для возникновения бесплодия, так и фоновой патологией для развития осложнений беременности, в том числе, для её досрочного завершения. При этом часть соматической патологии (артериальная гипертензия, анемия, венозная недостаточность) ассоциирована именно с возрастом пациенток, что и было подтверждено с помощью метода логистической регрессии. Вместе с тем, комплексное, междисциплинарное медицинское сопровождение беременности, со своевременным выявлением и коррекцией возникающих осложнений, позволило завершить ИБ рождением всех детей при сроках гестации 34 и более недели, что сравнимо с группой СБ (представлено в разделе 4.1). Особого внимания заслуживает инфекционный анамнез, создающий неблагоприятный фон как для возникновения беременности, так и для внутриутробного развития плода.

В тоже время дети, рождённые от ИБ, несмотря на множественные факторы, связанные с соматическим здоровьем матери и осложнённым течением беременности, имеют схожие характеристики по основным группам патологических состояний/нозологий по сравнению с детьми, рождёнными в парах без бесплодия в анамнезе (представлено в разделе 4.2). Из социальных аспектов, особого внимания заслуживает развитие бесплодия у женщин, имеющих в анамнезе медицинский аборт при первой беременности.

3.2 Основные показатели репродуктивного здоровья родителей при индуцированной беременности, в зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий

Как уже было указано в разделе 2.1, при неэффективности консервативных методов лечения бесплодия, используются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Вид бесплодия родителей чаще всего определяет выбор метода ВРТ для достижения беременности. Метод ЭКО чаще используется у женщин с

трубным, эндокринным видами бесплодия (в том числе, с истощением овариального резерва), а также при бесплодии, связанном с эндометриозом. При женском бесплодии, связанном с мужским фактором, а также при неоднократных неудачных предыдущих попытках ВРТ, чаще используются более серьезные технологические приемы ВРТ, в частности, дополнение метода ЭКО интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ). Сочетание выраженных репродуктивных проблем и сложных технологий ВРТ, возможно, в большей степени может влиять на течение беременности и здоровье новорождённых детей. Причины бесплодия, которые привели к использованию различных методов ВРТ, в группах сравнения приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Выбор метода ВРТ в зависимости от причин бесплодия

Причины бесплодия	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	<i>p</i>
Трубно-перитонеальное	109 (53,2)	79 (38,7)	0,004
Ассоциированное с эндометриозом	39 (19)	24 (11,8)	0,055
Эндокринное	48 (23,4)	53 (26)	0,568
Истощение овариального резерва	43 (21)	21 (10,3)	0,004
Иммунное	26 (12,7)	34 (16,7)	0,267
Мужской фактор	45 (22)	125 (61,3)	< 0,001
Неуточнённого генеза	6 (2,9)	16 (7,8)	0,030
Маточного происхождения	17 (8,3)	4 (2)	0,006
Сочетанные виды бесплодия	100 (48,8)	114 (55,9)	0,166

В сравниваемых группах у каждой второй пары в генезе бесплодия диагностированы 2 и более причины бесплодия, но сочетание с мужскими факторами бесплодия чаще встречалось в группе ИКСИ – в 84/114 (73,7 %) случаях, в группе ЭКО – в 33/100 (33 %) случаях соответственно ($p < 0,001$). Для группы ИКСИ характерно первичное бесплодие: в 110/204 (53,9 %), в группе ЭКО – в 81/205 (39,5 %) случаев ($p = 0,004$). Характеристика возраста родителей в группах сравнения представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Характеристика возраста родителей/доноров в зависимости от метода ВРТ

Возраст (лет)*	ЭКО (n = 205)	ИКСИ (n = 204)	<i>p</i>
Биологической матери	35 (31; 39)	34 (31; 37)	0,075
Женщин, чей генетический материал (ооциты) был использован в программе ВРТ	31 (29; 35)	32 (28; 35)	0,387
Женщины, вынашивающей беременность	34 (31; 38)	33,5 (30; 37)	0,048
Биологического отца	37 (32; 42)	36 (33; 42)	0,708
Мужчин, чей генетический материал (сперматозоиды) был использован в программе ВРТ	37 (32; 41)	36 (33; 42)	0,357
Примечание. * – данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей Me (Q1; Q3), тест Манна – Уитни.			

Использование донорского материала и использование программы переноса эмбриона в полость матки пациентке-реципиенту (программа «Суррогатное материнство») в группах сравнения приведено в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Варианты использования донорского генетического материала и программ «Суррогатное материнство» в группах ВРТ

Параметры	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	<i>p</i>
Донорские ооциты	55 (26,8)	33 (16,2)	0,011
Донорские сперматозоиды	8 (3,9)	9 (4,4)	0,810
Донорские эмбрионы	9 (4,4)	2 (1)	0,062
Программа «Суррогатное материнство»	29 (14,1)	14 (6,9)	0,023

Невозможность самостоятельного вынашивания беременности женщинами в группе ЭКО чаще приводит к использованию женского донорского материала и программ «Суррогатное материнство».

Данные о репродуктивном анамнезе родителей в группах сравнения представлены в таблице 3.7. Большая часть беременностей достигнута после

бесплодия в течение 5 и более лет в обеих группах с близкой частотой, в частности, в группе ЭКО в 144/205 (70,2 %), в группе ИКСИ в 135/204 (66,2 %) случаях ($p = 0,4$), длительность бесплодия 10 и более лет преобладает в группе ЭКО – у 68/205 (33,2 %), в группе ИКСИ – у 43/204 (21,1 %), ($p = 0,007$).

Таблица 3.7 – Характеристика репродуктивного анамнеза родителей при индуцированной беременности

Данные репродуктивного анамнеза	ЭКО (n = 205)	ИКСИ (n = 204)	<i>p</i>
Длительность бесплодия, лет	7 (4; 11)	6 (4; 8)	0,005
Медицинские аборт в анамнезе, n (%)	77 (37,6)	62 (30,4)	0,144
Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе, n (%)	69 (33,7)	47 (23,0)	0,021
Гравидность*	2 (1; 3)	2 (1; 2,2)	<0,001
Паритет*	1 (1; 2)	1 (1; 1,2)	0,001
Примечание. * – данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей Me (Q1; Q3), тест Мана-Уитни.			

Эмбриологическая составляющая методов ВРТ также была исследована: оценивалась стадия переноса эмбриона (дробления, бластоциста), количество перенесённых эмбрионов и дополнительные методики, используемые эмбриологами. Эмбриологическими методами, повышающими эффективность имплантации, являются вспомогательный хэтчинг, перенос эмбрионов на стадии бластоцисты и перенос более одного эмбриона (максимально 3-х при наличии специальных показаний). В данном исследовании 3 эмбриона было перенесено 23/409 (5,6 %) женщинам (10 – в группе ЭКО, 13 – в группе ИКСИ). Кроме того, в ряде случаев, эмбриологами применялась генетическая диагностика в предимплантационный период. Этот метод был внедрён в 2013 году, используется не часто, при наличии специальных показаний. Эмбриологические показатели сравниваемых групп представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Характеристика эмбриологических протоколов в группах ВРТ

Характеристики эмбриологических протоколов	ЭКО (n = 205)	ИКСИ (n = 204)	p
Вспомогательный хэтчинг, абс. (%)	46 (22,4)	84 (41,2)	< 0,001
Перенос размороженных эмбрионов, абс. (%)	79 (38,5)	74 (36,3)	0,683
Перенос эмбрионов на стадии дробящегося эмбриона, абс. (%)	36 (17,6)	69 (33,8)	< 0,001
Перенос эмбрионов на стадии бластоцисты, абс. (%)	139 (67,8)	114 (55,9)	< 0,001
Число перенесённых эмбрионов, среднее / медиана (интерквартильный размах)	1,95 / 2 (2; 2)	1,97 / 2 (2; 2)	0,675
Предимплантационная генетическая диагностика, абс. (%)	6 (2,9)	2 (1,0)	0,284
Беременность, достигнута после проведения 1 программы, абс. (%)	90 (43,9)	105 (51,5)	0,138

При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что в группе ИКСИ перенос эмбрионов значительно чаще проведён на стадии дробления, и чаще использовался метод, улучшающий имплантационные возможности эмбриона (вспомогательный хэтчинг). При изучении эмбриологической составляющей в группе детей от ИБ, имеющих врождённые пороки развития (n = 22), установлено, что вспомогательный хэтчинг использован в 7/22 (31,8 %) случаях, перенос эмбриона на стадии бластоцисты был в 15/22 (68,2 %) случаях, донорский материал использован в 6/22 (27,3 %) случаях. В группе детей с ВПР, из имеющихся 8/22 (36,4 %) случаев мужского бесплодия в анамнезе, мужской донорский генетический материал (сперматозоиды) использован только в одном, и чаще были перенесены свежие эмбрионы – 15/22 (68,2 %) случаев.

Структура соматической патологии, согласно статистической форме № 32, у женщин из групп ВРТ, представлена в таблице 3.9. Статистически значимых различий по другим нозологическим формам и патологическим состояниям в группах сравнения не установлено, за исключением соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (F45.3), которая чаще встречалась

в группе ИКСИ – у 36/204 (17,6 %) женщин, в группе ЭКО – у 17/205 (8,3 %) женщин ($p = 0,005$).

Таблица 3.9 – Структура соматической патологии женщин в группах ВРТ

Наименование группы состояний/заболеваний	Код МКБ-X	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	<i>p</i>
Анемия	O99.0	72 (35,1)	66 (32,4)	0,601
Болезни мочеполовой системы	O23	61 (29,8)	69 (33,8)	0,397
Болезни эндокринной системы	O99.2	110 (53,9)	96 (46,8)	0,167
Венозная недостаточность	I87.2	34 (16,6)	25 (12,3)	0,260
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O10.0– O10.4, O10.9	28 (13,7)	28 (13,7)	1,000
Сахарный диабет	O24	28 (13,7)	19 (9,3)	0,215

При анализе соматической патологии у женщин следует отметить, что анамнез в обеих группах был отягощен примерно на одинаковом уровне. В группе ЭКО всего было выставлено 657 диагнозов, что в среднем составило 3,2 диагноза на одну женщину. В группе ИКСИ состояние здоровья матерей было сопоставимым (669 диагнозов, что составило 3,3 диагноза на одну женщину).

Воспалительные заболевания женских тазовых органов (хронический метрит (N71), сальпингит и оофорит (N70) встречались несколько чаще в группе ЭКО у 165/205 (80,5 %) женщин, в группе ИКСИ – у 148/204 (72,5 %), ($p = 0,063$). Однако, их сочетание более характерно для группы ЭКО – у 66/205 (32,2 %) женщин, по сравнению с группой ИКСИ – у 37/204 (18,1 %) женщин ($p = 0,001$). Этиология диагностированных во время беременности и имеющихся в анамнезе инфекционных процессов у женщин представлена в таблице 3.10.

При анализе спектра возбудителей инфекционных заболеваний, количество женщин с микробными ассоциациями при ИБ было сопоставимо: в группе ИКСИ – в 73/204 (35,8 %) случаях, в группе ЭКО – в 57/205 (27,8 %), ($p = 0,090$). Дисбиотические процессы во влагалище чаще диагностированы у женщин группы ЭКО - у 127/205 (61,9 %), в группе ИКСИ – у 62/204 (30,4 %) женщин ($p < 0,001$).

Таблица 3.10 – Характеристика спектра возбудителей инфекций половой сферы у беременных в группах ВРТ

Возбудители*	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	<i>p</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	46 (22,4)	83 (40,7)	< 0,001
<i>Chlamydia trachomatis</i>	28 (13,7)	38 (18,6)	0,181
<i>Mycoplasma hominis, genitalium</i>	14 (6,8)	21 (10,3)	0,221
<i>Trichomonas vaginalis</i>	37 (18,0)	54 (26,5)	0,044
Human papillomavirus (HPV)	8 (3,9)	12 (5,9)	0,371
<i>Candida albicans</i>	57 (27,8)	56 (27,5)	1,000
Вирус простого герпеса 1 типа**	26 (12,7)	29 (14,2)	0,666
Вирус простого герпеса 2 типа**	8 (3,9)	9 (4,4)	0,810
Вирусные гепатиты (В, С)	10 (4,9)	7 (3,4)	0,622
Цитомегаловирусная инфекция (CMV)***	6 (2,9)	1 (0,5)	0,122
Lues в анамнезе	8 (3,9)	8 (3,9)	1,000
Примечание. * – возбудители, обнаруженные в диагностики значимых титрах, ** – случаи обострения герпетической инфекции 1 и 2 типа во время настоящей беременности, *** – случаи обнаружения CMV методом ПЦР во время беременности.			

Во время беременности женщины сравниваемых групп с близкой частотой переносили ОРВИ – 61/205 (29,8 %) женщина из группы ЭКО, 58/204 (28,4 %) – из группы ИКСИ, в большинстве случаев однократно: в 51/61 (83,6 %) и 51/58 (87,9 %) случаев соответственно.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, анализ полученных данных подтверждает, что причины, лежащие в основе бесплодия, в большинстве случаев определяют выбор метода ВРТ. В группе ЭКО преобладают бесплодие трубно-перитонеального и маточного происхождения, истощение овариального резерва, выше gravidность за счёт преобладания самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе. Возможно, с этим же связано и развитие осложнений настоящей беременности: в группе ЭКО существенно преобладает ($p < 0,001$) риск преждевременных родов

(представлено в разделе 4.3). Инфекционный анамнез женщин группы ЭКО отличает доминирование условно-патогенного характера микробной флоры, вызывающей и поддерживающей дисбиотические процессы во влагалище, по сравнению с группой ИКСИ. Вместе с тем, установленные отличия не оказывают влияние на частоту инфекционных заболеваний, специфичных для перинатального периода у детей группы ЭКО (представлено в разделе 4.4), что может быть результатом своевременно проведенного лечения и нормализации микробиоты влагалища.

В группе ИКСИ значительно чаще в основе бесплодия встречается мужской фактор и сочетание с ним иных причин бесплодия, при этом достаточно редко используется мужской генетический материал (в 9/125 (7,2 %) случаев). Эти причины, а также особенности эмбриологических протоколов, возможно, лежат в основе более разнообразных и «тяжёлых» врождённых пороков развития у детей этой группы (представлено в разделе 4.4).

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЁННЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

4.1 Особенности течения беременности, родов, состояния внутриутробного плода в зависимости от способа возникновения беременности (индуцированной и спонтанной)

Любая ИБ в акушерстве в большинстве случаев приравнивается к беременности высокого риска, учитывая изначально низкий уровень репродуктивного здоровья и более зрелый возраст родителей в бесплодном браке, отягощенный соматический анамнез женщин, вынашивающих беременность (представлено в главе 3.1). Осложнения течения беременности в группах сравнения представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Состояния, осложнившие течение индуцированной и спонтанной беременности

Наименование заболеваний, код МКБ-Х	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	p
Угроза прерывания беременности (О20.0)	343 (83,9)	99 (47,0)	< 0,001
Угроза преждевременных родов (О47.0)	42 (10,3)	18 (8,6)	0,567
Преэклампсия (О14.0, О14.1)	45 (11)	34 (16,2)	0,075
Истмико-цервикальная недостаточность (О34.3)	59 (14,4)	17 (8,1)	0,027
Резус-иммунизация и другие формы изоиммунизации (О36.0, О36.1)	11 (2,7)	7 (3,3)	0,623
Патологические состояния внутриутробного плода (О36.3, О36.5)	48 (11,7)	32 (15,2)	0,255
Дистресс-синдром плода (О68)	20 (4,9)	30 (14,1)	< 0,001

При анализе полученных данных установлено, что частота развившихся осложнений в группах сравнения имела определенные отличия. В частности,

наиболее частым осложнением являлась угроза прерывания беременности, диагностированная в группе ИБ у 346/409 (84,6 %), в группе СБ – у 104/210 (49,5 %) женщин ($p < 0,001$). При этом, угроза прерывания беременности была наиболее характерна для I триместра (на ранних сроках – до 5 недель беременности и в 12-13 недель), реже встречалась во II и III триместрах, как при индуцированной (в 328/409 (80,2 %), 205/409 (50,1 %) и 42/409 (10,3 %) случаев), так и при спонтанной (в 74/210 (35,2 %), 58/210 (27,6 %) и 18/210 (8,6 %) случаев) беременности. Угроза преждевременного прерывания, сохраняющаяся в течение всей беременности, диагностирована при ИБ у 31/346 (9 %), в группе СБ – у 6/104 (5,8 %) женщин, ($p = 0,299$).

Патологические состояния внутриутробного плода в зависимости от наличия/отсутствия плацентарной недостаточности, представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Сравнительная характеристика патологических состояний внутриутробного плода при индуцированной и спонтанной беременности

Патологические состояния	ИБ n = 409	СБ n = 210	<i>p</i>
Беременность, неосложнённая плацентарной недостаточностью, абс. (%)	308 (75,3)	144 (68,6)	0,085
– синдром задержки роста плода (СЗРП)	12 (3,9)	11 (7,6)	0,108
– дистресс-синдром плода	10 (3,2)	6 (4,2)	0,596
Беременность, осложнённая плацентарной недостаточностью, абс. (%)	101 (24,7)	66 (31,4)	0,076
– декомпенсированная форма, сопровождающаяся развитием СЗРП	23 (22,8)	11 (16,7)	0,432
– субкомпенсированная форма, сопровождающаяся развитием хронической внутриутробной гипоксии плода без СЗРП	13 (12,9)	10 (15,2)	0,819
– дистресс-синдром плода	10 (9,9)	24 (36,4)	< 0,001

Патологические состояния внутриутробного плода, связанные с функциональными изменениями в плаценте (хроническая внутриутробная

гипоксия и синдром задержки роста плода) не имели статистически значимых отличий в группах; дистресс-синдром плода, преобладал в группе СБ ($p < 0,001$).

Плацентарные нарушения в большинстве случаев были представлены компенсированными формами: в группе ИБ – в 65/101 (64,4 %), в группе СБ в 45/66 (68,2 %) случаев. При этом частота регистрации гипоксии в анте- и интранатальном периоде при имеющихся плацентарных нарушениях преобладала в группе СБ – в 34/66 (51,5 %), при ИБ 23/101 (22,8 %) случаев ($p < 0,001$).

При имевшейся плацентарной недостаточности замедление темпов внутриутробного роста плода привело в последующем к рождению детей, имеющих преимущественно ассиметричный вариант ЗВУР: в группе ИБ в 19/23 (82,6%) в группе СБ - в 8/11 (72,7%).

В целом, особенностью течения родового акта у женщин с ИБ было преобладание оперативного родоразрешения – 234/409 (57,2 %) беременности завершено оперативными родами, в группе СБ – 56/210 (26,7 %), ($p < 0,001$). Следует отметить, что первичный план родоразрешения был изменен в пользу операции кесарева сечения по экстренным показаниям с одинаковой частотой в группах сравнения: у 82/409 (20 %) в группе ИБ и у 36/210 (17,1 %) рожениц в группе СБ ($p = 0,449$).

Дистресс синдром плода реже ($p < 0,001$) диагностирован при ИБ: в 20/409 (4,9 %) случаях, при СБ – 30/210 (14,3 %). Но данное обстоятельство послужило поводом к экстренному оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения несколько чаще ($p = 0,140$) в группе ИБ – в 15/20 (75 %), по сравнению с группой СБ – 15/30 (50 %).

Большая часть беременностей завершилась своевременными родами: в группе ИБ – в 388/409 (94,9 %), в группе СБ – в 197/210 (93,8 %) случаев. Преждевременные роды не имели статистически значимых различий по способу родоразрешения в группах сравнения. В группе ИБ было преобладание планового оперативного родоразрешения: в 152/409 (37,2 %) по сравнению с группой СБ – в 20/210 (9,5 %) случаев ($p < 0,001$).

Таким образом, основываясь на анализе полученных данных, можно сделать вывод о том, что течение ИБ чаще сопровождается развитием такого осложнения, как угроза прерывания беременности, чем при СБ. Вместе с тем, современные подходы к медицинскому сопровождению ИБ и своевременная коррекция этого осложнения позволила родиться большинству детей при доношенном сроке гестации, с отсутствием различий с группой СБ. По частоте развития плацентарной недостаточности не установлено различий в группах сравнения, но чаще возникающий дистресс-синдром плода в группе СБ ($p < 0,001$), несколько реже служил поводом для изменения плана родоразрешения в пользу операции кесарева сечения в экстренном порядке. Сохранение выбранной тактики родоразрешения привело к тому, что дети от СБ, чаще рождались с асфиксией и синдромом аспирации, по сравнению с детьми от ИБ (представлено в разделе 4.2).

4.2 Основные показатели здоровья новорождённых от индуцированной и спонтанной беременности

Большинство детей рождены при доношенном сроке беременности, количество недоношенных новорождённых в группах сравнения не различалось: в группе от ИБ – 21/409 (5,1 %) ребенок, в группе от СБ – 13/210 (6,2 %) детей, ($p = 0,581$). Все недоношенные дети родились при сроках гестации 34 и более недели за весь период наблюдения.

Патологические состояния, непосредственно связанные с процессом родов, и общее состояние новорождённых на момент рождения в зависимости от способа родоразрешения представлены в таблице 4.3.

Родовая травма в группах сравнения в большинстве случаев представлена кефалогематомами: в группе ИБ они выявлены у 18/409 (4,4 %), при СБ – у 4/210 (1,9 %) детей, в одном случае диагностирован перелом ключицы (в группе ИБ при экстренных оперативных родах). Тяжелое состояние при плановом оперативном родоразрешении обусловлено наличием у детей

гемолитической болезни плода и новорождённого (1), ВПР (2), диабетической фетопатии (1).

Таблица 4.3 – Структура патологических состояний и общего состояния детей при рождении в группах сравнения в зависимости от способа родоразрешения

Показатели	ИБ (n =409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	<i>p</i>
Дети, рождённые при самопроизвольных родах	175/409 (42,8)	154/210 (73,3)	<0,001
Родовая травма (P10-P15)	12 (6,9)	4 (2,6)	0,121
Неонатальные аспирационные синдромы (P24.0-8)	7 (4,0)	13 (8,4)	0,108
Асфиксия при рождении (P21)	4 (2,3)	5 (3,2)	0,739
Состояние при рождении:			
– удовлетворительное	162 (92,6)	131 (85,1)	0,032
– средней степени	9 (5,2)	18 (11,7)	
– тяжелое	2 (1,1)	5 (3,2)	
– очень тяжелое	2 (1,1)	0 (0,0)	
Возможность приложить ребёнка к груди	164 (93,7)	142 (92,2)	0,667
Дети, рождённые при экстренных оперативных родах	82/409 (20)	36/210 (16,7)	0,321
Родовая травма (P10-P15)	5 (6,1)	0	0,321
Неонатальные аспирационные синдромы (P24.0-8)	4 (4,9)	4 (11,1)	0,245
Асфиксия при рождении (P21)	0	5 (13,9)	0,002
Состояние при рождении:			
– удовлетворительное	62 (75,6)	25 (69,4)	0,384
– средней степени	15 (18,3)	6 (16,7)	
– тяжелое	5 (6,1)	4 (11,1)	
– очень тяжелое	0 (0,0)	1 (2,8)	
Возможность приложить ребёнка к груди	62 (75,6)	29 (80,6)	0,639
Дети, рождённые при плановых оперативных родах	152/409 (37,2)	20/210 (9,5)	< 0,001
Родовая травма (P10-P15)	2 (1,3)	0	1,0
Неонатальные аспирационные синдромы (P24.0-8)	0	0	—

Продолжение таблицы 4.3

Показатели	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	<i>p</i>
Асфиксия при рождении (P21)	0	0	—
Состояние при рождении:			0,028
– удовлетворительное	145 (95,4)	16 (80)	
– средней степени	4 (2,6)	3 (15)	
– тяжелое	3 (2)	1 (5)	
– очень тяжелое	0 (0,0)	0 (0,0)	
Возможность приложить ребёнка к груди	146 (96,1)	18 (90,0)	0,235

Полученные данные свидетельствуют о том, что сохранение выбранной тактики родоразрешения в группе СБ, либо более поздняя смена плана родоразрешения в пользу экстренного оперативного родоразрешения при диагностированной интранатальной гипоксии приводит к более частому рождению детей с асфиксией и аспирационными синдромами.

При самопроизвольных и экстренных оперативных родах в группе СБ диагностирована асфиксия у 10/190 (5,3 %) детей против 4/257 (1,6 %) из группы ИБ ($p = 0,030$) и неонатальные аспирационные синдромы у 17/190 (8,9 %) детей против 11/257 (4,3 %) в группе ИБ ($p = 0,050$). Это же обстоятельство привело к более низкой оценке по шкале Апгар в группе детей от СБ (Таблица 4.4). В связи с тем, что оценка недоношенных детей может иметь отличия от категории детей, родившихся в срок, данные рассматривались и представлены отдельно.

Таблица 4.4 – Оценка по шкале Апгар при рождении в группах сравнения

Показатели	ИБ (n = 409)	СБ (n = 210)	<i>p</i>
Доношенные новорожденные	n = 388	n = 197	—
Срок родоразрешения (недели)*	39 (38,5; 40)	39,5 (38,5; 40)	0,018
Оценка по шкале Апгар 1 мин**	7,9 / 8 (8; 8)	7,7 / 8 (8; 8)	0,004
Оценка по шкале Апгар 5 мин**	8,6 / 8 (8; 9)	8,5 / 8 (8; 8)	0,145

Продолжение таблицы 4.4

Показатели	ИБ (n = 409)	СБ (n = 210)	p
Недоношенные новорожденные	n = 21	n = 13	—
Срок родоразрешения (недели)*	35,5 (35; 35,5)	35,5 (35; 36)	0,452
Оценка по шкале Апгар 1 мин**	7,4/7 (7; 8)	7,1/7 (7; 7)	0,171
Оценка по шкале Апгар 5 мин**	8/8 (8; 8)	7,8/8 (8; 8)	0,061
Примечание. * – данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля – Me (Q1; Q3). ** – данные представлены в виде среднее / медиана, верхней и нижней квартили – М / Me (Q1; Q3).			

При оценке физического развития выявлены различия у доношенных новорождённых: дети, родившиеся от ИБ, имели большую величину центильных значений по всем параметрам физического развития (масса и длина тела, окружность головы и грудной клетки) в сравнении с детьми, родившимися от СБ (Таблица 4.5). Среди недоношенных новорождённых не было выявлено различий в параметрах физического развития.

Таблица 4.5 – Показатели физического развития у новорождённых при индуцированной и спонтанной беременности

Показатели*	ИБ (n = 409)	СБ (n = 210)	p
Доношенные новорожденные	n = 388	n = 197	—
Масса тела, г	3480 (3140; 3805)	3380 (3140; 3660)	0,115
Масса тела, центильные значения	74,6 (49,2; 91)	63,9 (38,8; 87)	0,007
Длина тела, см	53 (51; 54)	53 (51; 54)	0,300
Длина тела, центильные значения	98,7 (94,2; 99,7)	97,6 (87,3; 99,6)	0,031
Окружность головы (ОГ), см	35 (34; 36)	34 (33; 35)	< 0,001
Окружность головы, центильные значения	80,4 (57,2; 94,5)	65,4 (35,3; 86,8)	< 0,001
Окружность груди, см	34 (33; 35)	33 (32; 34)	< 0,001
Убыль первоначальной массы тела, %	5,6 (4,4; 7)	5,5 (4,5; 6,6)	0,349
Недоношенные новорожденные	n = 21	n = 13	—
Масса тела, г	2570 (2120; 2650)	2590 (2530; 2750)	0,376

Продолжение таблицы 4.5

Показатели*	ИБ (n = 409)	СБ (n = 210)	p
Масса тела, центильные значения	58,1 (19,1; 66,7)	53,5 (37,2; 67,9)	0,625
Длина тела, см	47 (45; 48)	48 (46; 49)	0,316
Длина тела, центильные значения	61,8 (30,9; 90)	71,3 (49,5; 94,8)	0,535
Окружность головы, см	32 (32; 33)	33 (32; 33)	0,884
Окружность головы, центильные значения	61,5 (42,4; 81,9)	64,4 (42,4; 72,1)	0,750
Окружность груди, см	30 (29; 30)	31 (30; 32)	0,073
Убыль первоначальной массы тела, %	6,7 (3,8; 7,8)	6,1 (5,7; 8,9)	0,280
Примечание. * – данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля – Me (Q1; Q3).			

В отношении задержки внутриутробного роста (ЗВУР) вне зависимости от срока гестации при рождении (Таблица 4.6) не было выявлено отличий: в группе от ИБ диагноз выставлен у 35/409 (8,6 %), в группе СБ – у 22/210 (10,5 %) детей ($p = 0,464$).

Таблица 4.6 – Замедление роста и недостаточность питания у новорождённых в группах сравнения

Показатели	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	p
Доношенные новорожденные	n = 388	n = 197	—
Замедление роста и недостаточность питания:	30 (7,7)	22 (11,2)	0,170
– маловесный для ГВ* плод (P05.0)	28 (7,2)	19 (9,6)	0,729
– малый размер плода для ГВ* (P05.1)	2 (0,5)	3 (1,5)	0,341
Недоношенные новорожденные	n = 21	n = 13	—
Замедление роста и недостаточность питания:	5 (23,8)	0	0,132
– маловесный для ГВ* плод (P05.0)	2 (9,5)	0	0,513
– малый размер плода для ГВ* (P05.1)	3 (14,3)	0	0,270
Примечание. * – ГВ – гестационный возраст.			

В обеих группах преобладали маловесные к сроку гестации новорожденные, так в группе ИБ дефицит массы тела по отношению к гестационному возрасту отмечен у 30/35 (85,7 %) детей, в группе СБ – у 19/22 (86,4 %) детей. При этом у новорождённых обеих групп преобладала ассиметричная форма ЗВУР легкой степени тяжести. Тяжёлая степень ЗВУР выявлена только в группе СБ (у одного ребёнка ассиметричная и у двух детей симметричная форма). Выявленные различия при анализе структуры заболеваний и патологических состояний в раннем неонатальном периоде представлены в табл. 4.7.

Таблица 4.7 – Структура заболеваний и патологических состояний в раннем неонатальном периоде у детей (доношенных/недоношенных) в группах сравнения

Наименование заболеваний/состояний, код МКБ-Х	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	p
Респираторные нарушения, возникшие в перинатальном периоде (всего):	37 (9)	37 (17,6)	0,003
– дыхательное расстройство у новорождённых (P22.0, P22.8-9)	9	3	
– транзиторное тахипноэ новорождённых (P22.1)	10	10	
– врождённая пневмония (P23)	7	5	
– неонатальные аспирационные синдромы (P24.0-8)	11	17	
– неонатальная аспирационная пневмония (P24.9)	0	2	
Синдром новорождённого от матери с диабетом (P70.0, P70.1)	4 (1)	0	0,305
Внутрижелудочковые кровоизлияния (P52)	11 (2,7)	8 (3,8)	0,453
Гемолитическая болезнь плода и новорождённого (P55)	11 (2,7)	7 (3,3)	0,674
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35-P39), всего	28 (6,8)	10 (4,8)	0,378
– бактериальный сепсис новорождённого (P36)	1	1	
– омфалит новорождённого (P38)	1	0	
– врождённые вирусные инфекции (P35)	1	0	
– конъюнктивит и дакриоцистит новорождённого (P39.1)	11	4	
– неонатальная инфекция мочевыводящих путей (P39.3)	14	5	

Продолжение таблицы 4.7

Наименование заболеваний/состояний, код МКБ-X	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	p
Другие нарушения церебрального статуса новорождённого (P91)	41 (10)	40 (19,0)	0,002
Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, другими и неуточнёнными причинами (P58-P59)	34 (8,3)	13 (6,2)	0,424
Аномалии развития (Q00-Q99), ед.	78 (19,1)	53 (25,2)	0,078

При анализе представленных данных очевидно наличие определенных различий в структуре патологических состояний в группах сравнения: в группе детей, родившихся от СБ, чаще встречались респираторные нарушения за счёт аспирационных синдромов и патология центральной нервной системы (церебральной ишемии), проявляющаяся синдромом гипервозбудимости, что, вероятно, обусловлено последствиями перенесенной острой внутриутробной гипоксии плода, чаще встречавшейся в этой группе. Внутрижелудочковые кровоизлияния у всех детей вне зависимости от способа возникновения беременности были I степени и регистрировались с одинаковой частотой.

Общее количество врождённых пороков развития (ВПР) сопоставимо в группах индуцированной и спонтанной беременности, малые аномалии развития (МАР) чаще диагностированы у детей группы СБ (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Общее количество детей с врождёнными пороками и малыми аномалиями развития в группах сравнения

Показатели	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	p
Общее количество детей с ВПР	22 (5,4)	14 (6,7)	0,590
Детей с ВПР, подлежащих регистрации	14 (3,4)	8 (3,8)	0,821
Детей с МАР	59 (14,4)	50 (23,8)	0,005

В целом, при отсутствии различий в частоте регистрации ВПР и МАР в группах сравнения, следует отметить их большее (по системам организма) разнообразие в группе детей, родившихся от ИБ. Структура врождённых пороков развития, представлена в таблице 4.9, малых аномалий развития в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Структура врождённых пороков развития и хромосомных аномалий у детей от индуцированной и спонтанной беременности

Вид ВПР, код МКБ-X	ИБ n = 409	СБ n = 210
Множественные ВПР:		
– ВПР ЧЛС: двусторонняя неполная расщелина твердого и мягкого неба, двусторонний врожденный вывих головок бедер, разгибательная контрактура коленных суставов;	1	—
– ВПР почки: кистозная дисплазия + ВПС: множественные дефекты межжелудочковой, дефект межпредсердной перегородки	1	—
ВПС: дефект межжелудочковой перегородки (Q21.0)	6	4
ВПС: дефект межпредсердной перегородки (Q21.1)	—	1
ВПР почки: односторонняя гидронефротическая трансформация III степени (Q62)	—	1
ВПР почки: кистозная дисплазия (Q61.9)	2	—
Полная расщелина верхней губы, альвеолярного отростка, мягкого и твердого неба (Q35)	—	1
ВПР ЖКТ: атрезия двенадцатиперстной кишки (Q41.0)	1	—
Крипторхизм		
– односторонний (Q53.1)	3	3
– двусторонний (Q53.2)	1	—
Гипоплазия яичка, односторонняя (Q55.1)	—	1
Синдактилия пальцев ног (Q70.2)	2	—
Врожденная косолапость (Q66)	2	1
Полидактилия, кисть (Q69.0)	1	1
Киста яичника (Q50.1)	1	—
Спондилоэпифизарная дисплазия аутосомно-доминантного типа (Q77.7)	—	1
Синдром Дауна (Q90)	1	—
Всего, абс. (%)	22 (5,4)	14 (6,7)

Так в группе детей от ИБ у 2 детей имели место «тяжёлые» множественные ВПР. В группе СБ у 2 детей диагностирована неполная синдактилия пальцев

стопы: у одного ребенка в сочетании с ВПС – дефектом межжелудочковой перегородки; у второго – с односторонним врожденным вывихом бедра. У четверых детей из группы ИБ и у 10 детей из группы СБ, ВПР сочетались с малыми аномалиями развития.

В группе ИБ зафиксировано 121 аномалия у 59 детей (1,97 на ребенка) и в группе СБ 75 аномалий у 50 детей (1,44 на 1 ребенка). Структура аномалий приведена на рисунке 4.1.

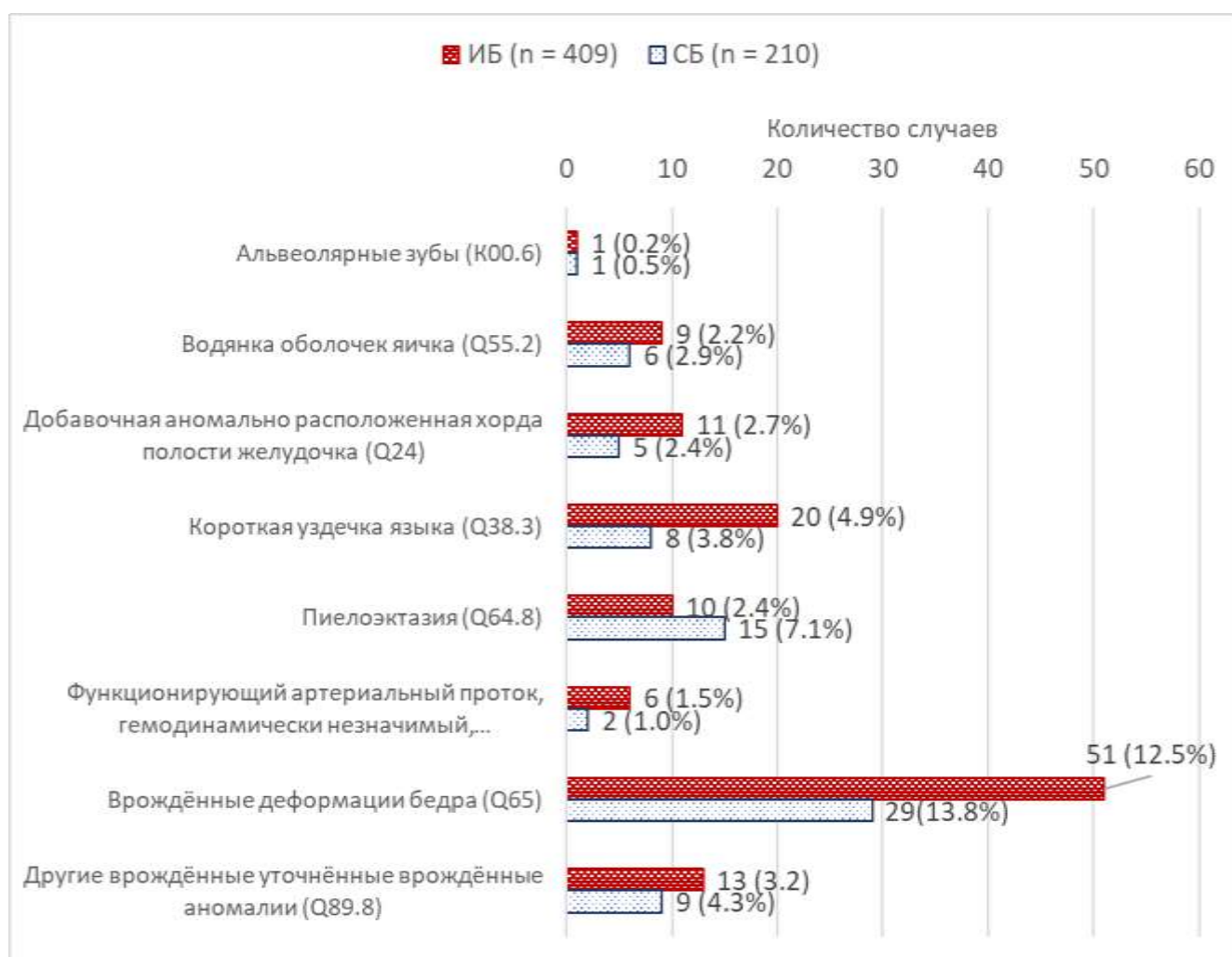


Рисунок 4.1 – Структура малых аномалий развития у детей от индуцированной и спонтанной беременности

В настоящем исследовании социально-экономические факторы, которые могли косвенным образом повлиять на частоту возникновения ВПР, не учитывались. Все родители относились к группе со средним

и высоким уровнем дохода и не испытывали явного дефицита питания на этапе подготовки к беременности, получали все необходимые витаминно-минеральные комплексы, позволяющие нивелировать скрытый дефицит витаминов и микроэлементов, являлись жителями мегаполиса с развитой промышленной инфраструктурой, поэтому возможное влияние неблагоприятных средовых факторов также не должно было существенно отличаться. Ни один из родителей не имел профессиональных вредностей, связанных с радиацией или химическим производством. Никотиновая зависимость отмечена у 23/409 (5,6 %) женщин с ИБ, и у 2/210 (0,9 %) женщин с СБ – ни у одной из них не был рожден ребенок с ВПР. Женщин с наркотической или алкогольной зависимостью за период наблюдения не было.

Данные лабораторных исследований представлены в таблице 4.10. и не имели статистически значимых различий у детей групп сравнения.

Таблица 4.10 – Характеристика лабораторных показателей у детей в группах сравнения

Показатель*	ИБ (n = 409)	СБ (n = 210)	<i>p</i>
1-е сутки после рождения			
Количество лейкоцитов ($10^9/\text{л}$)	22,5 (18,9; 26,6)	22,6 (19,5; 26,5)	0,527
3-и сутки после рождения			
Количество эритроцитов ($10^{12}/\text{л}$)	5,3 (4,9; 5,8)	5,4 (5; 5,9)	0,421
Уровень гемоглобина (г/л)	190 (175; 207)	191 (176; 207)	0,699
Количество лейкоцитов ($10^9/\text{л}$)	12,4 (10,3; 14,8)	12,1 (10; 14,4)	0,187
Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$)	250 (212; 288)	243 (209,2; 275,5)	0,269
Доношенные новорождённые	n = 388	n = 197	—
Уровень глюкозы крови (ммоль/л), 1 сутки после рождения	3,9 (3,4; 4,4)	3,9 (3,4; 4,4)	0,824
Уровень общего билирубина крови* (мкмоль/л), 3 сутки после рождения	142 (109; 186)	146 (109; 182)	0,633

Продолжение таблицы 4.10

Показатель*	ИБ (n = 409)	СБ (n = 210)	p
Недоношенные новорождённые	n = 21	n = 13	—
Уровень глюкозы крови (ммоль/л), 1-е сутки после рождения	3,7 (3,3; 4,1)	4 (3,2; 4,4)	0,709
Уровень общего билирубина крови (мкмоль/л), 3-и сутки после рождения**	195 (153; 220)	224 (210,8; 245,8)	0,184
Примечание. * – данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля – Me (Q1; Q3); ** – без учёта детей с гемолитической болезнью новорождённых.			

Показатели данных гемограммы и уровня глюкозы крови (как у доношенных, так и у недоношенных новорождённых) находились в пределах нормальных значений. Уровень общего билирубина крови, исследованный на 3 сутки жизни, не имел различий в группах детей вне зависимости от срока гестации и находился в пределах физиологических значений для данного возраста. Но среди недоношенных новорождённых этот показатель превышал физиологически допустимые значения в обеих группах.

В таблице 4.11 представлены данные о составе, объеме, условиях проводимой терапии как среди доношенных, так и недоношенных детей в группах сравнения. Среди доношенных новорождённых в проведении интенсивной терапии, в том числе, респираторной поддержки, в раннем неонатальном периоде в большей степени нуждались дети, родившиеся от СБ ($p = 0,01$), что, вероятно, обусловлено большей частотой аспирационных синдромов в этой группе (отражено в таблице 4.7).

Длительность пребывания в условиях стационара не отличалась в группах от индуцированной и спонтанной беременности: у доношенных она составила при ИБ – 4 (4; 5), при СБ – 4 (4; 5) дня, у недоношенных: при ИБ 10 (8; 13), при СБ – 8 (7; 11) дня соответственно.

Таблица 4.11 – Проводимое лечение и длительность пребывания детей в условиях стационара в группах сравнения

Проводимое лечение	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	<i>p</i>
Доношенные новорожденные	n = 388	n = 197	—
Проведение интенсивной терапии	25 (6,4)	27 (13,7)	0,005
Респираторная терапия, всего	4 (1,0)	12 (6,1)	< 0,001
– инвазивная вентиляция лёгких (ИВЛ)	3	6	—
– неинвазивная вентиляция (НСРАР)	0	6	—
Инфузионная терапия	24 (6,2)	22 (11,2)	0,050
Антибактериальная терапия	36 (9,3)	28 (14,2)	0,092
Фототерапия	128 (33)	69 (35)	0,644
Недоношенные новорожденные	n = 21	n = 13	—
Проведение интенсивной терапии	17 (81,0)	8 (61,5)	0,254
Респираторная терапия, всего	4 (19)	5 (38,5)	0,254
– инвазивная вентиляция лёгких (ИВЛ)	1	3	—
– неинвазивная вентиляция (НСРАР)	3	2	—
Инфузионная терапия	10 (47,6)	7 (53,8)	1,000
Антибактериальная терапия	11 (52,4)	7 (53,8)	1,000
Фототерапия	17 (81,0)	12 (92,3)	0,627

Первый этап аудиологического скрининга проведен у 325/409 (79,5 %) детей из группы ИБ и у 137/210 (65,2 %) детей от СБ. Не 100 % обследование обусловлено тем, что проведение скрининга нарушений слуха было внедрено в практику в начале 2009 года [37], а в группы сравнения включены новорожденные, родившиеся и до 2009 г. У большинства детей тест отоакустической эмиссии (ОАЭ) зарегистрирован с обеих сторон. Нарушения при проведении ОАЭ, выявленные на I этапе в условиях родильного дома, встречались с близкой частотой у детей групп сравнения – у 31/325 (9,5 %) от ИБ, и у 6/137 (4,4 %) детей от СБ ($p = 0,089$). У каждого третьего ребёнка от ИБ – у 9/31 (29 %) детей – тест ОАЭ не был зарегистрирован с обеих сторон,

в то время как у всех детей из группы СБ отсутствие регистрации теста отоакустической эмиссии было односторонним. Среди детей, с незарегистрированным тестом ОАЭ, ни у одного ребенка не отмечено тяжёлых соматических и инфекционных заболеваний. I этап скрининга новорождённых на наследственные заболевания был проведен у всех новорождённых. У 5/409 (1,2 %) детей из группы ИБ потребовалось проведение II этапа скрининга: в четырех случаях потребовался ретест для диагностики муковисцидоза и в одном – галактоземии. Ни в одном случае заболевания на II этапе скрининга подтверждены не были. У детей из группы СБ ни в одном случае не потребовалось проведения II этапа скрининга на наследственные заболевания.

Данные о проведении вакцинации против вирусного гепатита В (ВГВ) и туберкулёза (БЦЖ) представлены на рисунке 4.2. Обращает на себя внимание, что в обеих группах имели место отказы от проведения вакцинопрофилактики, чаще – против ВГВ. При этом в группе ИБ родители реже отказывались от проведения вакцинации: против ВГВ ($p < 0,001$), против туберкулёза ($p < 0,001$).

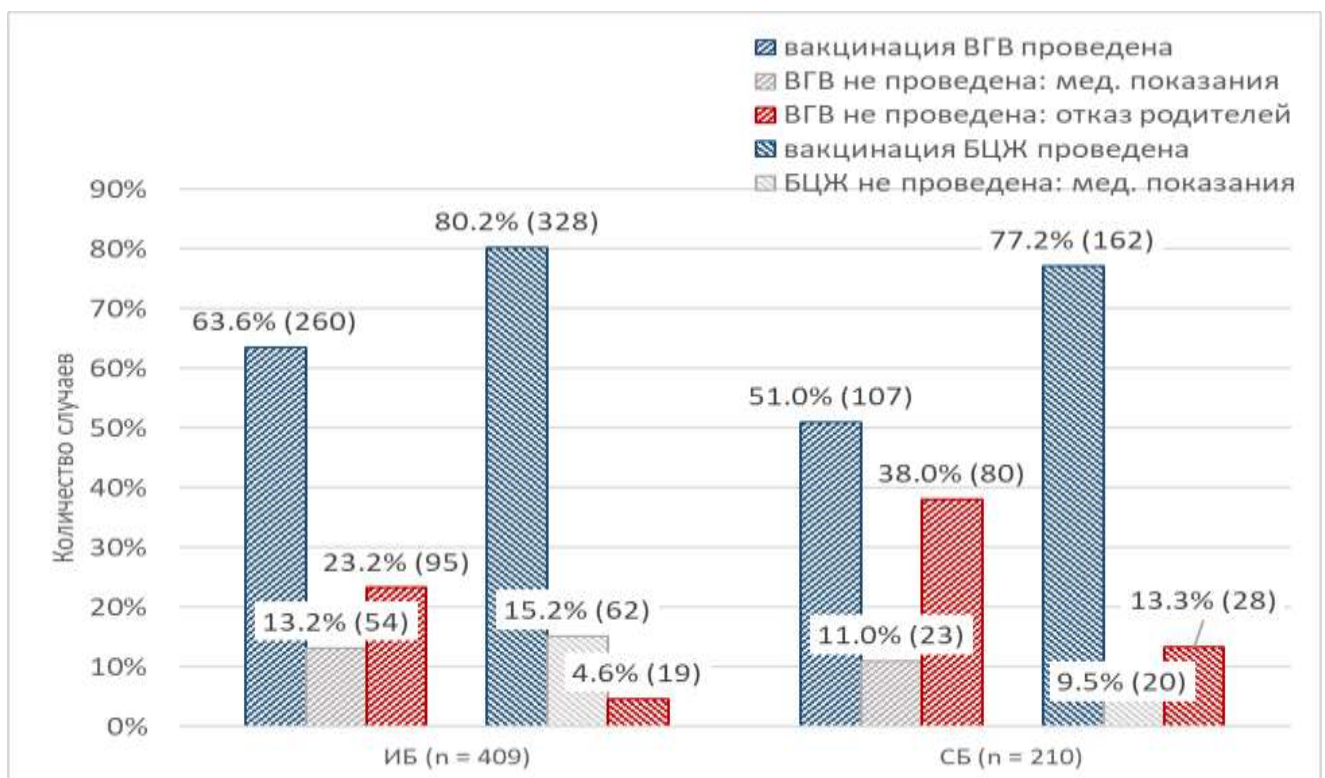


Рисунок 4.2 – Проведение вакцинации против ВГВ и туберкулёза у детей от индуцированной и спонтанной беременности

РЕЗЮМЕ

Таким образом, на основе проведенного анализа полученных данных, можно сделать вывод о том, что преобладание планового оперативного родоразрешения при ИБ ($p < 0,001$) и своевременная смена плана родоразрешения в пользу операции кесарева сечения в экстренном порядке при диагностированной интранатальной гипоксии позволяют уменьшить число детей с неонатальными аспирационными синдромами и асфиксией, что, соответственно, снижает необходимость проведения интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде. Сохранение исходно выбранной тактики родоразрешения при СБ, в целом приводит к более частому рождению детей в состоянии асфиксии ($p = 0,030$) и с аспирацией околоплодных вод ($p = 0,050$), что в свою очередь, требует более интенсивного лечения в раннем неонатальном периоде. С этим же обстоятельством, вероятно, связаны чаще встречающиеся в группе СБ преходящие нарушения церебрального статуса у новорождённых (церебральной ишемии) в виде синдрома гипервозбудимости ($p < 0,002$).

Более высокие параметры физического развития детей в группе ИБ, возможно, также ассоциированы с меньшей частотой патологических состояний внутриутробного плода, встречающихся в данной группе. Несмотря на то, что общее количество ВПР и МАР было сопоставимо в группах сравнения и не имело статистически значимых различий, обращает на себя внимание их большее (по системам организма) разнообразие в группе детей, родившихся от ИБ.

Интересным представляется факт более серьезного отношения родителей при ИБ по проведению вакцинопрофилактики своих детей в условиях родильного дома, как в отношении вакцинации против туберкулеза, так и против ВГВ.

По остальным характеристикам здоровья или патологических состояний в раннем неонатальном периоде новорожденные (как доношенные, так и недоношенные) не имели различий в группах сравнения.

4.3 Особенности течения индуцированной беременности, родов, состояния внутриутробного плода, в зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий

Большая часть ИБ вне зависимости от метода ВРТ в анамнезе родителей, завершилась своевременными родами: в 195/205 (95,1 %) случаях в группе ЭКО, и в 193/204 (94,6 %) случаях в группе ИКСИ. Преждевременные роды составили 5,1 % от всех беременностей (21/409 случай) и не имели различий по способу родоразрешения в группах сравнения.

Осложнения течения настоящей беременности в зависимости от использованного метода ВРТ представлены в таблице 4.12. Наиболее частым осложнением являлась угроза прерывания беременности, диагностированная в обеих группах с одинаковой частотой. Но угроза прерывания в течение всей беременности чаще сохранялась в группе ЭКО – у 24/205 (11,7 %), в группе ИКСИ – у 7/204 (3,4 %) женщин ($p = 0,002$).

Таблица 4.12 – Характеристика состояний, осложнивших течение индуцированной беременности

Наименование заболеваний, код МКБ-Х	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	<i>p</i>
Угроза прерывания беременности (О20.0)	176 (85,9)	167 (81,9)	0,285
Угроза преждевременных родов (О47.0)	31 (15,1)	11 (5,4)	0,002
Преэклампсия (О14.0, О14.1)	25 (12,2)	20 (9,8)	0,528
Истмико-цервикальная недостаточность (О34.3)	34 (16,6)	25 (12,3)	0,260
Резус-иммунизация и другие формы изоиммунизации (О36.0, О36.1)	8 (3,9)	3 (1,5)	0,220
Патологические состояния внутриутробного плода (О36.3, О36.5)	26 (12,7)	38 (18,6)	0,104

Угроза прерывания беременности была наиболее характерна для I триместра, значительно реже встречаясь во II и III триместрах, независимо от метода ВРТ: при ЭКО – в 169/205 (82,4 %), 105/205 (51,2 %) и

в 31/205 (15,1 %) случаев, при ИКСИ – в 159/204 (77,9 %), 100/204 (49 %) и в 11/204 (5,4 %) случаев, соответственно.

С учётом проведённых выше сравнений проводился поиск предикторов угрозы прерывания беременности в I, II и III триместрах в группах ЭКО и ИКСИ по сравнению с группой СБ. В качестве потенциальных предикторов рассматривались: соматические заболевания матери, данные репродуктивного и акушерско-гинекологического анамнеза, особенности проведения ВРТ, осложнения настоящей беременности, курение матери. В каждом из триместров были выявлены разные механизмы, повышающие риск угрозы преждевременного прерывания беременности, поэтому они рассмотрены отдельно.

Самой частой причиной выкидыша в I триместре являются хромосомные аномалии [13, 126], поскольку в работе исследованы только исходы беременностей, завершившиеся родами, эта причина не учитывалась. Угроза прерывания беременности в I триместре по данным литературы может быть также связана с влиянием патологии, на фоне которой развивалось бесплодие [26, 129, 169], с патологией эндометрия и системы гемостаза [30, 53, 135], иметь в основе иммунологические причины [8, 36].

В таблице 4.13 приведены факторы, повышающие риск угрозы прерывания беременности в I триместре. с учётом корректировки на возраст матери и проведение ВРТ с уровнем статистической значимости менее 0,1, полученные в рамках многофакторной логистической регрессии. Данные предварительного анализа показали, что наличие угрозы прерывания беременности в I триместре не зависит от вида применяемой ВРТ технологии.

Таблица 4.13 – Факторы риска угрозы прерывания беременности в I триместре, с учётом корректировки на возраст матери и проведение ВРТ

Фактор	Оценка	<i>p</i>	OR	CI
Число предыдущих родов	–0,290	0,044	0,748	(0,564; 0,993)
Эндометриоз (N80)	0,859	0,048	2,361	(1,007; 5,532)
Сальпингит, оофорит (N70.0, N70.9)	0,412	0,052	1,510	(0,997; 2,287)
ИЦН (O34.3)	1,101	0,002	3,007	(1,485; 6,088)
Синдром гиперстимуляции яичников (N98.1)	1,706	0,017	5,507	(1,355; 22,384)
Йоддефицитные состояния (E01)	0,810	0,016	2,247	(1,162; 4,346)
Антифосфолипидный синдром (D68.6)	2,147	0,046	8,557	(1,04; 70,411)

На втором этапе была построена модель многофакторной логистической регрессии для предсказания угрозы прерывания беременности в I триместре. Выявлены следующие предикторы: проведение ВРТ, число родов, наличие эндометриоза, сальпингита, оофорита в анамнезе матери, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), синдром гиперстимуляции яичников, наличие заболеваний и состояний, связанных с дефицитом йода, без нарушения функции щитовидной железы и антифосфолипидный синдром (АФС). Характеристики качества полученной модели: AUC = 0,795 (CI 0,758 – 0,831), чувствительность = 0,791, специфичность = 0,700. Матрица ошибок приведена в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Матрица ошибок созданной модели оценки угрозы прерывания беременности в I триместре

	Расчетные значения	
	нет угрозы	выявлена угроза
Угрозы прерывания беременности нет	152	65
Выявлена угроза прерывания беременности	84	318

Полученные отношения шансов (OR) характеризуют риск угрозы прерывания беременности в I триместре следующим образом (при прочих равных факторах):

- риск выше в группе ИБ по сравнению с СБ в 4,699 раза ($OR = 4,699$, $CI = (3,04; 7,265)$);
- наличие каждого из предыдущих успешных родов уменьшает риск в 0,748 раза ($OR = 0,748$, $CI = (0,564; 0,993)$);
- наличие эндометриоза в анамнезе увеличивает риск в 2,361 раза ($OR = 2,361$, $CI = (1,007; 5,532)$);
- наличие сальпингита, оофорита в анамнезе увеличивает риск в 1,51 раза ($OR = 1,510$, $CI = (0,997; 2,287)$);
- истмико-цервикальная недостаточность увеличивает риск в 3,007 раза ($OR = 3,007$, $CI = (1,485; 6,088)$);
- синдром гиперстимуляции яичников увеличивает риск в 5,507 раза ($OR = 5,507$, $CI = (1,355; 22,384)$);
- йоддефицитные состояния увеличивают риск в 2,247 раза ($OR = 2,247$, $CI = (1,162; 4,346)$);
- АФС увеличивает риск в 8,557 раза ($OR = 8,557$, $CI = (1,04; 70,411)$).

Таким образом, наибольшее повышение риска угрозы прерывания беременности в I триместре связано с комплексом факторов, как приведших к необходимости проведения ВРТ, так и с самой технологией. В группе ИБ риск прерывания беременности выше в 4,7 раз по сравнению с СБ. При этом, на данном этапе использованный метод ВРТ (ЭКО, ИКСИ) не имеет значения. Существенное значение имеет такое осложнение ВРТ, как синдром гиперстимуляции яичников. Из соматической патологии особое значение имеют йоддефицитные состояния, подтверждающие важную роль гормонального баланса для пролонгирования беременности.

Вторая группа причин, в большей степени связана с иммунологическими нарушениями: истмико-цервикальная недостаточность, несмотря на то, что является полиэтиологичным состоянием, не менее чем в 80 % случаев ассоциирована с интраамниальной инфекцией [17, 179]. Наличие эндометриоза, являющегося многофакторным заболеванием, включающим в себя как дисгормональные, так и иммунологические причины, увеличивает риск в 2,4 раза.

Нарушения в системе гемостаза имеют принципиально важное значение для качественной имплантации и пролонгирования беременности: наличие АФС увеличивает риск прерывания беременности на ранних сроках в 8,6 раз. Таким образом, полученные данные согласуются с данными литературы, подтверждая значение гормональных, иммунологических и связанных с патологией системы гемостаза факторов для успешной имплантации эмбриона и пролонгирования беременности. Наличие в анамнезе женщины успешных исходов предыдущих беременностей, завершившихся родами, ассоциировано с уменьшением риска.

К угрозе прерывания беременности в более поздние сроки приводят эндокринные, инфекционные, анатомические, иммунологические факторы [13]. В таблице 4.15 приведены факторы, повышающие риск угрозы прерывания беременности во II триместре, с учётом корректировки на возраст матери и проведения ВРТ с уровнем статистической значимости менее 0,1, полученные в рамках многофакторной логистической регрессии. Данные предварительного анализа показали, что наличие угрозы прерывания беременности во II триместре также не зависит от вида применяемой ВРТ технологии.

Таблица 4.15 – Факторы риска угрозы прерывания беременности во II триместре, с учётом корректировки на возраст матери и проведение ВРТ

Фактор	Оценка	<i>p</i>	OR	CI
Эндометриоз (N80)	0,751	0,015	2,118	(1,154; 3,889)
Истмико-цервикальная недостаточность (O34.3)	3,266	< 0,001	26,209	(10,244; 67,058)
Патология системы гемостаза (D68.5, D68.6, D68.8)	0,670	< 0,001	1,955	(1,351; 2,829)

На втором этапе была построена модель многофакторной логистической регрессии для предсказания угрозы прерывания беременности во II триместре. Выявлены следующие предикторы: возраст женщины, вынашивающей беременность, проведение ВРТ, наличие эндометриоза и патологии системы гемостаза в анамнезе, истмико-цервикальная недостаточность. Характеристики

качества полученной модели: $AUC = 0,741$ ($CI\ 0,701 - 0,781$), чувствительность = 0,669, специфичность = 0,722. Матрица ошибок приведена в таблице 4.16.

Таблица 4.16 – Матрица ошибок созданной модели оценки угрозы прерывания беременности во II триместре

	Расчетные значения	
	нет угрозы	выявлена угроза
Угрозы прерывания беременности нет	257	99
Выявлена угроза прерывания беременности	87	176

Полученные отношения шансов (OR) характеризуют риск угрозы прерывания во II триместре беременности следующим образом (при прочих равных факторах):

- риск возрастает с увеличением возраста женщины, вынашивающей беременность, на каждый год в 1,013 раза ($OR = 1,013$, $CI = (0,977; 1,050)$);
- риск выше в группе ИБ по сравнению с СБ в 1,88 раза ($OR = 1,88$, $CI = (1,197; 2,952)$);
- наличие эндометриоза в анамнезе увеличивает риск в 2,118 раза ($OR = 2,118$, $CI = (1,154; 3,889)$);
- истмико-цервикальная недостаточность увеличивает риск в 26,2 раза ($OR = 26,209$, $CI = (10,244; 67,058)$);
- патология системы гемостаза увеличивает риск в 1,955 раза ($OR = 1,955$, $CI = (1,351; 2,829)$).

Таким образом, наибольшее повышение риска угрозы прерывания беременности во II триместре связано с наличием истмико-цервикальной недостаточности, увеличивающий риск досрочного прерывания беременности в 26 раз. Сохраняется влияние ВРТ, но в меньшей степени, по сравнению с I триместром, увеличивая риск в 2 раза по сравнению с СБ; эндометриоза и

патологии системы гемостаза. Возраст женщин, вынашивающих беременность, не оказывает отрицательного влияния.

В таблице 4.17 приведены факторы, повышающие риск угрозы прерывания беременности в III триместре, с учётом корректировки на возраст матери и проведения ВРТ с уровнем статистической значимости менее 0,1, полученные в рамках многофакторной логистической регрессии. При анализе рисков, приводящих к угрозе преждевременных родов, приобретают значение факторы, связанные с инфекционными причинами, а также плацентарная недостаточность. Данные предварительного анализа показали, что угроза преждевременных родов зависит от метода применяемой ВРТ технологии.

Таблица 4.17 – Факторы риска угрозы прерывания беременности в III триместре с учётом корректировки на возраст матери и проведение ВРТ

Фактор	Оценка	<i>p</i>	OR	CI
Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе (O03)	0,912	0,014	2,490	(1,206; 5,142)
Цитомегаловирусная инфекция во время беременности (B25)	1,799	0,017	6,043	(1,372; 26,628)
ВГВ, ВГС в анамнезе (B18.1, B18.2)	1,318	0,014	3,736	(1,309; 10,664)
Истмико-цервикальная недостаточность (O34.3)	1,553	< 0,001	4,725	(2,434; 9,17)
Плацентарная недостаточность (O36.5)	0,574	0,066	1,776	(0,963; 3,275)
Синдром гиперстимуляции яичников (N98.1)	1,125	0,003	3,079	(1,474; 6,43)
Кардиомиопатия (I42)	2,088	< 0,001	8,066	(2,356; 27,612)

При построении предиктивной модели многофакторной логистической регрессии для угрозы прерывания беременности в III триместре с учетом корректировки на возраст матери выявлены следующие предикторы: вид ВРТ, наличие самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе, цитомегаловирусная инфекция (случаи обнаружения CMV методом ПЦР во время беременности) и наличие вирусного гепатита (В, С) у матери, ИЦН, плацентарная

недостаточность, синдром гиперстимуляции яичников, кардиомиопатии. Характеристики качества полученной модели: AUC = 0,774 (CI 0,707 – 0,841), чувствительность = 0,683, специфичность = 0,762. Матрица ошибок приведена в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Матрица ошибок созданной модели оценки угрозы прерывания беременности в III триместре

	Расчетные значения	
	нет угрозы	выявлена угроза
Нет угрозы прерывания	426	133
Выявлена угроза прерывания	19	41

Полученные отношения шансов (OR) характеризуют риск прерывания беременности в III триместре следующим образом (при прочих равных факторах):

- риск выше в группе ЭКО по сравнению с СБ в 0,932 раза (OR = 0,932, CI = (0,433; 2,002);
- риск ниже в группе ИКСИ по сравнению с СБ в 0,294 раза (OR = 0,294, CI = (0,117; 0,740);
- наличие самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе увеличивает риск в 2,490 раза (OR = 2,490, CI = (1,206; 5,142);
- цитомегаловирусная инфекция (случаи обнаружения CMV методом ПЦР во время беременности) увеличивает риск в 6,043 раза (OR = 6,043, CI = (1,372; 26,628);
- вирусные гепатиты (В, С) в анамнезе увеличивают риск в 3,736 раза (OR = 3,736, CI = (1,309; 10,664);
- истмико-цервикальная недостаточность увеличивает риск в 4,725 раза (OR = 4,725, CI = (2,434; 9,17);
- наличие плацентарной недостаточности увеличивает риск в 1,776 раза (OR = 1,776, CI = (0,963; 3,275);
- синдром гиперстимуляции яичников увеличивает риск в 3,079 раза (OR = 3,079, CI = (1,474; 6,43);

– наличие у матери кардиомиопатии увеличивает риск в 8,066 раз (OR = 8,066, CI = (2,356; 27,612)).

Учитывая полученные данные, вид ВРТ приобретает значение только при угрозе прерывания беременности в III триместре: и в группе ИКСИ он ниже на 70,6 % по сравнению с СБ, в то время как в группе ЭКО статистически значимого отличия с группой СБ не выявлено. Инфекционные процессы существенно увеличивают риск прерывания беременности в III триместре (ЦМВ в 6, вирусные гепатиты В и С в 3,7 раз); сохраняет своё значение истмико-цервикальная недостаточность, повышающая риск в 4,7 раза. Из соматической патологии заслуживает внимания наличие кардиомиопатии у матери, повышающей риск угрозы прерывания беременности в III триместре в 8 раз. Заслуживает внимания факт повышения риска самопроизвольного прерывания беременности не только в I триместре (в 5,5 раз), но и в III триместре (в 3 раза) при синдроме гиперстимуляции яичников. В настоящем исследовании при диагностированном СГЯ 33/42 (78,6 %) эмбрионов были перенесены свежими. Учитывая немногочисленные данные, этот вопрос требует дополнительного изучения.

Осложнения, приводящие к патологическим состояниям внутриутробного плода более подробно представлены в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Патологические состояния внутриутробного плода при индуцированной беременности

Патологические состояния	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	<i>p</i>
Беременность, осложнённая плацентарной недостаточностью:	48 (23,4)	53 (26)	—
– декомпенсированная форма, сопровождающаяся развитием СЗРП	7 (14,6)	16 (30,2)	0,095
– субкомпенсированная форма, сопровождающаяся развитием хронической внутриутробной гипоксии плода без СЗРП	5 (10,4)	8 (15,1)	0,561
– дистресс-синдром плода	5 (10,4)	5 (9,4)	1,000

Продолжение таблицы 4.19

Патологические состояния	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	<i>p</i>
Беременность, неосложнённая плацентарной недостаточностью:	157 (76,6)	151 (74)	0,568
– синдром задержки роста плода (СЗРП)	5 (3,2)	7 (4,6)	0,567
– дистресс-синдром плода	5 (3,2)	5 (3,3)	1,000

Плацентарная недостаточность диагностирована в обеих группах и встречалась с близкой частотой, вместе с тем, в группе ИКСИ она реже была представлена компенсированными формами – в 29/53 (54,7 %) случаях, в группе ЭКО – в 36/48 (75 %) случаях ($p = 0,039$). При имеющейся плацентарной недостаточности в последующем в группе ИКСИ 16/53 детей рождены с ЗВУР (13 детей имели асимметричный вариант, 3 – симметричный), в группе ЭКО – 7/48 детей рождены с ЗВУР (у 6 диагностирован асимметричный вариант, у одного – симметричный). Общее количество детей, рождённых с внутриутробным замедлением роста и недостаточностью питания также несколько чаще встречалось в группе ИКСИ: у 23/204 (11,3 %), по сравнению с группой ЭКО у 12/205 (5,9 %) детей ($p = 0,053$).

Острая внутриутробная гипоксия плода в обеих группах регистрировалась с одинаковой частотой – по 10 (4,9 %) случаев в каждой из групп. Это послужило поводом к изменению плана родоразрешения в пользу операции кесарева сечения по экстренным показаниям – в группе ЭКО в 7/10 (70 %) случаях, ИКСИ – в 8/10 (80 %) случаях. Ни один ребёнок не был рождён в асфиксии, но имели место аспирационные синдромы – в группе ЭКО у двух детей, в группе ИКСИ – у одного ребёнка.

Причины, приводящие к патологическим состояниям внутриутробного плода различны, но все они приводят к нарушению маточно-плацентарной перфузии и ухудшению питания плода [18, 168]. В таблице 4.20 приведены OR с уровнем статистической значимости менее 0,1, полученные в рамках логистической регрессии, учитывающей возраст женщины, вынашивающей беременность.

Таблица 4.20 – Факторы, повышающие риск развития синдрома задержки роста плода, с учётом корректировки на возраст женщины, вынашивающей беременность

Фактор	Оценка	<i>p</i>	OR	CI
Беременность, осложнившаяся плацентарной недостаточностью (О36.5)	2,270	< 0,001	9,681	(5,694; +∞)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (K25, K26)	1,564	0,040	4,778	(1,074; 21,267)

При построении предиктивной модели многофакторной логистической регрессии для формирования синдрома задержки роста плода с учетом корректировки на возраст женщины, вынашивающей беременность, выявлены следующие предикторы: наличие плацентарных нарушений, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе матери.

Полученные отношения шансов (OR) характеризуют риск развития задержки роста плода следующим образом (при прочих равных факторах):

- плацентарные нарушения увеличивают риск в 9,681 раза (OR = 9,681, CI = (5,694; +∞);
- наличие у матери язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки увеличивает риск в 4,778 раза (OR = 4,778, CI = (1,074; 21,267).

Характеристики качества полученной модели: AUC = 0,764 (CI 0,712 – 0,816), чувствительность = 0,738, специфичность = 0,788. Матрица ошибок приведена в таблице 4.21.

Таблица 4.21 – Матрица ошибок созданной модели оценки синдрома задержки роста плода

	Расчетные значения	
	нет СЗРП	есть СЗРП
Нет синдрома задержки роста плода	425	114
Есть синдром задержки роста плода	21	59

Учитывая полученные данные, было подтверждено, что основной причиной задержки роста плода является наличие нарушений плацентарной перфузии, повышающей риск в 9,7 раз. Проведение ВРТ и его виды не влияют на задержку роста плода; в большей степени оказывают влияние факторы, связанные со здоровьем женщины, вынашивающей беременность. Следует отметить, что все пациентки с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки ($n = 10$), повышающей риск в 4,8 раз, имели более низкий ИМТ 19,8 (19,7; 20,5), у каждой второй из женщин он был ниже нормальных значений. Вероятно, наличие данной патологии, с учетом особенностей питания, послужило причиной недостаточного питания плода, что и было диагностировано в последующем: у 3 детей при рождении диагностирован ассиметричный вариант ЗВУР.

Отдельно рассматривалась оценка риска возникновения дистресс-синдрома плода. В таблице 4.22 приведены OR с уровнем статистической значимости менее 0,1, полученные в рамках логистической регрессии, учитывающей возраст женщины, вынашивающей беременность и наличие ВРТ. Проведенный предварительно анализ показал, что формирование дистресс-синдрома плода не зависит от использованного вида ВРТ технологии, но приобретает значение вид бесплодия в анамнезе родителей.

Таблица 4.22 – Факторы, повышающие риск развития дистресс-синдрома плода, с учётом корректировки на возраст женщины, вынашивающей беременность, и проведение ВРТ

Фактор	Оценка	<i>p</i>	OR	CI
Число предыдущих родов	–0,465	0,164	0,628	(0,326; 1,208)
Наличие мужского фактора бесплодия в анамнезе	1,117	0,026	3,055	(1,143; 8,166)
Беременность, осложнившаяся плацентарной недостаточностью (О36.5)	1,899	< 0,001	6,681	(3,515; 12,697)
Венозная недостаточность (I87.2)	0,878	0,059	2,407	(0,967; 5,993)

При построении предиктивной модели многофакторной логистической регрессии для возникновения дистресс-синдрома плода выявлены следующие предикторы: проведение ВРТ, число предыдущих родов, наличие мужского фактора бесплодия в анамнезе, плацентарные нарушения и венозная недостаточность у матери. Характеристики качества полученной модели: AUC = 0,8 (CI 0,735 – 0,865), чувствительность = 0,64, специфичность = 0,856. Матрица ошибок приведена в таблице 4.23.

Таблица 4.23 – Матрица ошибок созданной модели оценки дистресс-синдрома плода

	Расчетные значения	
	нет дистресс-синдрома	есть дистресс-синдром
Нет дистресс-синдрома плода	487	82
Есть дистресс-синдром плода	18	32

Полученные отношения шансов (OR) характеризуют риск возникновения дистресс-синдрома плода следующим образом (при прочих равных факторах):

– ИБ по сравнению с СБ связана с более низким риском в 0,168 раза (OR = 0,168, CI = (0,069; 0,411);

- наличие каждого дополнительных успешных родов уменьшает риск в 0,628 раза ($OR = 0,628$, $CI = (0,326; 1,208)$);
- наличие мужского фактора увеличивает риск в 3,055 раза ($OR = 3,055$, $CI = (1,143; 8,166)$);
- плацентарные нарушения увеличивают риск в 6,681 раза ($OR = 6,681$, $CI = (3,515; 12,697)$);
- наличие венозной недостаточности увеличивает риск в 2,407 раза ($OR = 2,407$, $CI = (0,967; 5,993)$).

Учитывая полученные данные, риск возникновения дистресс-синдрома плода возрастает закономерно при наличии плацентарных нарушений в 6,7 раз; венозной недостаточности в 2,5 раза. Интересным представляется факт возрастания риска дистресс-синдрома плода при мужском факторе бесплодия в анамнезе в 3 раза, при этом метод ВРТ не имеет значения. При ИБ в данном исследовании риск ниже на 83 % по сравнению с группой СБ, что, вероятно, связано с преобладанием планового оперативного родоразрешения в этой группе. Риск развития дистресс-синдрома плода уменьшается при наличии в анамнезе беременностей, завершившихся родами.

По способу родоразрешения в обеих группах преобладало оперативное родоразрешение – в группе ЭКО 119/205 (58 %) случаев, в группе ИКСИ – 115/204 (56,4 %) случаев. Вместе с тем в группе ИКСИ, вне зависимости от срока гестации на момент родоразрешения, отмечена тенденция к более частому оперативному родоразрешению по экстренным показаниям, по сравнению с группой ЭКО – у 46/204 (22,6 %) и у 36/205 (17,6 %) рожениц соответственно ($p = 0,219$). Способ родоразрешения и основные состояния новорождённых, связанные с процессом родов, представлены в таблице 4.24.

Родовая травма в группах сравнения представлена кефалогематомами (в группе ЭКО они выявлены у 5/205 (2,4 %), ИКСИ – у 13/204 (6,4 %) детей), в одном случае диагностирован перелом ключицы (в группе ЭКО при экстренных оперативных родах).

Таблица 4.24 – Структура патологических состояний и общего состояния при рождении в группах сравнения в зависимости от способа родоразрешения

Показатели	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	p
Дети, рождённые при самопроизвольных родах	86 (42,0)	89 (43,6)	0,765
Родовая травма (P10-P15)	4 (4,7)	8 (9,0)	0,371
Неонатальные аспирационные синдромы (P24.0-8)	3 (3,5)	4 (4,5)	1,000
Асфиксия при рождении (P21)	1 (1,2)	3 (3,4)	0,621
Состояние при рождении: – удовлетворительное – средней степени – тяжелое – очень тяжелое	81 (94,2) 3 (3,5) 1 (1,2) 1 (1,2)	81 (91) 6 (6,7) 1 (1,2) 1 (1,2)	0,872
Возможность приложить ребёнка к груди	82 (95,3)	82 (92,1)	0,536
Дети, рождённые при экстренных оперативных родах	36 (17,6)	46 (22,6)	0,219
Родовая травма (P10-P15)	2 (5,6)	3 (6,5)	1,000
Неонатальные аспирационные синдромы (P24.0-8)	2 (5,6)	2 (4,3)	1,000
Асфиксия при рождении (P21)	0	0	—
Состояние при рождении: – удовлетворительное – средней степени – тяжелое – очень тяжелое	24 (66,7) 9 (25,0) 3 (8,3) 0	38 (82,6) 6 (13) 2 (4,4) 0	0,243
Возможность приложить ребёнка к груди	24 (66,7)	38 (82,6)	0,122
Дети, рождённые при плановых оперативных родах	83 (40,5)	69 (33,8)	0,184
Родовая травма (P10-P15)	0	2 (2,9)	0,204
Неонатальные аспирационные синдромы (P24.0-8)	0	0	—
Асфиксия при рождении (P21)	0	0	—
Состояние при рождении: – удовлетворительное – средней степени – тяжелое – очень тяжелое	83 (100) 0 0 0	62 (89,9) 4 (5,8) 3 (4,3) 0	0,003
Возможность приложить ребёнка к груди	83 (100)	63 (91,3)	0,008

Состояние 7/69 (10,1 %) детей из группы после ИКСИ, рождённых при плановых оперативных родах, было расценено как состояние средней степени тяжести и тяжёлое. Тяжесть состояния была обусловлена наличием у детей ВПР (2), диабетической фетопатии (2), транзиторного тахипноэ новорождённых (3). Оценка по шкале Апгар в зависимости от срока гестации при рождении представлены в таблице 4.25.

Таблица 4.25 – Оценка по шкале Апгар при рождении в группах сравнения

Показатели	ЭКО (n = 205)	ИКСИ (n = 204)	p
Доношенные новорожденные	n = 195	n = 193	—
Срок родоразрешения (недели)	39 (38,5; 40)	39,5 (38,5; 40)	0,135
Оценка по шкале Апгар 1 мин*	7,9/8 (8; 8)	7,9/8 (8; 8)	0,636
Оценка по шкале Апгар 5 мин*	8,6/9 (8; 9)	8,6/9 (8; 9)	0,566
Недоношенные новорожденные	n = 10	n = 11	—
Срок родоразрешения (недели)	35,2 (35; 35,5)	35,5 (34,8; 35,8)	0,466
Оценка по шкале Апгар 1 мин*	7,2/7 (7; 7)	7,5/8 (7; 8)	0,122
Оценка по шкале Апгар 5 мин*	8/8 (8; 8)	8,1/8 (8; 8)	0,391
Примечание. * – данные представлены в виде среднее / медиана, верхней и нижней квартили – М / Me (Q1; Q3).			

Таким образом, основываясь на анализе полученных данных, можно сделать вывод о том, что в антенатальном периоде на риск досрочного прерывания беременности могут влиять различные факторы, своевременная коррекция которых будет иметь значение для пролонгирования беременности. Наряду с общеизвестными факторами, значение для развития осложнений беременности имеет определённая соматическая патология матери (йоддефицитные состояния, кардиомиопатии – повышая риск преждевременного прерывания беременности; а язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки – задержки роста плода). Особого внимания заслуживает такое осложнение ВРТ, как синдром гиперстимуляции яичников, повышающий риск прерывания беременности в III триместре. Данные исследования показали, что метод ВРТ приобретает значение только при угрозе

прерывания беременности в III триместре, снижая его при использовании метода ИКСИ. В тоже время мужской фактор бесплодия, существенно повышает риск развития дистресс-синдрома плода, что, в свою очередь, сопровождается более частой сменой плана по способу родоразрешения в пользу операции кесарева сечения в экстренном порядке в группе ИКСИ. Но ведение индуцированной беременности со своевременной коррекцией осложнений, позволяет рождаться большинству детей при доношенном сроке гестации вне зависимости от выбранного метода ВРТ.

4.4 Основные показатели здоровья новорождённых от индуцированной беременности, в зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий

Большинство детей – 388/409 (94,9 %) – были рождены при доношенном сроке гестации. Недоношенными при сроке 34 и более недель гестации в группе ЭКО родилось 10/205 (4,9 %) детей, в группе ИКСИ – 11/204 (5,4 %) детей. В таблице 4.26 приведены основные параметры физического развития доношенных детей от ИБ, в зависимости от метода ВРТ.

Таблица 4.26 – Показатели физического развития у доношенных детей от индуцированной беременности в группах сравнения

Показатели*	ЭКО (n = 195)	ИКСИ (n = 193)	p
Масса тела, г	3500 (3180; 3865)	3460 (3100; 3780)	0,242
Масса тела, центильные значения	77,6 (54,3; 92,3)	72,3 (46,2; 87,4)	0,032
Длина тела, см	53 (51,5; 54)	53 (51; 54)	0,553
Длина тела, центильные значения	98,7 (94,2; 99,7)	98,7 (94,2; 99,6)	0,884
Окружность головы, см	35 (34; 36)	35 (34; 36)	0,646
Окружность головы, центильные значения	82,3 (61; 94,5)	78,4 (53,4; 93,8)	0,176
Окружность груди, см	34 (33; 35,5)	34 (33; 35)	0,097
Убыль первоначальной массы тела (%)	5,8 (4,5; 7,2)	5,4 (4,4; 6,7)	0,335

В связи с малочисленностью недоношенных детей в группах сравнения, возможно отметить то, что в группе недоношенных детей после ИКСИ масса и длина тела ниже по сравнению с группой ЭКО, хотя и находятся в пределах референсных значений для гестационного срока: масса тела составила 2 440 (2 045; 2 645) и 2 590 (2 385; 2 860), длина тела 46 (44,5; 47) и 48,5 (45,5; 49) соответственно.

Распространённость задержки внутриутробного роста (ЗВУР) у детей от индуцированной беременности представлена в таблице 4.27. Несоответствие массо-ростовых показателей гестационному возрасту, без учёта срока гестации при рождении, несколько чаще встречалось у детей из группы после ИКСИ: у 23/204 (11,3 %) детей, по сравнению с группой после ЭКО – у 12/205 (5,9 %) детей ($p = 0,054$). Маловесные к сроку гестации дети (P05.0) преобладали в обеих группах (10/12 (83,3 %) детей – после ЭКО и 20/23 (87,0 %) детей – после ИКСИ).

У детей из группы после ИКСИ тяжёлая степень ЗВУР диагностирована у 4/23 (17,4 %): у 3 детей асимметричная форма, у 1 ребёнка – симметричная. В группе детей после ЭКО только у одного ребёнка из 12 выявлен симметричный вариант ЗВУР тяжёлой степени (8,3 %).

Таблица 4.27 – ЗВУР при рождении у детей в группах сравнения

Показатели	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	<i>p</i>
Доношенные новорожденные	n = 195	n = 193	—
Замедление роста и недостаточность питания:	11 (5,6)	19 (9,8)	0,132
– маловесный для ГВ* плод (P05.0)	10 (5,1)	18 (9,3)	0,120
– малый размер плода для ГВ* (P05.1)	1 (0,5)	1 (0,6)	1,000
Недоношенные новорожденные	n = 10	n = 11	—
Замедление роста и недостаточность питания:	1 (10)	4 (36,4)	0,311
– маловесный для ГВ* плод (P05.0)	0	2 (18,2)	0,476
– малый размер плода для ГВ* (P05.1)	1 (10)	2 (18,2)	1,000
Примечание. *ГВ – гестационный возраст.			

Данные по частоте соматической патологии при ИБ в зависимости от метода ВРТ представлены в таблице 4.28.

При анализе структуры заболеваемости и патологических состояний, у детей в зависимости от вида бесплодия в анамнезе родителей и использованного метода ВРТ, выявляются определенные различия в структуре патологии при сравнении групп. В группе детей после ИКСИ чаще встречалась патология центральной нервной системы (в виде церебральной ишемии) и задержка внутриутробного развития. По остальным группам нозологий в группах сравнения различий выявлено не было.

Таблица 4.28 – Структура заболеваний/патологических состояний в раннем неонатальном периоде у детей (доношенных/недоношенных), в зависимости от метода ВРТ

Наименование заболеваний, код МКБ-Х	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	p
Замедление роста и недостаточность питания (P05)	12 (5,9)	23 (11,3)	0,054
Неонатальная желтуха, обусловленная чрезмерным гемолизом, другими и неуточнёнными причинами (P58-P59)	19 (9,3)	15 (7,4)	0,592
Внутрижелудочковые кровоизлияния (P52)	6 (2,9)	5 (2,5)	1,000
Респираторные нарушения, возникшие в перинатальном периоде (всего)	19 (9,3)	18 (8,8)	1,000
- дыхательное расстройство у новорождённых (P22.0, P22.8-9)	6	3	—
- транзиторное тахипноэ новорождённых (P22.1)	4	6	—
- врождённая пневмония (P23)	4	3	—
- неонатальные аспирационные синдромы (P24.0-8)	5	6	—
- неонатальная аспирационная пневмония (P24.9)	0	0	—
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35-P39), всего	12 (5,9)	16 (7,8)	0,442
- бактериальный сепсис новорождённого (P36)	0	1	—
- омфалит новорождённого (P38)	1	0	—
- врождённые вирусные инфекции (P35)	1	0	—
- конъюнктивит и дакриоцистит новорождённого (P39.1)	6	5	—
- неонатальная инфекция мочевыводящих путей (P39.3)	4	10	—

Продолжение таблицы 4.28

Наименование заболеваний, код МКБ-Х	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	p
Перинатальные гематологические нарушения (P53, P60, P61), всего	11 (5,4)	4 (2)	0,112
- геморрагическая болезнь новорождённого (P53)	1	0	—
- полицитемия новорождённого (P61.1)	4	1	—
- анемия (P61.2-4)	1	0	—
- преходящая неонатальная тромбоцитопения (P61.0)	5	3	—
Гемолитическая болезнь плода и новорождённого (P55-P57)	8 (3,9)	3 (1,5)	0,220
Другие нарушения церебрального статуса новорождённого (P91)	13 (6,3)	28 (13,7)	0,014
Аномалии развития (Q00-Q99), ед.	42 (20,5)	36 (17,6)	0,529

Общее число ВПР и МАР не имело статистически значимых различий в группах (Таблица 4.29), но установлены существенные различия в структуре ВПР у детей от ИБ в зависимости от выбранного метода ВРТ.

Таблица 4.29 – Общее количество врождённых пороков и малых аномалий развития у детей в зависимости от метода ВРТ

Показатель	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	p
Общее количество детей с ВПР	7 (3,4)	15 (7,4)	0,084
Детей с ВПР, подлежащими регистрации	3 (1,5)	11 (5,4)	0,032
Детей с МАР	34 (16,6)	25 (12,3)	0,260

При рассмотрении видов ВПР у детей, выявлена тенденция к преобладанию в группе детей после ИКСИ более тяжелых их форм (Таблица 4.30).

Таблица 4.30 – Структура врождённых пороков развития и хромосомных аномалий у детей в зависимости от вида бесплодия и метода ВРТ

Вид ВПР, хромосомных аномалий, код МКБ-Х	ЭКО n = 205	ИКСИ n = 204
Множественные ВПР:		
– ВПР ЧЛС: двусторонняя неполная расщелина твердого и мягкого неба, двусторонний врожденный вывих головок бедер, разгибательная контрактура коленных суставов	—	1
– ВПР почки: кистозная дисплазия + ВПС: множественные дефекты межжелудочковой, дефект межпредсердной перегородки	1	—
ВПС: дефект межжелудочковой перегородки (Q21.0)	1	5
ВПР ЖКТ: атрезия двенадцатиперстной кишки (Q41.0)	—	1
ВПР почки: кистозная дисплазия (Q61.4)	—	2
Крипторхизм		
– односторонний (Q53.1)	1	2
– двусторонний (Q53.2)	—	1
Синдактилия пальцев ног (Q70.3)	1	1
Врожденная косолапость (Q66)	1	1
Полидактилия, кисть (Q69.0)	1	—
Киста яичника (Q50.1)	1	—
Синдром Дауна (Q90)	—	1
Всего, абс. (%)	7 (3,4)	15 (7,4)

Малые аномалии развития представлены на рисунке 4.3.

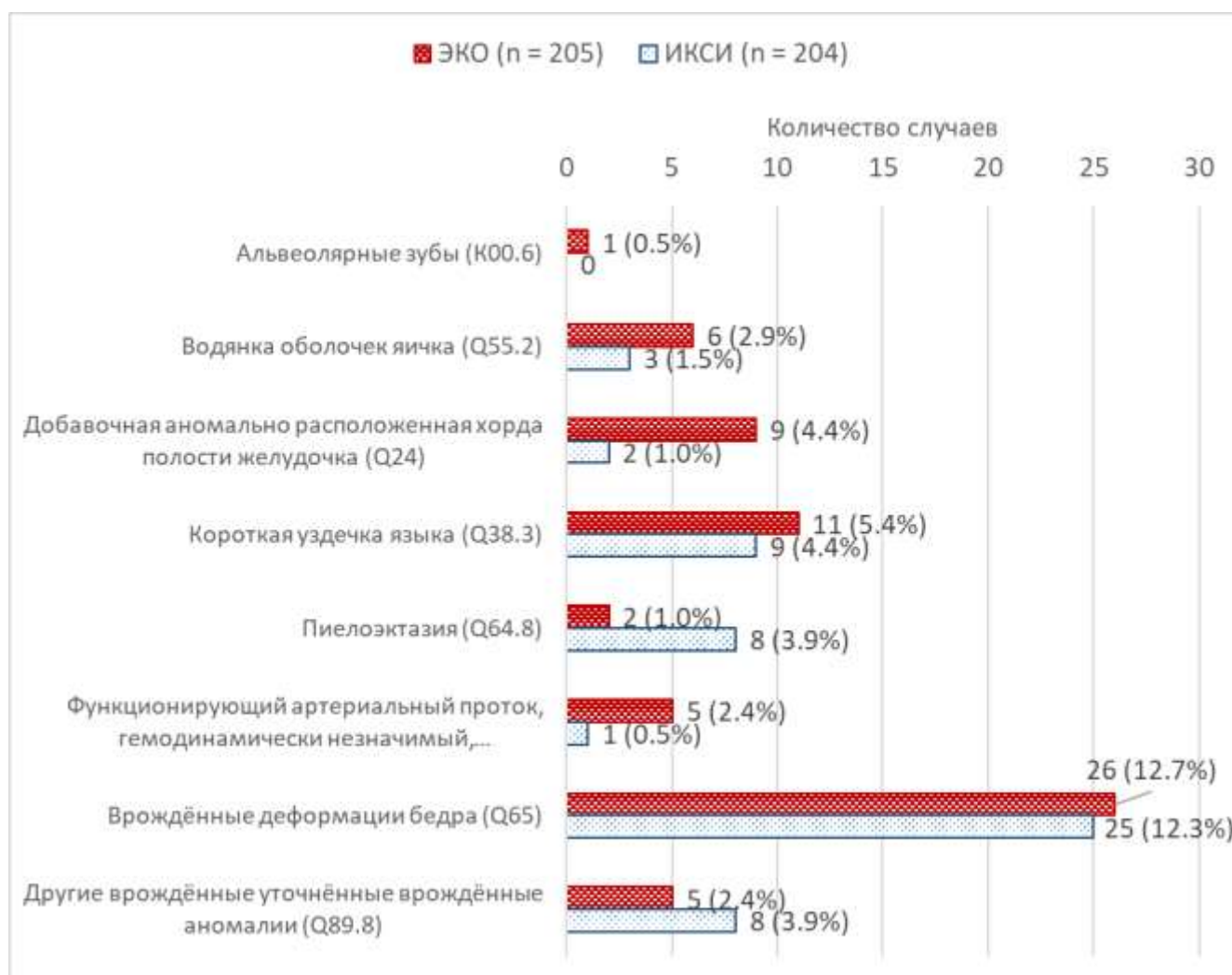


Рисунок 4.3 – Структура малых аномалий развития у детей в зависимости от вида бесплодия родителей и использованного метода ВРТ

Данные показателей лабораторных исследований у детей в группах сравнения представлены в таблице 4.31. Показатели данных гемограммы и уровня глюкозы крови в группах сравнения (как у доношенных, так и у недоношенных новорождённых) находились в пределах референсных значений. Уровень общего билирубина у детей, родившихся недоношенными, был выше уровня физиологических значений.

Таблица 4.31 – Лабораторные показатели у детей в группах сравнения

Показатель*	ЭКО (n = 205)	ИКСИ (n = 204)	p
1-е сутки после рождения			
Количество лейкоцитов ($10^9/\text{л}$)	22,1 (19; 26,8)	22,8 (18,8; 26,4)	0,937
Показатель*	ЭКО (n = 205)	ИКСИ (n = 204)	p
3-и сутки после рождения			
Количество эритроцитов ($10^{12}/\text{л}$)	5,4 (5; 5,8)	5,3 (4,9; 5,8)	0,767
Уровень гемоглобина (г/л)	190 (175; 206)	190 (175; 208)	0,629
Количество лейкоцитов ($10^9/\text{л}$)	12,5 (10,4; 14,7)	12,4 (10,2; 15)	0,975
Доношенные новорождённые	n = 195	n = 193	—
Глюкозы крови (ммоль/л), 1 сутки после рождения	3,8 (3,5; 4,3)	3,9 (3,6; 4,4)	0,235
Уровень общего билирубина крови (мкмоль/л), 3 сутки после рождения*	146 (108,5; 182)	141 (105; 179)	0,734
Недоношенные новорождённые	n = 10	n = 11	—
Уровень глюкозы крови (ммоль/л), 1 сутки после рождения	3,5 (3; 4,1)	3,7 (3,5; 4,6)	0,417
Уровень общего билирубина крови (мкмоль/л), 3 сутки после рождения*	200 (167; 213,5)	170 (152,5; 239,5)	0,705
Примечание. * – без учёта детей с гемолитической болезнью новорождённых.			

В таблице 4.32 представлены данные о составе, объеме, условиях проводимой терапии в группах сравнения (доношенных и недоношенных детей). Статистически значимых различий по количеству доношенных детей, требовавших проведения интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде и длительности их пребывания в условиях стационара, выявлено не было.

В группе недоношенных новорождённых, дети из группы после ЭКО чаще требовали проведения интенсивной терапии и антибактериальной терапии, по сравнению с группой после ИКСИ, что отразилось и на длительности их пребывания в условиях стационара: количество койко-дней составило в группе ЭКО 13 (10,2; 14), в группе ИКСИ – 8 (6,5; 9,5), ($p = 0,003$).

Таблица 4.32 – Проводимое лечение у детей в группах сравнения, в зависимости от методов ВРТ

Проводимое лечение	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	<i>p</i>
Доношенные новорожденные	n = 195	n = 193	—
Проведение интенсивной терапии	10 (5,1)	15 (7,8)	0,309
Респираторная терапия, всего	2 (1,0)	2 (1,0)	1,000
– инвазивная вентиляция лёгких (ИВЛ)	2	2	—
– неинвазивная вентиляция (NCPAP)	—	—	—
Инфузионная терапия	12 (6,2)	12 (6,2)	1,000
Антибактериальная терапия	13 (6,7)	23 (11,9)	0,082
Фототерапия	63 (32,3)	65 (33,7)	0,829
Недоношенные новорождённые	n = 10	n = 11	—
Проведение интенсивной терапии	10 (100)	7 (63,6)	0,090
Респираторная терапия, всего	2 (20)	2 (18,2)	1,000
– инвазивная вентиляция лёгких (ИВЛ)	—	1	—
– неинвазивная вентиляция (NCPAP)	2	1	—
Инфузионная терапия	7 (70)	3 (27,3)	0,086
Антибактериальная терапия	8 (80)	3 (27,3)	0,030
Фототерапия	8 (80)	9 (81,8)	1,000

Первый этап аудиологического скрининга проведен у 173/205 (84,4 %) детей из группы после ЭКО и у 152/204 (74,5 %) детей группы после ИКСИ. У большинства детей – 153/173 (88,4 %) из группы после ЭКО и 141/152 (92,8 %) после ИКСИ – тест отоакустической эмиссии зарегистрирован с обеих сторон. Нарушения слуха, выявленные на I этапе аудиологического скрининга в условиях родильного дома несколько чаще диагностированы у детей группы ЭКО – у 20/173 (11,6 %), по сравнению с группой ИКСИ – у 11/152 (7,2 %). Но у детей группы ИКСИ отмечена тенденция к двустороннему отсутствию регистрации отоакустической эмиссии: в 5/11 (45,5 %), после ЭКО в 4/20 (20 %) случаях. При этом у детей не было выявлено серьёзной соматической или инфекционной патологии в раннем неонатальном периоде.

I этап скрининга новорождённых на наследственные заболевания был проведен у всех детей. У 3-х (1,5 %) детей из группы после ЭКО потребовалось проведение II этапа скрининга (в 2-х случаях для диагностики муковисцидоза и в одном – галактоземии). У детей группы после ИКСИ проведение II этапа скрининга потребовалось у 2 детей для диагностики муковисцидоза. Ни в одном случае указанные заболевания на II этапе подтверждены не были.

Данные о проведении вакцинации против вирусного гепатита В (ВГВ) и туберкулёза (БЦЖ) представлены на рисунке 4.4. Отмечено ответственное отношение к проведению профилактических прививок против туберкулёза у родителей обеих групп детей, различий по отказам от профилактических прививок в зависимости от метода ВРТ не установлено. Вместе с тем, обращает на себя внимание, что в обеих группах все же имели место отказы от проведения вакцинопрофилактики, в большей степени это касалось вакцинации против ВГВ.

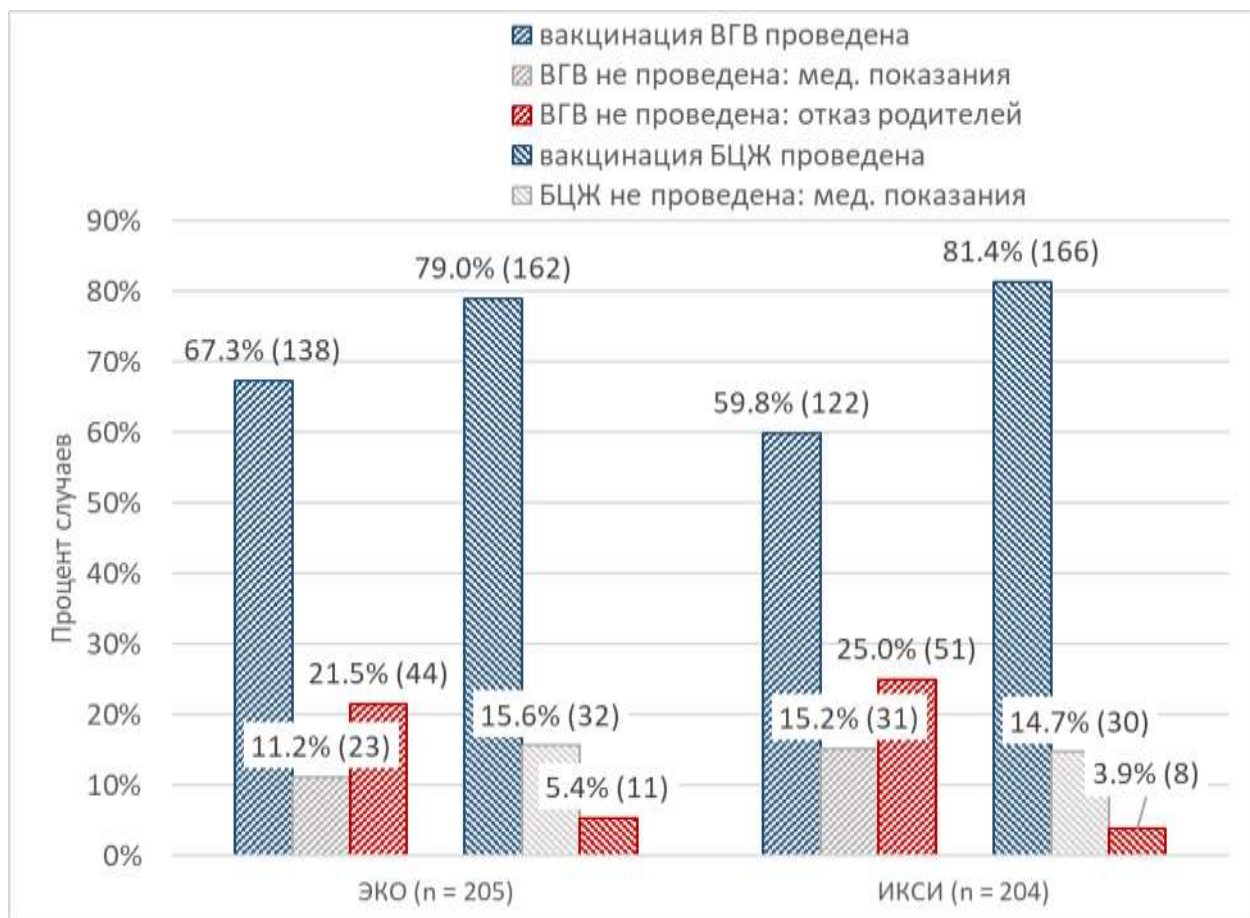


Рисунок 4.4 – Частота вакцинации против ВГВ и туберкулёза и отказов от её проведения в группах детей от индуцированной беременности

РЕЗЮМЕ

Несмотря на то, что статистически значимых различий по основным показателям, характеризующим состояние здоровья детей в раннем неонатальном периоде, родившихся от индуцированной беременности в зависимости от выбранного метода ВРТ, не получено, более выраженные нарушения морфогенеза и более тяжелые формы задержки внутриутробного роста встречались в группе детей, рождённых от ИБ с использованием метода ИКСИ. Особого внимания данная группа заслуживает по частоте регистрации у них ВПР и более «тяжелых» их форм. В связи с этим, для данной категории пациенток необходимо более тщательное обследование в антенатальном периоде для своевременного выявления аномалий развития у плода.

Более частые нарушения ранней адаптации в группе детей после ИКСИ, вероятно связанные с более низкой толерантностью плода к родам в этой группе (представлено в разделе 4.3), проявляющиеся в транзиторных неврологических нарушениях (в виде церебральной ишемии с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости), не отразились на длительности пребывания этих детей в условиях стационара.

Особого внимания заслуживает тенденция к более частой регистрации нарушений слуха у детей от ИБ с использованным методом ИКСИ. У детей этой группы при отсутствии серьёзной соматической и инфекционной патологии в раннем неонатальном периоде отмечена тенденция к более частому двустороннему отсутствию регистрации теста отоакустической эмиссии, проводимому на I этапе аудиологического скрининга.

ГЛАВА 5 ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

5.1 Основные характеристики отдельных показателей состояния здоровья детей первого года жизни в зависимости от способа возникновения беременности (индуцированной и спонтанной)

Дети, родившиеся в условиях МЦ «АВИЦЕННА», после выписки из родильного дома имеют возможность (по желанию их родителей) наблюдаться в условиях педиатрического отделения консультативной поликлиники центра. Данный формат медицинского сопровождения предполагает следующие виды медицинских услуг: диспансерное наблюдение врача-педиатра, осмотры узких специалистов, проведение всех необходимых лабораторных и инструментальных исследований в декретированные сроки. Медицинское сопровождение пациентов в условиях МЦ «АВИЦЕННА» осуществляется в соответствии с приказами Минздрава России № 1346 и № 514н [40, 41]. И дополнительно к ним, на основании программы наблюдения детей первого года жизни «Здоровый малыш» МЦ «АВИЦЕННА», предусмотрено проведение трёхкратного осмотра врачом педиатром в течение первого месяца жизни (на дому), осмотра детского травматолога-ортопеда в возрасте 1 и 6 месяцев, детского гинеколога (для девочек) и уролога (для мальчиков) в 3 месяца, проведение нейросонографии в 3 месяца, ОАК и ОАМ до 6 раз (при необходимости) в течение первого года жизни, исследование уровня общего билирубина и глюкозы крови в возрасте 1 месяца жизни. При необходимости, по направлению специалиста, в условиях Медицинского центра «АВИЦЕННА» возможно проведение практически любого диагностического обследования.

В связи с этим, в течение первого года жизни продолжили наблюдение в педиатрическом отделении МЦ «АВИЦЕННА» 112/619 (18,3 %) детей, которые были включены в данное исследование. В зависимости от способа возникновения беременности эти дети были разделены на 2 группы:

80/409 (19,6 %) детей, родившихся от индуцированной беременности (ИБ), и 32/210 (15,4 %) ребенка, родившихся от спонтанной беременности (СБ).

Данное обстоятельство (возможность динамического наблюдения в МЦ, где проведен весь цикл от инициации беременности, её сопровождения и родоразрешения, а также дальнейшее наблюдение по специальным программам в течение первого года жизни) позволило провести сравнительную характеристику отдельных показателей состояния здоровья в указанных группах детей. На данном этапе из исследования были исключены дети, рождённые от ИБ в программе переноса эмбриона пациентке-реципиенту (программа «Суррогатное материнство»).

Дети, которые были включены в группы на данном этапе исследования, родились в основном при доношенном сроке гестации. В группе детей, рождённых от ИБ, 7/80 (8,7 %) – были рождены от преждевременных родов при сроке гестации 34 недели и более, а в группе родившихся от СБ, таких детей было 2/32 (6,2 %). В связи с тем, что количество недоношенных детей незначительно в группах сравнения, провести сравнительную оценку физического развития этих детей не представляется возможным, но все они, вне зависимости от способа инициации беременности к 12 месяцам жизни достигли параметров физического развития, соответствующих возрасту.

В связи с тем, что физическое развитие детей, родившихся недоношенными, имеет свои особенности, в частности им свойственен аспект «догоняющего роста», а также то обстоятельство, что недоношенные дети, включенные в данное исследование, относились к категории «поздних недоношенных» (срок гестации при рождении 34 и более недель), была проведена сравнительная характеристика параметров физического развития на первом году жизни между детьми, родившимися доношенными и недоношенными. Статистически значимых различий по показателям выявлено не было, вне зависимости от способа возникновения беременности. Так, масса тела при достижении ими возраста 12 месяцев у родившихся доношенными ($n = 103$) составила 10 360 (9 550; 11 465) г, у родившихся

недоношенными ($n = 9$) – 10 080 (9 960; 10 730) г, рост – 77 (75,5; 79,2) см и 75 (74,5; 78) см, соответственно, индекс массы тела – 17,5 (16,5; 18,5) и 17,9 (16,4; 18,6), соответственно. Прибавки массы тела и роста: увеличение роста в течение первого года жизни у доношенных детей составило 25 (23; 26) см, у недоношенных – 29 (27,5; 30) см ($p = 0,421$), прибавка массы тела за год: 6920 (6267,5; 7820) г и 7640 (7170; 8230) г ($p = 0,087$) соответственно. Таким образом, показатели догоняющего роста, характерного для недоношенных детей, продемонстрированы также в настоящем исследовании. В дальнейшем, с учетом «выравнивания» показателей физического развития к 12 месяцам жизни, оценка параметров физического развития детей проводилась без учёта срока гестации при рождении. Основные показатели физического развития и их центильные значения (ЦЗ) у детей групп сравнения в возрасте 12 месяцев жизни представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Параметры физического развития детей в возрасте 12 месяцев в группах сравнения

Показатели*	ИБ ($n = 80$)	СБ ($n = 32$)	p
Масса тела, г	10 140 (9491; 11185)	10 635 (10030; 11806)	0,087
Отношение массы тела к росту (ЦЗ)	77,6 (47,3; 92,5)	90,4 (76,3; 95)	0,081
Отношение массы тела к возрасту (ЦЗ)	81 (57,8; 95,9)	88,2 (73,2; 98,3)	0,292
Рост, см	77,5 (75; 79)	77 (75; 79)	0,421
Рост к возрасту (ЦЗ)	82,5 (61,9; 97,3)	77,1 (52,6; 96,2)	0,553
Окружность головы (ОГ), см	48,5 (46; 49)	49 (47; 50)	0,136
ОГ по отношению к возрасту (ЦЗ)	98,3 (79; 99,6)	98,9 (84,8; 100)	0,320
Окружность груди, см	49,8 (48; 51,6)	51 (48,9; 53,1)	0,083
Индекс массы тела	17 (16,4; 18,4)	17,8 (17,2; 18,7)	0,041
Индекс массы тела (ЦЗ)	67,7 (43,5; 89)	85,4 (70,5; 93,4)	0,040
Примечание. ЦЗ – центильные значения.			

Таким образом, при оценке параметров физического развития у детей, рождённых от индуцированной и спонтанной беременности, в возрасте 12 месяцев выявлены статистически значимые различия только по ИМТ: у детей от СБ он выше. Различия по отставанию параметров физического по отношению к долженствующим в группах сравнения также отсутствовали (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Характеристика параметров физического развития (при недостаточности питания) детей групп сравнения в возрасте 12 месяцев

Параметры недостаточности питания (БЭН)	ИБ n = 80		СБ n = 32		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
Дефицит массы тела к долженствующей массе тела по росту	4	5,0	2	6,2	1,000
Дефицит роста к долженствующему росту по возрасту	7	8,7	3	9,4	1,000

Из данных, представленных в таблице, следует, что при достижении 12 месяцев жизни отставание по параметрам физического развития по отношению к долженствующим показателям у детей, рождённых от ИБ имели 11/80 (13,8 %), в группе от СБ – 4/32 (12,5 %) детей, ($p = 1,000$). Среди детей, имеющих отставание параметров физического развития к возрасту 12 месяцев не было недоношенных и родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). В большинстве случаев - у 14/15 (93,3 %) детей была констатирована легкая степень БЭН, только один ребенок имел дефицит роста к долженствующему по возрасту средней степени тяжести.

На момент рождения у детей, родившихся от ИБ, ЗВУР имела место в 7/80 (8,7 %) случаях наблюдения, в частности, у 1 ребенка был выставлен диагноз «Малый к сроку гестации при рождении», у 6 – «Маловесный к сроку гестации», а в группе детей, рождённых от СБ у 2/32 (6,2%) детей было установлено несоответствие массо-ростовых показателей сроку гестации (маловесный к сроку гестации). При достижении возраста 12 месяцев все дети, рождённые с ЗВУР, вне зависимости от способа возникновения беременности, имели массо-ростовые показатели, соответствующие возрасту. опережающие

параметры (темпы) физического развития у детей (центильные значения) групп сравнения представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Параметры физического развития (опережающие темпы) у детей групп сравнения в возрасте 12 месяцев

Параметры физического развития, центильные значения	ИБ n = 80		СБ n = 32		p
	абс.	%	абс.	%	
Масса тела к росту (выше среднего, 85–97 центиль)	22	27,5	15	46,9	0,074
Масса тела к росту (высокие, выше 97 центиля)	10	12,3	4	12,5	1,000
Масса тела к возрасту (выше среднего, 85–97 центиль)	15	18,8	7	21,9	0,793
Масса тела к возрасту (высокие, выше 97 центиля)	17	21,2	10	31,2	0,329
Рост к возрасту (выше среднего, 85–97 центиль)	10	12,5	3	9,4	0,755
Рост к возрасту (высокие, выше 97 центиля)	26	32,5	8	25	0,500
Индекс массы тела (выше среднего, 85–97 центиль)	19	23,7	12	37,5	0,164
Индекс массы тела (высокие, выше 97 центиля)	7	8,7	4	12,5	0,507

Характеристика гармоничности параметров физического развития у детей в группах сравнения, представлена на рисунке 5.1. В обеих группах в равной степени превалировало гармоничное развитие, достигая более 70 % случаев. При дисгармоничном развитии структура отклонений в группах отличалась: так в группе детей, родившихся от ИБ, преобладала категория, у которой масса тела не соответствовала более высокому росту 10/13 (76,9 %), в группе детей, родившихся от СБ, отмечалось преобладание массы тела у 3/4 (75 %). При резко дисгармоничном развитии характер отклонений в группах сравнения установлен с одинаковой частотой: в 6/10 (60 %) случаев при ИБ и в 2/4 (50 %) случаев при СБ диагностировано отставание показателей и массы тела и роста.

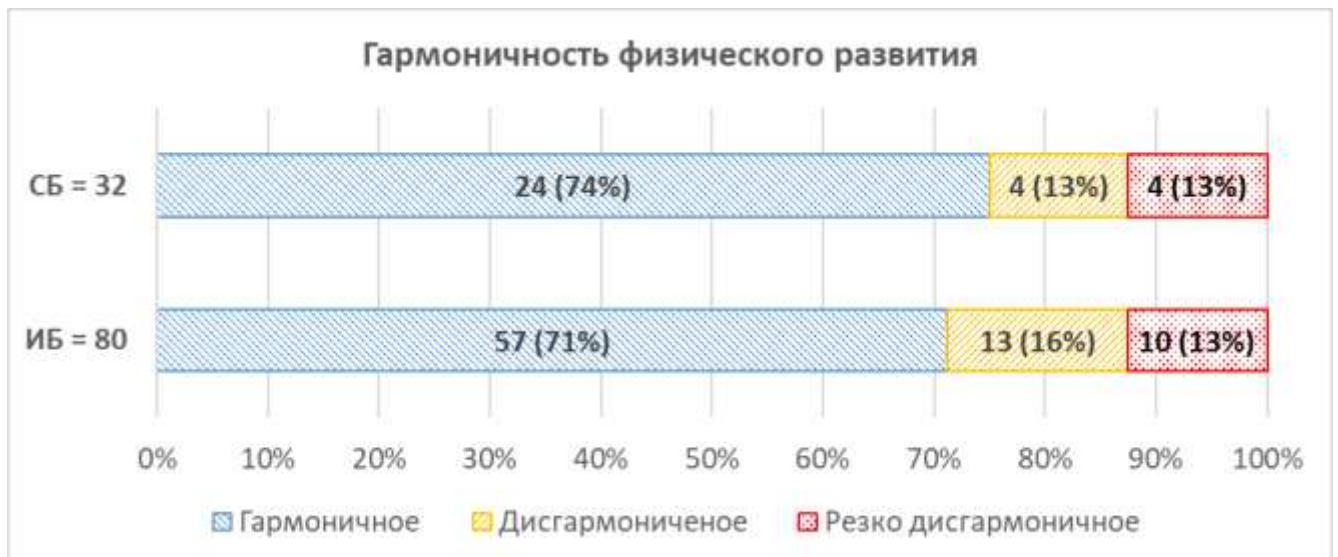


Рисунок 5.1 – Сравнительная характеристика показателей гармоничности физического развития у детей в возрасте 12 месяцев жизни

На рисунке 5.2 приведены кривые, построенные для анализа продолжительности грудного вскармливания детей первого года жизни в группах СБ и ИБ.

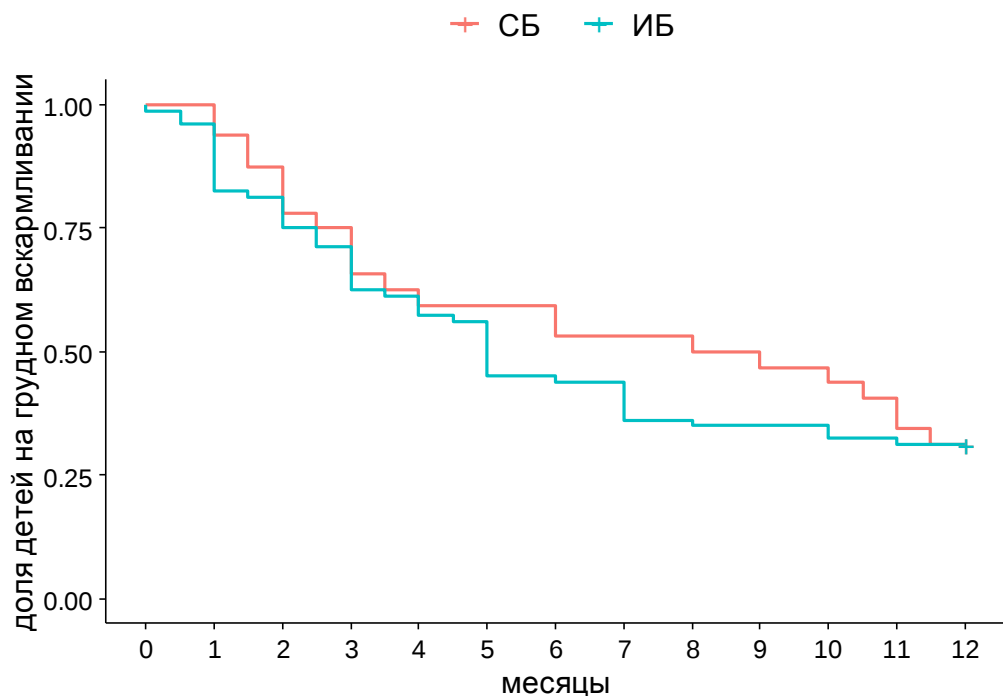


Рисунок 5.2 – Продолжительность грудного вскармливания у детей от спонтанной и индуцированной беременности в течение первого года жизни

К 12 месяцам жизни на естественном вскармливании с дотацией грудного молока остался каждый третий ребёнок вне зависимости от способа возникновения беременности: в группе СБ – 10 (31 %), в группе ИБ – 25 (31 %) детей. Статистически значимого отличия кривых продолжительности грудного вскармливания не выявлено ($p = 0,7$).

Характеристика отклонений в темпах психомоторного развития (ПМР) у детей на первом году жизни в группах сравнения представлена в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Сравнительная характеристика отклонений в темпах психомоторного развития детей в возрасте 12 месяцев

Показатели	ИБ (n = 80) абс. (%)	СБ (n = 32) абс. (%)	p
Отставание ПМР	9 (11,2)	3 (9,4)	0,544
ПМР соответствует возрасту	57 (71,3)	26 (81,2)	
Опережение ПМР	14 (17,5)	3 (9,4)	

Отклонения при оценке ПМР не превышали 2-х возрастных интервалов и не имели статистически значимых различий в группах. Структура заболеваемости у детей групп сравнения при достижении возраста 12 месяцев жизни представлена в таблице 5.5.

При анализе данных таблицы следует отметить, что врождённые пороки развития были диагностированы у 6/80 детей в группе ИБ и у 3/32 в группе СБ. У одного из детей ВПС сочетался с ВПР мужских половых органов. Большинство ВПР были диагностированы в раннем неонатальном периоде (5/7 и 2/3 соответственно).

Среди анемий, связанных с питанием, во всех случаях была диагностирована железодефицитная анемия легкой степени (D53), с показателями уровня гемоглобина превышающими значения 90 г/л.

Таблица 5.5 – Характеристика структуры заболеваемости детей групп сравнения в возрасте 12 месяцев

Группа заболеваний	ИБ (n = 80) абс. (%)	СБ (n = 32) абс. (%)	p
Инфекционные и паразитарные болезни	58 (72,5)	29 (90,6)	0,045
Анемии, связанные с питанием	10 (12,5)	8 (25)	0,52
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ:			
– недостаточность питания (E44)	11 (13,8)	4 (12,5)	1,000
– ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66)	2 (2,5)	0	1,000
Болезни нервной системы	38 (47,5)	19 (59,4)	0,299
Болезни глаза и его придаточного аппарата	3 (3,7)	0	0,556
Болезни уха и сосцевидного отростка	1 (1,2)	2 (6,2)	0,196
Болезни органов дыхания, из них:	4 (5,0)	3 (9,4)	0,512
– острый бронхит (J20)	3	2	
– пневмония (J18)	1	1	
– астма (J45.0)	0	0	
Болезни органов пищеварения	2 (2,5)	2 (6,2)	0,322
Болезни кожи и подкожной клетчатки	26 (32,5)	14 (43,8)	0,282
Болезни мочеполовой системы	6 (7,5)	1 (3,1)	0,671
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	17 (21,2)	6 (18,8)	1,000
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, из них:	6 (7,5)	3 (9,4)	0,713
– нервной системы	0	0	
– системы кровообращения	2*	3	
– женских половых органов	1	0	
– мужских половых органов	1	0	
– костно-мышечной системы	3	0	
Примечание. *У одного из детей ВПС сочетался с ВПР мужских половых органов.			

Заболевания глаз представлены непроходимостью носослезного канала (H04.5), потребовавшей хирургического лечения, а болезни уха и сосцевидного отростка – наружными острыми отитами (H60.3). Болезни органов пищеварения представлены транзиторной лактазной недостаточностью (E73.1), потребовавшей назначения заместительной ферментной терапии. Среди болезней кожи и подкожной клетчатки доминировали локальные формы атопического дерматита (L20.8). В число состояний, возникших в перинатальном периоде, была включена неонатальная желтуха (P59.9), имеющая затяжное течение.

Данные по структуре инфекционной заболеваемости отражены в таблице 5.6 и представлены ОРВИ, кишечными инфекциями, детскими инфекциями (коклюш, ветряная оспа, краснуха), инфекционными заболеваниями кожи и слизистых (паронихии, фурункулез, контактный моллюск, стоматиты, конъюнктивиты).

Таблица 5.6 – Сравнительная характеристика структуры инфекционных заболеваний у детей в течение первого года жизни

Нозология/Группа	ИБ (n = 80) абс. (%)	СБ (n = 32) абс. (%)	<i>p</i>
ОРВИ	48 (60,0)	27 (84,4)	0,015
Лямблиоз	12 (15,0)	1 (3,1)	0,105
Острые кишечные инфекции	5 (6,2)	0	0,319
Детские инфекции	1 (1,2)	2 (6,2)	0,196
Заболевания кожи и слизистых	2 (2,5)	7 (21,9)	0,002

Установлено, что среди детей, родившихся от ИБ, реже регистрировались инфекционные заболевания. Однако, в целом, эта разница не имела различий в группах сравнения, за исключением ОРВИ и заболеваний кожи и слизистых оболочек. Вместе с тем, 15/80 (18,8 %) из группы детей от ИБ перенесли ОРВИ дважды и более раз за первый год жизни, в то время как в группе детей от СБ каждый второй ребенок 17/32 (53,1 %) болел чаще одного раза в год.

Вакцинопрофилактика в полном объеме, согласно Национальному календарю профилактических прививок, к возрасту 12 месяцев жизни проведена 75/80 (93,8 %) детям из группы от ИБ и 17/32 (53,1 %) детям в группе от СБ. При проведении профилактических прививок в раннем неонатальном периоде родители детей, рождённых от ИБ, также более ответственно относились к профилактическим прививкам (сведения представлены в главе 4.2). Во всех случаях вакцинопрофилактика частично не выполнена за счёт профилактических прививок против кори, эпидемического паротита и краснухи. В обеих группах медицинский отвод от профилактической прививки был связан с перенесенными инфекционными заболеваниями.

Распределение детей по группам здоровья отражено на рисунке 5.3. Каких-либо отличий по группам здоровья выявлено не было. При комплексной оценке состояния здоровья детей при достижении ими возраста одного года не установлено статистически значимой разницы. Ни один из детей, рождённых от одноплодной беременности, вне зависимости от способа её возникновения, не был отнесен к IV и V группам здоровья, а частота III группы здоровья была практически одинаковой в группах сравнения и не превышала 10 %.

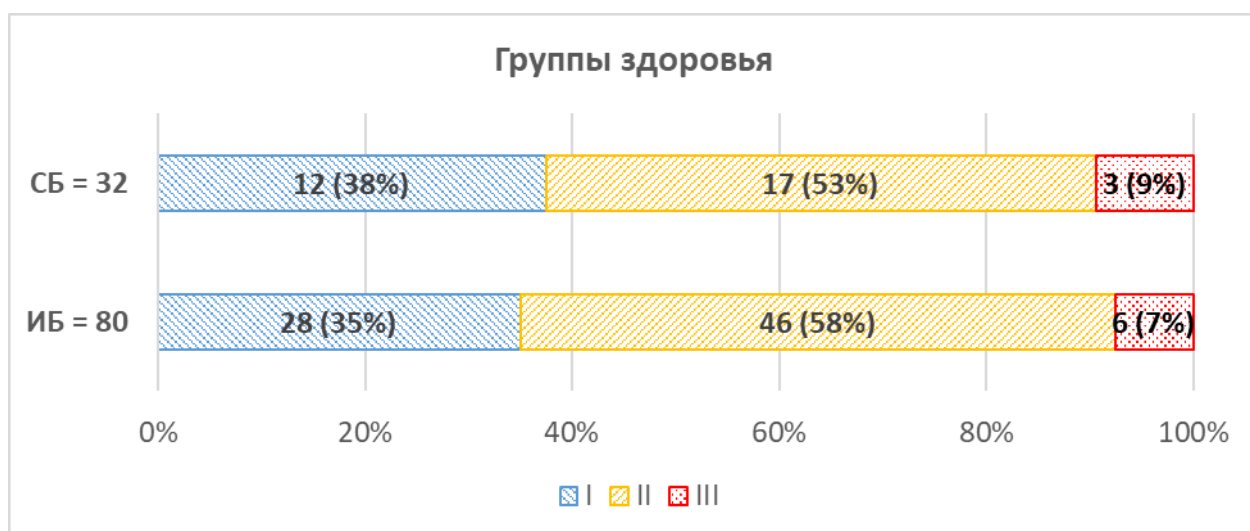


Рисунок 5.3 – Распределение детей групп сравнения по группам здоровья в возрасте 12 месяцев

РЕЗЮМЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что параметры физического развития у детей, рождённых от одноплодной беременности, вне зависимости от способа её возникновения, не имеют существенных отличий при достижении возраста 12 месяцев. Сравнительная характеристика в структуре соматической заболеваемости у детей от спонтанной и индуцированной беременности в течение первого года жизни также сопоставима. Среди детей, родившихся от ИБ, реже регистрировались инфекционные заболевания. Однако, в целом, эта разница не имела статистически значимых различий в группах сравнения, за исключением ОРВИ и заболеваний кожи и слизистых оболочек. В целом, при проведении комплексной оценки состояния здоровья детей при достижении возраста 12 месяцев различий в группах не установлено.

5.2 Сравнительная характеристика отдельных показателей состояния здоровья детей первого года жизни в зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий

В группы сравнения на данном этапе исследования было включено 80 детей первого года жизни, рожденных от одноплодной ИБ. Эта категория детей представлена 2 группами: от матерей у которых беременность была достигнута с помощью метода ЭКО – 30/80 (37,5 %) и 50/80 (62,5 %) детей от беременности, наступившей с помощью метода ИКСИ.

В группе ЭКО 2/30 (6,7 %) ребёнка, в группе ИКСИ 5/50 (10,0 %) детей были рождены недоношенными при сроке гестации 34 недели и более. В связи с тем, что количество недоношенных детей незначительно в группах сравнения, провести сравнительную оценку физического развития этих детей не представляется возможным. Тем не менее, в целом, при оценке параметров физического развития установлено, что недоношенные дети из группы ИКСИ к году имели более низкие показатели физического развития, по сравнению с детьми группы ЭКО: масса тела в группе ИКСИ 9 960 (9 000; 10 000) г, в группе

ЭКО – 10 730 г и 13 200 г (данные по 2 детям). Поскольку к возрасту 12 месяцев все дети, родившиеся недоношенными, достигли параметров физического развития, в соответствии с возрастом, оценка физического развития проводилась без учёта срока гестации при рождении (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Характеристика параметров физического развития детей в возрасте 12 месяцев в группах сравнения

Показатели*	ЭКО (n = 30)	ИКСИ (n = 50)	p
Масса тела (МТ), г	10 150 (9 439; 10 815)	10 140 (9 596; 11 195)	0,095
Отношение МТ к росту (ЦЗ)	80,5 (48,4; 88,3)	75,6 (47,6; 94,3)	0,889
Отношение МТ к возрасту (ЦЗ)	80,4 (53; 93,4)	81,5 (62,2; 96,7)	0,424
Рост, см	77 (75,1; 78,6)	77 (75; 79,4)	0,070
Рост (ЦЗ)	77,1 (47,4; 95,7)	82,5 (64,5; 98)	0,329
Окружность головы (ОГ), см	48 (45; 49)	48,8 (47,1; 49,5)	0,166
ОГ по отношению к возрасту (ЦЗ)	97,1 (52,8; 99,4)	98,9 (86,7; 99,9)	0,149
Окружность груди (ОГр), см	49 (47,6; 51)	50,8 (48,2; 52)	0,074
Индекс массы тела	17,3 (16,4; 18,3)	16,9 (16,4; 18,4)	0,929
Индекс массы тела (ЦЗ)	69 (44,1; 87,8)	67,7 (44,2; 90,7)	0,941
Примечание. ЦЗ – центильные значения.			

Отставание параметров физического развития (в виде белково-энергетической недостаточности) в группах сравнения представлена в таблице 5.8. В группе детей ЭКО, недостаточность питания лёгкой степени выявлена в четырёх случаях, у одного ребёнка диагностирован дефицит роста к должностующему росту по возрасту средней степени. В группе детей ИКСИ все проявления БЭН были легкой степени. Ни один из детей, имеющих недостаточность питания в возрасте 12 месяцев, не был рождён недоношенным или с ЗВУР.

Таблица 5.8 – Недостаточность питания у детей от индуцированной беременности в возрасте 12 месяцев

Параметры недостаточности питания (БЭН)	ЭКО n = 30		ИКСИ n = 50		<i>p</i> *
	абс.	%	абс.	%	
Дефицит массы тела к должествующей массе тела по росту	2	6,7	2	3,9	0,628
Дефицит роста к должествующему росту по возрасту	3	10	4	8,0	1,000

Опережающие параметры (темпы) физического развития у детей (центильные значения) групп сравнения представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Характеристика опережающих темпов физического развития у детей групп сравнения в возрасте 12 месяцев

Параметры физического развития, центильные значения	ЭКО n = 30		ИКСИ n = 50		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
Масса тела к росту (выше среднего, 85–97 центиль)	10	33,3	12	24,0	0,441
Масса тела к росту (очень высокие, выше 97 центиля)	3	10	7	14,0	0,736
Масса тела к возрасту (выше среднего, 85–97 центиль)	6	20	9	18,0	1,000
Масса тела к возрасту (высокие, выше 97 центиля)	5	16,7	12	24,0	0,575
Рост к возрасту (выше среднего, 85–97 центиль)	6	20	4	8,0	0,164
Рост к возрасту (высокие, выше 97 центиля)	8	26,7	16	36,0	0,464
Индекс массы тела (выше среднего, 85–97 центиль)	7	23,3	12	24,0	1,000
Индекс массы тела (высокие, выше 97 центиля)	3	10	4	8,0	1,000

Показатели массы тела, соответствующие уровню «выше среднего» и «высокий» сочетались с высокими показателями роста: у 9/11 (81,8 %) детей из группы ЭКО и у 16/21 (76,2 %) детей группы ИКСИ, у остальных – показатели роста были в пределах среднестатистических значений. Характеристика гармоничности физического развития у детей в группах сравнения представлена на рисунке 5.4.

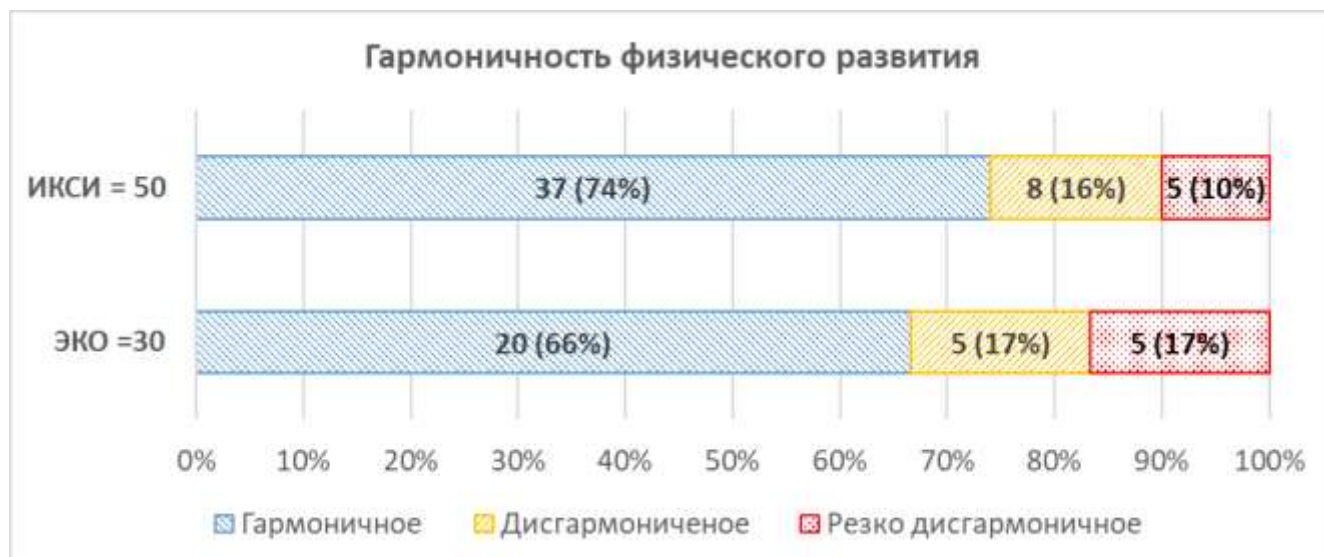


Рисунок 5.4 – Сравнительная характеристика показателей гармоничности физического развития в 12 месяцев жизни у детей в группах сравнения

В целом, частота регистрации и структура дисгармоничного развития в группах не отличалась ($p = 0,665$). Вместе с тем, наблюдается тенденция к более частой регистрации гармоничного развития у детей группы ИКСИ, по сравнению с группой ЭКО.

Сведения о распределении детей, находившихся на грудном вскармливании в разные возрастные периоды в группах сравнения, представлены на рисунке 5.5.

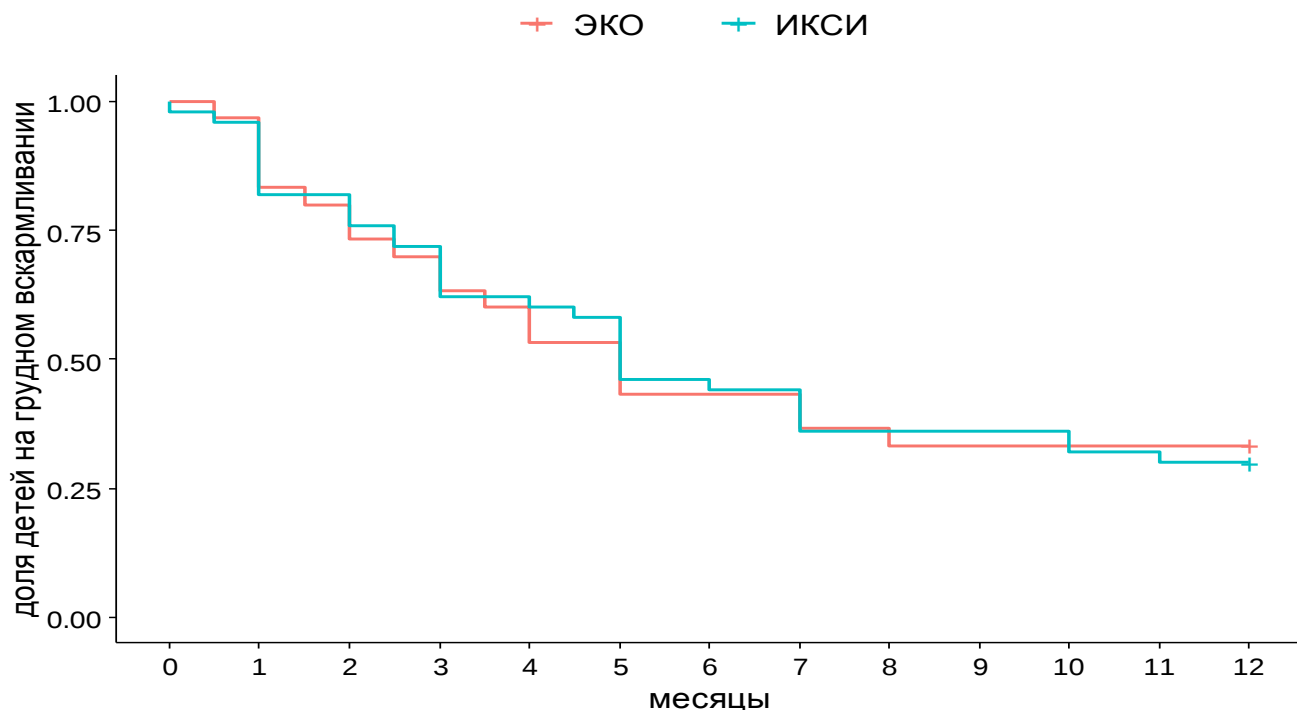


Рисунок 5.5 – Продолжительность грудного вскармливания у детей от индуцированной беременности в течение первого года жизни

Количество детей в разные возрастные периоды и продолжительность грудного вскармливания не зависели от использованного метода ВРТ в анамнезе родителей и были сопоставимы с группой СБ. Характеристика отклонений в темпах психомоторного развития (ПМР) у детей на первом году жизни в группах сравнения представлена в таблице 5.10. Отклонения при оценке ПМР не превышали 2-х возрастных интервалов и не имели статистически значимых различий в группах.

Таблица 5.10 – Сравнительная характеристика отклонений в темпах психомоторного развития детей в возрасте 12 месяцев в группах сравнения

Характер отклонений	ЭКО (n = 30) абс. (%)	ИКСИ (n = 50) абс. (%)	p
Отставание ПМР	3 (10)	6 (12,0)	0,575
ПМР соответствует возрасту	20 (66,7)	37 (74,0)	
Опережение ПМР	7 (23,3)	7 (14,0)	

Структура заболеваемости у детей групп сравнения в течение первого года жизни представлена в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Сравнительная характеристика структуры заболеваемости детей в течение первого года жизни в группах сравнения

Нозология/Группа	ЭКО (n = 30) абс. (%)	ИКСИ (n = 50) абс. (%)	<i>p</i>
Инфекционные и паразитарные болезни	19 (63,3)	39 (78,0)	0,198
Анемии, связанные с питанием	1 (3,3)	9 (18,0)	0,081
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ:			
– недостаточность питания (E44)	5 (16,7)	6 (12,0)	0,739
– ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66)	1 (3,3)	1 (2)	1,000
Болезни нервной системы	14 (46,7)	24 (48)	1,000
Болезни глаза и его придаточного аппарата	2 (6,7)	1 (2,0)	0,553
Болезни уха и сосцевидного отростка	1 (3,3)	0	0,375
Болезни органов дыхания, из них:	1 (3,3)	3 (6,0)	1,000
– острый бронхит (J20)	1	1	
– пневмония (J18)	0	2	
Болезни органов пищеварения	1 (3,3)	1 (2)	1,000
Болезни кожи и подкожной клетчатки	13 (43,3)	13 (26,0)	0,141
Болезни мочеполовой системы	3 (10)	3 (6,0)	0,667
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	6 (20)	11 (22,0)	1,000
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, из них:	3 (10,0)	4 (8,0)	1,000
– нервной системы	0	0	
– системы кровообращения	1	1	
– женских половых органов	1	0	
– мужских половых органов	0	1	
– костно-мышечной системы	1	2	

Таким образом, в структуре соматической патологии не выявлены статистически значимые различия. Все случаи анемии были лёгкой степени, диагностированы преимущественно у родившихся доношенными детей (в 80 % случаев), только 2 ребёнка в группе ИКСИ были рождены недоношенными, и в последующем имели анемию. В структуре заболеваемости отмечена тенденция к преобладанию болезней кожи и подкожной клетчатки у детей группы ЭКО (за счёт локальных форм атопического дерматита).

Данные по структуре инфекционной заболеваемости отражены в таблице 5.12 и представлены ОРВИ, кишечными инфекциями, детскими инфекциями (коклюш, ветряная оспа, краснуха), инфекционными заболеваниями кожи и слизистых (паронихии, стоматиты, конъюнктивиты). Установлена более частая заболеваемость детей группы ИКСИ острыми респираторными заболеваниями. Также отмечена тенденция к более частым повторным ОРВИ у детей этой группы: так 10 (20,0 %) из них перенесли ОРВИ дважды и более за первый год жизни, в то время как в группе детей ЭКО только 4 (13,3 %) ребёнка болели чаще одного раза в год, хотя статистически значимых различий получено не было.

Таблица 5.12 – Сравнительная характеристика структуры инфекционных заболеваний у детей в течение первого года жизни в группах сравнения

Нозология	ЭКО (n = 30) абс. (%)	ИКСИ (n = 50) абс. (%)	<i>p</i>
ОРВИ	13 (43,3)	35 (70,0)	0,033
Лямблиоз	5 (16,7)	7 (14,0)	0,756
Острые кишечные инфекции	1 (3,3)	4 (8,0)	0,645
Детские инфекции	0	1 (2)	1,000
Заболевания кожи и слизистых	1 (3,3)	1 (2)	1,000

Вакцинопрофилактика в полном объеме, согласно Национальному календарю профилактических прививок, к возрасту 12 месяцев жизни проведена

у 27 (90 %) детей в группе ЭКО и у 49 (96,1 %) детей из группы ИКСИ. Во всех случаях вакцинопрофилактика частично не выполнена за счёт профилактических прививок против кори, эпидемического паротита и краснухи. В обеих группах медицинский отвод от проведения профилактической прививки был связан с перенесенными ОРВИ.

Распределение детей по группам здоровья отражено на рисунке 5.6.

Каких-либо отличий по группам здоровья выявлено не было. Ни один из детей, вне зависимости от использованных методов ВРТ, не был отнесен к IV и V группам здоровья. Обращает на себя внимание, что в группе детей ЭКО большее количество детей (63 %) относится ко II группе здоровья и к III группе – 10 %, а в группе ИКСИ наоборот, большее количество детей отнесены к I группе здоровья и меньшее к III группе. Вместе с тем, эта тенденция не подтверждена статистической значимостью различий.

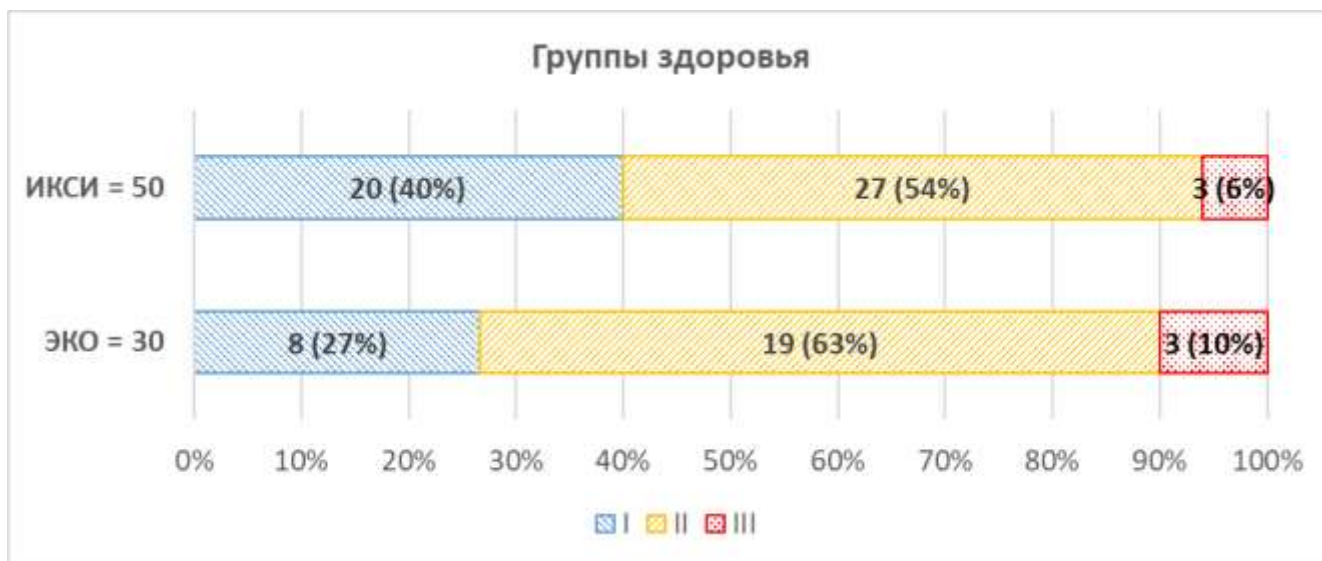


Рисунок 5.6 – Распределение детей от индуцированной беременности по группам здоровья в возрасте 12 месяцев

РЕЗЮМЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что выбранный метод ВРТ, в большей степени влияет на характеристики отдельных показателей здоровья детей (их различия) в неонатальном периоде (сведения

представлены в разделе 4.4). В течение же первого года жизни эти различия практически нивелируются.

Статистически значимых различий при оценке соматической заболеваемости не установлено. При оценке инфекционной заболеваемости установлено, что дети группы ИКСИ чаще болели острыми респираторными заболеваниями и имели тенденцию к повторным ОРВИ в течение первого года жизни. При проведении комплексной оценки состояния здоровья детей в возрасте 12 месяцев не было выявлено статистически значимых различий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена изучению успешных исходов индуцированной с помощью вспомогательных репродуктивных технологий беременности, на основании оценки взаимосвязи особенностей течения ante- и интранатального периода, а также данных репродуктивного здоровья родителей и соматического анамнеза матери, с основными показателями здоровья детей первого года жизни. Были выявлены факторы, повышающие риск неблагоприятных перинатальных исходов (преждевременного прерывания беременности в I, II и III триместрах, замедления роста плода и дистресс-синдрома плода), с учётом корректировки на факт проведения ВРТ и возраст матери. Оценка возможного влияния факторов, повышающих риск замедления роста и нарушения питания плода, а также рождения недоношенных детей актуальна, поскольку их учёт и своевременная коррекция позволяют улучшить основные показатели здоровья не только новорождённых, но и заложить основы для нормального роста и развития детей в более старшие возрастные периоды.

Исследования, посвящённые эффективности лечения бесплодия на основании оценки состояния здоровья детей, рождённых от индуцированной беременности, актуальны, в связи с высоким распространением бесплодия в мире [100, 129, 188] и активным использованием методов ВРТ, с помощью которых эта проблема активно решается в настоящее время [33, 95, 129]. Кроме этого, существует определённый дисбаланс полученных данных, поскольку внимание исследователей чаще сосредоточено на категории детей, имеющих определённые проблемы как в неонатальном периоде, так и в более старшем возрасте. В то же время детям, рождённым от одноплодной ИБ и признанными «условно здоровыми» на момент рождения, в большинстве случаев внимания уделяется меньше, а результаты уже имеющихся достижений медицинской науки и практики, экстраполируются на всех детей, рождённых при применении ВРТ. Отсутствие в большинстве стран единых реестров для детей, рождённых при использовании ВРТ, создаёт определённые проблемы для объективной оценки

эффективности ВРТ, поскольку не позволяет оценить единственно обоснованный параметр лечения бесплодия – основные показатели состояния здоровья детей [9, 33, 95]. Данных, оценивающих взаимосвязь исходного здоровья родителей и методов преодоления бесплодия с оценкой состояния здоровья детей на момент рождения и в последующем, также не много.

Поэтому исследования, проводимые в специализированных центрах, имеющих возможность оценить «полный цикл» лечения бесплодия от этапа подготовки к инициации беременности, выбора метода ВРТ и до рождения детей, с возможностью оценки основных параметров их здоровья в дальнейшем, позволяют получить более полную и достоверную информацию для оценки эффективности ВРТ. Указанные обстоятельства и нерешенные вопросы послужили основанием для выполнения данного исследования и определили его цель и задачи.

В ходе нашего исследования был проведён анализ успешных исходов индуцированной с помощью методов ВРТ беременности на примере детей, рождённых от одноплодной ИБ в период с 2006 по 2017 гг., лечение бесплодия родителей которых, медицинское сопровождение беременности и роды проводились в МЦ «АВИЦЕННА» (г. Новосибирск). Это позволило оценить в комплексе репродуктивный анамнез родителей, соматический и инфекционный анамнез матери, особенности эмбриологических протоколов и методов ВРТ, течение беременности, особенности родов, и основные характеристики здоровья детей от момента рождения до возраста 12 месяцев (у части детей, оставшихся по желанию их родителей под наблюдением в поликлиническом отделении МЦ).

В настоящем исследовании в совокупности были оценены более 240 различных показателей. Путём сопоставления основных параметров у 409 детей и их родителей при ИБ и у 210 детей, рождённых от спонтанной беременности (СБ) без бесплодия в анамнезе родителей, где gravidность и паритет были равны. В зависимости от использованного метода ВРТ, дети от ИБ были разделены на две группы: ЭКО и ИКСИ. Причины бесплодия, определяющие выбор метода ВРТ, имеют различия. В группе ИКСИ

статистически значимо чаще встречаются сочетанные с мужским фактором причины бесплодия. Исследование проводилось в парах преимущественно жителей мегаполиса (г. Новосибирск) без явного дефицита питания и в относительно однородной социальной группе. Поэтому влияние социально-экономических факторов на перинатальные исходы во всех группах было относительно равным и не учитывалось.

По результатам исследования было подтверждено, что дети, рожденные от ИБ, имели значительно более неблагоприятный пренатальный фон – они были рождены от родителей с длительностью бесплодия 6 (4; 10) лет и более старшей возрастной группы, по сравнению с детьми от СБ. Выявлены статистически значимые отличия gravidности в группах сравнения: в группе ИБ она была равна 2 (1; 3), в группе СБ - 1 (1; 2), ($p < 0,001$), при этом паритет не различался: в группе от ИБ - 1 (1; 2), в группе СБ - 1 (1; 2), ($p = 0,88$). У 131/218 (60,1 %) женщин при вторичной форме бесплодия в анамнезе были медицинские аборт, у 96/218 (44 %) – самопроизвольное прерывание беременности, у 42/218 (19,3 %) – сочетание указанных исходов беременностей. При этом первые роды при вторичном бесплодии были у 107/218 (49,1 %) женщин, в этой группе медицинские аборт были в анамнезе у 76/107 (71 %) женщин, у большинства из них однократно при первой беременности 63/76 (82,9 %). Это важный социальный аспект, заслуживающий особого внимания.

Полученные в ходе исследования данные согласуются с результатами большинства исследований, отмечающих не только отягощенный репродуктивный анамнез родителей, но и достаточно позднее обращение пациентов для решения проблем бесплодия с помощью ВРТ [54, 64, 105, 111, 116, 123, 151, 171]. Общемировую тенденцию к позднему обращению для решения проблемы бесплодия подтверждает то, что длительность бесплодия в парах, дождавшихся первенца, рождённого от первой беременности, среди всех ИБ, составила 6 (4; 9) лет (минимальный – 1 год, максимальный – 21 год), а при длительности бесплодия 10 и более лет в группе от ИБ 60/111 (54 %) новорождённых были первенцами.

Группы заболеваний, которые могли быть либо одной из причин бесплодия, либо повышать риски неблагоприятного течения беременности, статистически значимо преобладали у женщин, вынашивающих ИБ, в частности это касалось болезней эндокринной системы (206/409 (50,4 %), патологии системы гемостаза (197/409 (48,2 %), печени, желчевыводящих путей (146/409 (35,7 %) и сахарного диабета (47/409 (11,5 %)). Учитывая статистически значимые различия возраста пациенток, можно предположить, что часть соматической патологии у женщин группы ИБ, в большей степени могла быть связана именно с возрастом, что и было подтверждено с помощью метода многофакторной логистической регрессии. Проведенный анализ показал, что такие заболевания как артериальная гипертензия, венозная недостаточность, анемия - более характерны для возрастных пациенток. При этом не было выявлено значимых различий при сопоставлении данных соматического анамнеза у женщин в группе ИБ, в зависимости от использованного метода ВРТ, за исключением соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (F45.3), которая чаще встречалась в группе ИКСИ – у 36/204 (17,6 %) женщин, в группе ЭКО – у 17/205 (8,3 %) женщин ($p = 0,005$), возможно отражая влияние более негативного репродуктивного анамнеза.

Воспалительные заболевания женских тазовых органов (хронический эндометрит, сальпингит, оофорит) преобладали у женщин группы ИБ – 313/409 (76,5 %), в сравнении с группой СБ – 49/210 (23,3 %), ($p < 0,001$). При этом в группе ИБ чаще встречалась сочетанная патология – у 103/409 (25,2 %), в группе СБ – только у 4/210 (1,9 %) женщин ($p < 0,001$). Нужно отметить, что при проведённой корректировки на возраст женщин, p_{adj} также было существенно меньше 0,001, что говорит о специфичности данных заболеваний именно для групп ВРТ, что объяснимо, поскольку они могут быть одной из основных причин бесплодия. Это подтверждено в результате исследования: женское бесплодие трубно-перитонеального происхождения преобладает в группе ЭКО (109/205 (53,2 %), в группе ИКСИ (79/204 (38,7 %), ($p = 0,004$). Микробные ассоциации при хронической урогенитальной инфекции (130/409 (31,8 %) и дисбиотические состояния влагалища во время беременности (189/409 (46,2 %) также чаще

диагностированы у женщин группы ИБ ($p < 0,001$), и были характерны для группы ЭКО: 127/205 (61,9 %), в группе ИКСИ – у 62/204 (30,4 %) женщин ($p < 0,001$). Все вышеперечисленные состояния создают неблагоприятный фон как для возникновения, так и для течения беременности.

В результате исследования было подтверждено, что причины, лежащие в основе бесплодия родителей, обуславливают выбор метода ВРТ, что согласуется с данными литературы – при наличии мужского фактора бесплодия используется метод ИКСИ [120, 184, 189]. В группе ЭКО преобладают трубно-перитонеальный ($p = 0,004$), маточный ($p = 0,006$) и связанный с истощением овариального резерва ($p = 0,004$) типы бесплодия, в группе ИКСИ – мужской фактор бесплодия (125/204 (61,3 %), ($p < 0,001$). При ИБ у каждой второй пары в генезе бесплодия диагностированы 2 и более причины, но сочетание с мужским фактором также чаще диагностировано в группе ИКСИ – в 84/114 (73,7 %) случаях, в группе ЭКО – в 33/100 (33 %) случаях соответственно ($p < 0,001$). Для группы ИКСИ более характерно первичное бесплодие: 110/204 (53,9 %), в группе ЭКО – 81/205 (39,5 %) случай ($p = 0,004$). Это подтверждается данными акушерско-гинекологического анамнеза: в группе ИКСИ статистически значимо ниже gravidность ($p < 0,001$), паритет ($p = 0,001$), что отражается на меньшей длительности бесплодия – в группе ИКСИ 6 (4; 8), в группе ЭКО 7 (4; 11) лет, ($p = 0,005$).

ИБ протекала с более частыми осложнениями по сравнению с беременностью, возникшей естественным путем, что также являлось дополнительным фактором риска в отношении перинатальных исходов. Полученные данные полностью согласуются с уже имеющимися в научной литературе, причисляющими ИБ к беременности высокого риска, в связи с исходно низким не только репродуктивным, но и соматическим здоровьем родителей, а также их зрелым репродуктивным возрастом [9, 26, 28, 47, 113, 124, 145, 146, 155, 156, 167]. Возраст женщин в группах ИБ различался лишь у женщин, вынашивающих беременность: женщины группы ЭКО были старше ($p = 0,048$).

Возраст биологической матери и использованного женского генетического материала в группах ЭКО и ИКСИ были сопоставимы.

При ИБ статистически значимо преобладали угроза прерывания беременности (343/409 (83,9 %), $p < 0,001$), истмико-цервикальная недостаточность (59/409 (14,4 %), $p = 0,027$), по сравнению с группой СБ. Тем не менее, большая часть беременностей завершилась своевременными родами: в группе ИБ – в 388/409 (94,9 %), в группе СБ – в 197/210 (93,8 %) случаев. Полученные данные не согласуются с данными большинства исследований, отмечающих повышение количества преждевременных родов при любой ИБ [35, 73, 81, 92, 108, 129, 146, 167]. При сопоставлении полученных данных в группах, в зависимости от использованного метода ВРТ, было выявлено, что угроза преждевременных родов преобладает только в группе ЭКО: в 31 (15,1 %), в группе ИКСИ в 11 (5,4 %) случаев ($p = 0,002$).

Для выявления факторов, повышающих риск преждевременного прерывания беременности, в I, II, и III триместрах, использована корректировка на возраст матери и проведение ВРТ. С помощью методов многофакторной логистической регрессии было выявлено, что в разные периоды дополнительный риск преждевременного прерывания беременности увеличивают различные факторы.

В I триместре наибольшее повышение риска угрозы прерывания беременности связано с комплексом факторов, как приведших к необходимости проведения ВРТ, так и с самой технологией. Влияние данного фактора увеличивает риск в 4,7 раз по сравнению с СБ. При этом, на данном этапе вид ВРТ (ЭКО, ИКСИ) не имеет значения. Существенное значение имеет такое осложнение ВРТ, как синдром гиперстимуляции яичников. Из соматической патологии особое значение имеют йоддефицитные состояния, подтверждающие важную роль гормонального баланса для пролонгирования беременности.

Вторая группа причин, в большей степени связана с иммунологическими нарушениями: истмико-цервикальная недостаточность, несмотря на то, что

является полиэтиологичным состоянием, не менее чем в 80 % случаев ассоциирована с интраамниальной инфекцией [17, 179]. Наличие эндометриоза, являющегося многофакторным заболеванием, включающим в себя как дисгормональные, так и иммунологические причины, увеличивает риск в 2,4 раза. Нарушения в системе гемостаза, представленные наличием АФС, имеют принципиально важное значение для качественной имплантации и пролонгирования беременности: наличие АФС увеличивает риск СПВ в 8,6 раз. Таким образом, полученные данные согласуются с данными литературы, подтверждая значение гормональных, иммунологических и связанных с патологией системы гемостаза факторов для успешной имплантации эмбриона и пролонгирования беременности. Наличие в анамнезе женщины успешных исходов предыдущих беременностей, завершившихся родами, ассоциировано с уменьшением риска.

Данные проведённого анализа показали, что наличие угрозы прерывания беременности во II триместре также не зависит от вида применяемой ВРТ технологии. Наибольшее повышение риска угрозы прерывания беременности во II триместре связано с наличием истмико-цервикальной недостаточности, увеличивающий риск досрочного прерывания беременности в 26 раз. Сохраняется значение факторов, приведших к необходимости проведения ВРТ, но в меньшей степени, по сравнению с I триместром (увеличение риска в 2 раза по сравнению с СБ). Возраст женщин, вынашивающих беременность, практически не оказывает отрицательного влияния. Сохраняется отрицательное влияние эндометриоза и патологии системы гемостаза, увеличивающих риск прерывания беременности в 2 раза.

Учитывая полученные данные, вид ВРТ приобретает значение только при угрозе прерывания беременности в III триместре: и в группе ИКСИ он ниже на 70,6 % по сравнению с СБ, в то время как в группе ЭКО статистически значимого отличия с группой СБ не выявлено. При анализе рисков, приводящих к угрозе прерывания беременности в III триместре, приобретают значение инфекционные факторы, существенно увеличивая риск прерывания беременности (ЦМВ в 6,

вирусные гепатиты в 3,7 раза); сохраняет своё значение истмико-цервикальная недостаточность, повышающая риск в 4,7 раза. Из соматической патологии заслуживает внимания наличие кардиомиопатии у матери, повышая риск в 8 раз.

Заслуживает внимания факт повышения риска самопроизвольного прерывания беременности не только в I триместре (в 5,5 раз), но в III триместре (в 3 раза) при синдроме гиперстимуляции яичников, что противоречит данным одного из исследований [172].

Патологические состояния внутриутробного плода, связанные с функциональными изменениями в плаценте (хроническая внутриутробная гипоксия и синдром задержки роста плода) не имели статистически значимых отличий в группах. Дистресс-синдром плода, преобладал в группе СБ – у 30/210 (14,1 %), преимущественно в группе, с наличием плацентарных нарушений во время беременности 24/30 (80 %), в группе ИБ – у 20/409 (4,9 %), ($p < 0,001$). Плацентарная недостаточность в группах ИБ встречалась с близкой частотой, вместе с тем, в группе ИКСИ она реже была представлена компенсированными формами – в 29/53 (54,7 %) случаях, в группе ЭКО – в 36/48 (75 %) случаях ($p = 0,039$).

Причины, приводящие к патологическим состояниям внутриутробного плода различны, но все они приводят к нарушению маточно-плацентарной перфузии и ухудшению питания плода [18, 168]. Для выявления дополнительных факторов, повышающих риск развития патологических состояний внутриутробного плода, была проведена корректировка на возраст женщины, вынашивающей беременность. Было выявлено, что собственно проведение ВРТ и его виды не влияют на задержку роста плода. Основное значение имеет наличие нарушений плацентарной перфузии, повышающих риск в 9,7 раз. Кроме этого оказывают влияние факторы, связанные со здоровьем женщины, вынашивающей беременность: в частности, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, повышающая риск в 4,8 раз. Вероятно, особенности питания женщин, имеющих данную патологию (у всех женщин ($n = 10$) был более низкий ИМТ 19,8 (19,7; 20,5), у каждой второй из них он был ниже нормальных значений),

послужили причиной недостаточного питания плода, что в последующем привело к рождению детей с ЗВУР в 30% случаев в этой группе.

Развитие дистресс-синдрома плода не зависит от использованного метода ВРТ технологии, но выявлено влияние вида бесплодия в анамнезе: риск повышается при мужском факторе бесплодия в анамнезе в 3 раза. Закономерно возрастает риск при наличии плацентарных нарушений (в 6,7 раз) и венозной недостаточности (в 2,5 раза). При ИБ в данном исследовании риск ниже по на 83 % по сравнению с группой СБ, что, вероятно, связано с преобладанием планового оперативного родоразрешения в этой группе, что также отражено в литературе [49, 129]. Риск развития дистресс-синдрома плода уменьшается при наличии в анамнезе беременностей, завершившихся родами.

Стоит отметить, что в группе СБ сохранение выбранной тактики при самопроизвольных родах и более поздняя смена плана родоразрешения в пользу экстренного оперативного родоразрешения при диагностированной интранатальной гипоксии, приводит к более частому рождению детей с асфиксией ($p = 0,030$) и аспирационными синдромами ($p = 0,050$) при указанных видах родоразрешения. Как следствие, это привело к более частому рождению детей от ИБ в удовлетворительном состоянии при самопроизвольных родах ($p = 0,032$), и с более высокой средней оценкой по шкале Апгар по сравнению с детьми от СБ – в конце 1 минуты жизни (7,9 и 7,7) соответственно ($p < 0,004$). Эти данные противоречат ряду исследований [11, 22, 25, 35], в которых указывается на более тяжёлое состояние детей от ИБ при рождении, но согласуются с данными иных источников [44, 92, 148], подтверждающих, что при одноплодной ИБ, состояние здоровья доношенных детей мало отличается по основным параметрам при сравнении с популяцией детей, зачатых естественным путем.

Данные исследования также подтверждают мнения авторов [9, 47, 146], что ведение женщин с бесплодием в анамнезе необходимо проводить в условиях специализированного учреждения, имеющего достаточный опыт работы в области ведения беременностей высокого риска. Это подтверждено несколькими установленными фактами. Несмотря на существенное преобладание осложнений в течение ИБ, в первую очередь, угрозы прерывания беременности ($p < 0,001$),

сроки родоразрешения не имели статистически значимых отличий между индуцированной и спонтанно возникшей беременностью: большинство детей рождены при доношенном сроке беременности, количество недоношенных новорождённых в группах сравнения не различалось: в группе от ИБ – 21/409 (5,1 %) ребенок, в группе от СБ – 13/210 (6,2 %) детей, ($p = 0,581$). Все недоношенные дети рождены при сроках 34 недели гестации и более. Полученные данные не согласуются с данными большинства исследований, отмечающих повышение количества преждевременных родов при любой ИБ [35, 73, 81, 92, 108, 129, 146, 167].

При оценке физического развития новорождённых выявлены статистически значимые различия: так, доношенные дети, родившиеся от ИБ, имели большую величину средних центильных значений по всем параметрам физического развития (масса и длина тела, окружности головы и грудной клетки) в сравнении с детьми, родившимися от СБ ($p < 0,001$). Это противоречит данным литературы, которые подтверждают меньшую массу тела у детей, родившихся от ИБ, даже с учетом корректировки фактора многоплодия и недоношенности [10, 19, 44, 49, 58, 73, 92, 105, 146, 191].

В то же время, несоответствие массо-ростовых показателей гестационному возрасту, без учёта срока гестации при рождении, несколько чаще встречалось у детей из группы после ИКСИ: у 23/204 (11,3 %) детей, по сравнению с группой после ЭКО – у 12/205 (5,9 %) детей ($p = 0,053$). Степень выраженности дефицита массо-ростовых показателей также имеет некоторые отличия, так у детей из группы ИКСИ чаще встречалась тяжёлая степень замедления роста и недостаточности питания (у 3 детей асимметричная форма, у 1 ребёнка – симметричная, в целом – 4/23 (17,4 %) случаев). В группе детей после ЭКО только у одного ребёнка из 12 выявлен симметричный вариант ЗВУР тяжёлой степени (8,3 %).

Статистически значимых различий при анализе структуры заболеваний/патологических состояний в раннем неонатальном периоде при одноплодной беременности в зависимости от способа её возникновения выявлено не было, за исключением неонатальных аспирационных синдромов ($p = 0,003$) и

преходящих нарушений церебрального статуса ($p = 0,002$) у детей, рождённых от СБ, что, вероятно, обусловлено сохранением выбранной тактики родоразрешения в этой группе. Это же обстоятельство приводит к более частому проведению интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде у доношенных детей, родившихся от СБ: респираторной терапии ($p < 0,001$) и инфузионной терапии ($p = 0,05$), что также противоречит исследованиям авторов, по данным которых дети, рождённые от ИБ, чаще попадают в отделение интенсивной терапии [22, 108]. У детей от ИБ не выявлено различий по основным группам нозологий, кроме более частых нарушений ранней адаптации в группе детей после ИКСИ, проявляющиеся в транзиторных неврологических нарушениях (в виде церебральной ишемии с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости): у 28 (13,7 %) детей, в группе ЭКО – у 13 (6,3 %), ($p = 0,014$).

При рассмотрении одной из основных проблем у детей, родившихся от ИБ, – наличия ВПР, – полученные данные не согласуются с данными основных систематических обзоров и метаанализов, в которых авторы сходятся хоть и в незначительном, но всё же преобладании ВПР у детей от ИБ по сравнению с новорожденными от СБ [103, 104, 182, 191]: общее количество врождённых пороков развития (ВПР), в том числе подлежащих обязательной регистрации, сопоставимо в группах индуцированной и спонтанной беременности и не имеет различий ($p = 0,821$). В то же время у детей, родившихся от ИБ, отмечено большее (по системам организма) разнообразие ВПР. Следует отметить, что частота ВПР, подлежащих регистрации, у детей в группе ИБ (3,4 %) сопоставима со средней частотой ВПР в РФ, которая составляет 3-7 % [7]. Общее число ВПР и МАР не имело статистически значимых различий в группах ИБ, но в группе ИКСИ преобладают пороки, подлежащие обязательной регистрации: у 11 (5,4 %) детей, в группе ЭКО – у 3 (1,5 %), ($p = 0,032$). Полученные данные согласуются с данными исследований, связывающих использование метода ИКСИ с повышенным риском врождённых аномалий, в том числе при одноплодной беременности [76, 79, 103, 167, 194].

Несмотря на более отягощенный инфекционный анамнез матерей группы ЭКО, не получено достоверных отличий по срокам родоразрешения в группах и частоте инфекционных заболеваний, специфичных для перинатального периода, у детей этой группы, что может быть результатом своевременно проведенного лечения. Но в группе недоношенных новорождённых родившиеся после ЭКО дети чаще требовали проведения антибактериальной терапии у 8/10 (80 %) по сравнению с группой детей после ИКСИ: у 3/11 (27,3 %), ($p = 0,030$), что отразилось и на длительности их пребывания в условиях стационара: количество койко-дней составило в группе ЭКО 13 (10,2; 14), в группе ИКСИ - 8 (6,5; 9,5), ($p = 0,003$). У доношенных новорождённых различий в необходимости и объемах проведения интенсивной терапии выявлено не было.

При оценке основных характеристик здоровья, параметров физического и психомоторного развития у детей в возрасте 12 месяцев не было выявлено существенных различий в группах, в зависимости от способа возникновения беременности. При оценке инфекционной заболеваемости было выявлено, что дети от ИБ реже болеют ОРВИ ($p = 0,015$) и имеют заболевания кожи и слизистых оболочек ($p = 0,002$), по сравнению с детьми от СБ. В целом, при проведении комплексной оценки состояния здоровья детей при достижении возраста 12 месяцев различий в группах индуцированной и спонтанной беременности не установлено.

При сопоставлении основных показателей здоровья детей от ИБ, не было выявлено статистически значимых различий у детей группы ЭКО и ИКСИ в физическом, психомоторном развитии, соматическая заболеваемость была также сопоставима. При оценке инфекционной заболеваемости было выявлено, что дети из группы ИКСИ чаще болеют ОРВИ: 35/50 (70 %) по сравнению с детьми группы ЭКО - 13/30 (43,3 %), ($p = 0,033$), что возможно отражает более низкие адаптационные возможности детей этой группы. При проведении комплексной оценки состояния здоровья детей в возрасте 12 месяцев не было выявлено статистически значимых различий.

В результате исследования было выявлено, что продолжительность грудного вскармливания в группах индуцированной и спонтанной беременности сопоставима и не имеет статистически значимых различий. Не было выявлено различий и в группах ИБ, в зависимости от использованного метода ВРТ в анамнезе родителей. Отмечено также более ответственное отношение родителей детей от ИБ к проведению профилактических прививок во все возрастные периоды.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что причины, лежащие в основе бесплодия родителей, и выбранный в соответствии с ними метод ВРТ, в большей степени влияют на характеристики отдельных показателей здоровья детей (их различия) в неонатальном периоде. В течение же первого года жизни эти различия практически нивелируются. Эти данные согласуются с данными исследований, не находящих отклонений в развитии детей в более старшем возрасте [51, 71, 96, 139, 183].

ВЫВОДЫ

1. Возраст женщины, вынашивающей беременность, не является фактором риска преждевременного прерывания беременности ($OR = 1,013$; $CI = (0,977; 1,050)$; но ряд соматической патологии, влияющей на течение беременности и роды, а именно: артериальная гипертензия ($p_{adj} = 0,115$), анемия ($p_{adj} = 0,077$), и венозная недостаточность ($p_{adj} = 0,068$) ассоциированы с более зрелым возрастом женщины.

2. Риск прерывания беременности в I и II триместрах при использовании вспомогательных репродуктивных технологий значительно выше вне зависимости от применённого метода ($OR = 4,699$; $CI = (3,04; 7,265)$ – в I триместре; ($OR = 1,88$; $CI = (1,197; 2,952)$ – во II триместре), но в то же время в группе ИКСИ в III триместре риск ниже по сравнению со спонтанной беременностью ($OR = 0,294$; $CI = (0,117; 0,740)$).

3. При индуцированной беременности, вне зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий, наличие мужского фактора бесплодия в репродуктивном анамнезе пары повышает риск развития дистресс-синдрома плода ($OR = 3,055$; $CI = (1,143; 8,166)$).

4. Дети, рождённые при использовании метода ИКСИ, имеют более высокую заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями на первом году жизни ($p = 0,033$) по сравнению с детьми, рождёнными при использовании метода ЭКО.

5. Параметры физического развития и основные характеристики здоровья у детей, рождённых от одноплодной беременности, вне зависимости от способа её возникновения и использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий, не имеют существенных отличий при достижении ими возраста 12 месяцев, в условиях динамического наблюдения в одном специализированном центре.

6. Составление единого реестра детей, рождённых при индуцированной беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, с учётом соматического, репродуктивного здоровья родителей, использованных методов вспомогательных репродуктивных технологий, течения, родоразрешения индуцированной беременности и основных показателей состояния здоровья детей, позволяет выявить факторы риска, улучшить перинатальные исходы и определить особенности наблюдения детей на первом году жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Медицинское сопровождение пар с бесплодием следует проводить в условиях специализированных центров, имеющих достаточный опыт не только проведения вспомогательных репродуктивных технологий, но и ведения индуцированной беременности, родоразрешения и наблюдения детей, рождённых в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

В парах, с использованием метода ИКСИ, в предгравидарной подготовке необходима коррекция психоэмоциональных нарушений партнеров, учитывая более негативный репродуктивный анамнез в данной группе.

При ведении индуцированной беременности вне зависимости от причин, лежащих в основе бесплодия, следует учитывать дополнительные факторы, повышающие риск угрозы прерывания беременности: истмико-цервикальную недостаточность; синдром гиперстимуляции яичников; антифосфолипидный синдром; наличие в анамнезе вирусных гепатитов В и С; обнаружение цитомегаловирусной инфекции во время беременности; кардиомиопатии у матери.

При ведении беременности после использования метода ИКСИ следует уделять внимание своевременной профилактике плацентарных нарушений.

В родах у женщин с индуцированной беременностью, при наличии мужского фактора бесплодия, вне зависимости от использованного метода вспомогательных репродуктивных технологий, следует проводить профилактику дистресс-синдрома плода. Учитывая более низкую толерантность плода к родам, целесообразно расширение показаний для оперативного родоразрешения при отклонениях от физиологического течения родов.

В практике врача педиатра при составлении персонифицированного плана диспансерного наблюдения у детей, рождённых при применении метода ИКСИ, необходимо учитывать у них большую распространённость врождённых пороков и аномалий развития, и более высокий уровень заболеваемости острыми респираторными заболеваниями в течение первого года жизни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС	антифосфолипидный синдром
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ВПР	врожденный порок развития
ДО	донорские ооциты
ДС	донорская сперма
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ИБ	индуцированная беременность
ИКСИ (ICSI)	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (Intra Cytoplasmic Sperm Injection)
ИМСИ (IMSI)	интрацитоплазматическая инъекция предварительно отобранного по морфологическим признакам строения сперматозоида (Intracytoplasm Morphology-selected Sperm Injection)
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
МАР	малые аномалии развития
МБ	многоплодная беременность
ОАГА	отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
ОБ	одноплодная беременность
ПГД	предимплантационная генетическая диагностика
РАРЧ	Российская ассоциация репродукции человека
СБ	спонтанная беременность
СГЯ	синдром гиперстимуляции яичников
СЗРП	синдром задержки развития плода
СМ	перенос эмбрионов в полость матки пациентке-реципиенту (программа «Суррогатное материнство»)
УСВ	угроза самопроизвольного прерывания беременности

ФПН	фетоплацентарная недостаточность
ЭКО и ПЭ	экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии)
ESET	elective single embryo transfer (перенос одного эмбриона)
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии)
IVF	In vitro fertilization (экстракорпоральное оплодотворение)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ частоты выявления врождённых пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013–2017) / С. В. Нагорнева, В. С. Прохорова, Е. В. Шелаева, А. М. Худовекова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 3. – С. 44–48.
2. Баранов, И. И. Перинатальные исходы при многоплодных родах / И. И. Баранов, З. З. Токова, А. А. Тадевосян // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 98–102.
3. Бахтиарова, В. О. Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственного осеменения : специальность 14.00.02 «Анатомия человека» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бахтиарова Вера Олеговна – Москва, 1993. – 58 с.
4. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения № 178 от 01-2016. – Текст : электронный // Всемирная организация здравоохранения : Интернет-ресурс. – 2016. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/ru/> (дата обращения : 05.07.2021).
5. Возможности прогнозирования развития преэклампсии с ранних сроков беременности у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий / Е. Г. Пицхелаури, А. Н. Стрижаков, Н. А. Богачева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 305–312.
6. Дементьева, Г. М. Оценка физического развития новорождённых : Пособие для врачей / Г. М. Дементьева – Москва, 2000. – 25 с.
7. Демикова, Н. С. Частота и временные тренды дефектов нервной трубки в регионах Российской Федерации / Н. С. Демикова, М. А. Подольная, А. С. Лапина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 6. – С. 30–38.

8. Иммунологические аспекты повторных неудач имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения / Т. С. Амян, С. Г. Перминова, Л. В. Кречетова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 5–12.

9. Кешишян, Е. С. Состояние здоровья и развитие детей, рождённых после экстракорпорального оплодотворения / Е. С. Кешишян, А. Д. Царегородцев, М. И. Зиборова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 5. – С. 15–25.

10. Кислюк, Г. И. Особенность течения перинатального и неонатального периода у детей, рождённых после процедуры экстракорпорального оплодотворения / Г. И. Кислюк, Е. И. Кочугова, А. Д. Бунина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 148.

11. Клинико-анамнестическая характеристика детей, рождённых в результате беременности, индуцированной в рамках программы ЭКО / А. И. Волынкина, В. Г. Галонский, Л. С. Эверт, Е. А. Теппер // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 235.

12. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии. / под. ред. Д. О. Иванова – СПб. : Информ-Навигатор, 2016. – 464 с.

13. Клинические рекомендации. Выкидыш (самопроизвольный аборт) / Н. К. Тетруашвили, Н. В. Долгушина, Н. Е. Кан [и др.] – Текст : электронный // Российское общество акушеров-гинекологов : Интернет-портал. – URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 11.10.2022).

14. Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение / И. И. Дедов, Т. Г. Сухих, О. С. Филиппов [и др.] – Текст : электронный // Российское общество эндокринологов. Российское общество акушеров-гинекологов : Интернет-портал. – URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rek_gest_dm_2013.pdf (дата обращения: 10.02.2021).

15. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение гипогликемии новорождённых / Д. О. Иванов, Н. П. Шабалов, Ю. В. Петренко – Текст : электронный // Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины :

Интернет-портал. – URL: <https://www.raspm.ru/files/gipoglikemia.pdf> (дата обращения: 10.02.2020).

16. Клинические рекомендации. Женское бесплодие / В. С. Корсак, Н. В. Долгушина, И. Е. Корнеева [и др.] – Текст : электронный // Российское общество акушеров-гинекологов : Интернет-портал. – URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (дата обращения: 20.12.2022).

17. Клинические рекомендации. Истмико-цервикальная недостаточность / Н. К. Тетруашвили, Н. В. Долгушина, И. И. Баранов [и др.] – Текст : электронный // Российское общество акушеров-гинекологов : Интернет-портал. – URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 17.11.2022).

18. Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) / З. С. Ходжаева, Р. Г. Шмаков, Т. А. Ярыгина [и др.] – Текст : электронный // Российское общество акушеров-гинекологов : Интернет-портал. – URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 22.11.2022).

19. Краева, О. А. Состояние здоровья недоношенных детей первого года жизни, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения / О. А. Краева, Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян // Рос. вестн. перинатол. и педиат. – 2018. – № 3. – С. 32–38.

20. Кузнецова, В. С. Особенности адаптации в раннем неонатальном периоде новорождённых детей, рождённых у женщин с бесплодием в анамнезе после циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / В. С. Кузнецова, И. Н. Логинова, Н. Н. Коротких // Журнал теоретической и практической медицины. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 59–62.

21. Лучко, С. А. Многоплодие после применения методов вспомогательной репродукции. Спорные вопросы / С. А. Лучко, С. И. Михалевич // Медицинские новости. – 2018. – Т. 283, № 4. – С. 21–23.

22. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова,

И. А. Беляев [и др.] // Вестник российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70. – № 3. – С. 307–314.

23. Неонатология. Национальное руководство : в 2 томах / Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярев, Е. Н. Байбарина, Г. Н. Буслаева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 896 с.

24. Новосибирская область, 2021: статистический ежегодник / под ред. М. Л. Ференец, О. В. Конотопцева, И. В. Новиченко, С. Н. Фролова. – Текст : электронный // Территориальный орган ФСГС по Новосибирской области : Интернет-портал. – URL : <https://novosibstat.gks.ru/folder/42303> (дата обращения : 17.02.2022).

25. Особенности состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения от одноплодной беременности / Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 107.

26. Особенности течения беременности и родов у женщин после программ ВРТ поступивших на родоразрешение / С. Ш. Исенова, Г. Ж. Бодыков, В. Д. Ким [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2019. – № 1. – С. 29–34.

27. Папышева, Е. И. Проблема многоплодной беременности при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий / Е. И. Папышева, Е. Я. Караганова, Л. Е. Бреусенко // Акушерство и гинекология. – 2019. – №. 5. – С. 137–143.

28. Причины акушерских осложнений у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий / О. Н. Аржанова, Ю. М. Пайкачева, А. В. Рулёва [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 25–33.

29. Прогнозирование наиболее частых нарушений здоровья у детей от одноплодной беременности после ЭКО / Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, Н. Д. Гаджимурадова, О. В. Маркова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 166.

30. Распространенность генов системы гемостаза у пациенток с бесплодием и фертильных женщин (сравнительный анализ) / Е. Н. Маясина, Т. А. Обоскалова, Е. С. Ворошилина [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 4. – С. 50–55.

31. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва – М., МедиаСфера. - 2006. – 305 с.

32. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2007 год. – Текст : электронный // Российская Ассоциация Репродукции Человека : Интернет-портал. – URL: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/otchet2007.pdf (дата обращения: 16.11.2020).

33. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2020 год. – Текст : электронный // Российская Ассоциация Репродукции Человека : Интернет-портал. – URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2020.pdf (дата обращения: 25.12.2022).

34. Риск развития гестационного сахарного диабета у пациенток после использования вспомогательных репродуктивных технологий / О. Н. Аржанова, А. В. Рулева, Ю. М. Пайкачева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 2. – С. 17–22.

35. Рищук, С. В. Вспомогательные репродуктивные технологии и здоровье населения / С. В. Рищук, Т. А. Душенкова, В. Е. Мирский // Медицинский альманах. – 2014. – Т. 34, № 4. – С. 71–74.

36. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Ганковская, И. В. Бахарева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 5–10. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>

37. Российская Федерация. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. О проведении аудиологического скрининга : Письмо М-ва здравоохранения и социального развития Российской Федерации от

30 декабря 2008 г. № 10329-ВС // Гарант : сайт. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4087916/> (дата обращения: 08.05.2021).

38. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О мониторинге врождённых пороков развития у детей : приказ М-ва здравоохранения Российской Федерации от 10.09.1998 г. № 268 : текст с изм. и доп. вступ. в силу с 02.11.1999 // Гарант : сайт. URL: <https://base.garant.ru/4175040/> (дата обращения: 13.08.2021).

39. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к применению : приказ М-ва здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 г. № 803н : зарегистрирован в Минюсте РФ 19 октября 2020 года // Гарант : сайт. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/> (дата обращения: 10.07.2022).

40. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних : приказ М-ва здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 г. № 514н : текст с изм. и доп. вступ. в силу с 19.11.2020 : зарегистрирован в Минюсте РФ 18 августа 2017 года // Гарант : сайт. URL: <https://base.garant.ru/71748018/> (дата обращения: 21.09.2021).

41. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. О Порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них : приказ М-ва здравоохранения Российской Федерации от 21.12.2012 г. № 1346н : зарегистрирован в Минюсте РФ 2 апреля 2013 года // Гарант : сайт. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70255102/> (дата обращения: 21.06.2021).

42. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов / под ред. В. С. Корсака. – Москва : СИМК, 2016. – 240 с.

43. Рухляда, Н. Н. Вопросы онкофертильности – обзор современных методов криоконсервации яичниковой ткани / Н. Н. Рухляда, В. А. Казанцев // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 53–56.
44. 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.
45. Факторы риска и прогнозирование нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, Н. Д. Гаджимурадова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 1. – С. 55–65.
46. Характеристика основных причинных факторов развития бесплодия / С. Б. Радынова, М. С. Лодырева, А. Г. Кеняйкина, К. А. Горбунова // Colloquium-journal. – 2019. – № 10 (34). – С. 70–72.
47. 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. – Т. 15, № 1. – С. 140–145.
48. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions / Ch. De Geyter, C. Wyns, C. Calhaz-Jorge [et al.] // Hum Reprod. – 2020. – Vol. 35, № 12. – P. 2832–2849. DOI: 10.1093/humrep/deaa250
49. A comparison of perinatal outcomes in singletons and multiples born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection stratified for neonatal risk criteria / M. M. Van Heesch, J. L. Evers, J. C. Dumoulin [et al.] // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2014. – Vol. 93, № 3. – P. 277–286. DOI: 10.1111/aogs.12328
50. A practical blueprint to systematically study life-long health consequences of novel medically assisted reproductive treatments / C. L. Mulder, J. B. Serrano, L. A. E. Catsburg [et al.] // Hum Reprod. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 784–792. DOI: 10.1093/humrep/dey070

51. Academic performance in adolescents aged 15–16 years born after frozen embryo transfer compared with fresh embryo transfer: a nationwide registry-based cohort study / A. L. Spangmose, S. S. Malchau, A. A. Henningsen [et al.] // BJOG. – 2019. – Vol. 126, № 2. – P. 261–269. DOI: 10.1111/1471-0528.15484
52. Additional Adverse Perinatal Outcomes With No Effect on Neonatal Mortality and Birth Defects in Pregnancies Conceived by Assisted Reproductive Technology / Y. Xiong, X. Zang, T. Xie [et al.] // Front Pediatr. – 2022. – 10:809259. DOI: 10.3389/fped.2022.809259.
53. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study / G. Saccone, V. Berghella, G. M. Maruotti [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 216, № 5. – P. 525. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.026.
54. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE / C. Wyns, C. Bergh, C. Calhaz-Jorge [et al.] // Hum Reprod Open. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 1957–1973. DOI: 10.1093/hropen/hoaa032
55. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE / C. Wyns, C. De Geyter, C. Calhaz-Jorge [et al.] // Hum Reprod Open. – 2021. – Vol. 3. DOI: 10.1093/hropen/hoab026. eCollection 2021.
56. Assesster Reproductive Technolodgies and the Risk of Birth Defects – A Systematic Review / M. Hansen, C. Bower, E. Milne [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, № 2. – P. 328–338. DOI: 10.1093/humrep/deh593
57. 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.] // Eur J Med Genet. – 2018. – V. 30. № 9. – P. 2097–2106. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.05.017
58. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births / R. F. Liberman, K. D. Getz, D. Heinke [et al.] // Birth Defects Res. – 2017. – Vol. 109, № 14. – P. 1144–1153. DOI: 10.1002/bdr2.1055
59. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta–

analysis of cohort studies / J. Qin, X. Liu, X. Sheng [et al.] // *Fertil Steril*. – 2016. – Vol. 105, № 1. – P. 868–877. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007

60. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2015 / S. Sunderam, D. M. Kissin, S. B. Crawford [et al.] // *MMWR Surveill Summ*. – 2018. – Vol. 67, № 3. – P. 1–28. DOI: 10.15585/mmwr.ss6703a1

61. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2018 / S. Sunderam, D. M. Kissin, Y. Zhang [et al.] // *MMWR Surveill Summ*. – 2022. – Vol. 71, № 4. – P. 1–19. DOI: 10.15585/mmwr.ss7104a1

62. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis / L. Liu, J. Gao, X. He [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 109, № 14. – P. 1144–1153. DOI: 10.1038/srep46207.

63. Association Between Fertility Treatment and Cancer Risk in Children / M. Hargreave, A. Jensen, M. K. Hansen [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322, № 22. – P. 2203–2210 DOI: 10.1093/humrep/deh593

64. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study / K. Ogawa, K. Y. Urayama, S. Tanigaki [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 349. DOI: 10.1186/s12884-017-1540-0.

65. Association of assisted reproductive technology and multiple pregnancies with the risks of birth defects and stillbirth: A retrospective cohort study / M. Yang, X. B. Fan, J. N. Wu, J. M. Wang // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 82–96. DOI: 10.1038/s41598-018-26567-2

66. Association of In Vitro Fertilization With Childhood Cancer in the United States / L. G. Spector, M. B. Brown, E. Wantman [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2019. – № 1. – P. 173. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.0392

67. Association of Preterm Singleton Birth With Fertility Treatment in the US / R. Wang, Q Shi, B. Jia [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2022. – Vol. 5, № 2. e2147782. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47782.

68. Bals-Pratsch, M. Gestational Diabetes as a Maternal Risk Factor / M. Bals-Pratsch, A. Eder, D. Gutknecht // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2020. – Vol. 117, № 24. – P. 421–422. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0421b
69. Barbuscia, A. The psychosocial health of children born after medically assisted reproduction: Evidence from the UK Millennium Cohort Study / A. Barbuscia, M. Myrskylä, A. Goisis // *SSM Popul Health.* – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. 55–60. DOI: 10.1016/j.ssmph.2019.100355
70. Bashiri, A. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions / A. Bashiri, K. I. Halper, R. Orvieto // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 121. DOI: 10.1186/s12958-018-0414-2
71. Bergh, C. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology / C. Bergh, U. B. Wennerholm // *Ups. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 125, № 2. – P. 152–157. DOI: 10.1080/03009734.2020.1729904
72. Birth outcomes of singleton vaginal deliveries to ART-treated, subfertile, and fertile primiparous women / J. E. Stern, C. L. Liu, H. J. Cabral [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2018. – Vol. 35, № 9. – P. 1585–1593. DOI: 10.1007/s10815-018-1238-x
73. Bower, C. Assisted reproductive technologies and birth outcomes: overview of recent systematic reviews / C. Bower, M. Hansen // *Reprod. Feril. Dev.* – 2005. – Vol. 17, № 3. – P. 329–333. DOI: 10.1071/rd04095
74. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization / B. Källen, O. Finnström, A. Lindam [et al.] // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126, № 2. – P. 270–276. DOI: 10.1542/peds.2009-3225
75. Chien, P. Multiple pregnancy and assisted conception treatment / P. Chien // *BJOG.* – 2020. Vol. 127, № 5. – P. 525–526. DOI: 10.1111/1471-0528.16154.
76. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis / B. Bay, J. Lyngso, L. Hohwü, U. S. Kesmodel // *BJOG.* 2019. – Vol. 126, № 2. – P. 158–166. DOI: 10.1111/1471-0528.15456

77. Clinical and biochemical factors associated with preeclampsia in women with obesity / M. C. Vieira, L. Poston, E. Fyfe [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2017. – Vol. 25, № 2. – P. 460–467. DOI: 10.1002/oby.21715
78. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers: a systematic review and meta-analysis / X. Wang, M. Du, Y. Guan [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 36. DOI: 10.1186/s12958-017-0255-4
79. Comparative study on risk for birth defects among infants after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection / J. Zhu, Q. Zhu, Y. Wang [et al.] // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2019. – Vol. 65, № 1. – P. 54–60. DOI: 10.1080/19396368.2018.1554012
80. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis / V. Giorgione, F. Parazzini, V. Fesslova [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 1. – P. 33–42. DOI: 10.1002/uog.18932
81. Current overview of pregnancy complications and live-birth outcome of assisted reproductive technology in mainland China / X. Yang, Y. Li, C. Li, W. Zhang // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101, № 2. – P. 385–391. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.017
82. Cutting, R. Single embryo transfer for all / R. Cutting // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 53. – P. 30–37. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.07.001
83. Davies, M. J. Assisted reproductive technologies: a hierarchy of risks for conception, pregnancy outcomes and treatment decisions / M. J. Davies, A. R. Rumbold, V. M. Moore // *J. Dev Orig Health Dis.* – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 443–447. DOI: 10.1017/S2040174417000526
84. Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a meta-analysis / K. V. R. Hviid, S. S. Malchau, A. Pinborg, H. S. Nielsen // *Hum Reprod Update.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 468–483. DOI: 10.1093/humupd/dmy006

85. DNA methylation signatures in cord blood of ICSI children / N. El. Hajj, L. Haertle, M. Dittrich [et al.] // *Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 32, № 8. – P. 1761–1769. DOI: 10.1093/humrep/dex209
86. Does Autism Diagnosis Age or Symptom Severity Differ Among Children According to Whether Assisted Reproductive Technology was Used to Achieve Pregnancy? / L. A. Schieve, C. Fountain, S. L. Boulet [et al.] // *J. Autism Dev Disord.* – 2015. – Vol. 45, № 9. – P. 2991–3003. DOI: 10.1007/s10803-015-2462-1
87. Early Autism Spectrum Disorders in Children Born to Fertile, Subfertile, and ART-Treated Women / H. Diop, H. Cabral, D. Gopal [et al.] // *Matern. Child. Health. J.* – 2019. – Vol. 23, № 11. – P. 1489–1499. DOI: 10.1007/s10995-019-02770-z
88. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology / A. L. Wennberg, S. Opdahl, C. Bergh [et al.] // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 106, № 5. – P. 1142–1149. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.021
89. Effect of parental and ART treatment characteristics on perinatal outcomes / M. Pontesilli, M. H. Hof, A. C. J. Ravelli [et al.] // *Hum Reprod.* – 2021. – Vol. 36, № 5. – P. 1640–1665. DOI: 10.1093/humrep/deab008.
90. Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles / R. Mazzilli, D. Cimadomo, A. Vaiarelli [et al.] // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 6. – P. 961–972. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.033
91. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study / M. L. Grondahl, S. L. Christiansen, U. S. Kesmodel [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 4. – e0172456. DOI: 10.1371/journal.pone.0172456. eCollection 2017.
92. Eisenberg, E. Long-term outcomes in children conceived with assisted reproductive technologies / E. Eisenberg // *Minerva. Ginecol.* – 2014. – Vol. 66, № 5. – P. 431–441.
93. Embryo stage of development is not decisive for reproductive outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles / B. R. Carvalho, M. W. Barbosa, H. Bonesi

[et al.] // JBRA Assist Reprod. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 23–26. DOI: 10.5935/1518-0557.20170007

94. European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE / A. N. Andersen, V. Goossens, A. P. Ferraretti [et al.] // Hum Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 756–771. DOI: 10.1093/humrep/den014

95. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / C. Wyns, C. De Geyter, C. Calhaz-Jorge [et al.] // Hum Reprod Open. – 2021. – Vol. 3. DOI: 10.1093/hropen/hoab026

96. Examining Infertility Treatment and Early Childhood Development in the Upstate KIDS Study / E. H. Yeung, R. Sundaram, E. M. Bell [et al.] // JAMA Pediatr. – 2016. – Vol. 170, № 3. – P. 251–258. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4164

97. Faddy, M. J. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth / M. J. Faddy, M. D. Gosden, R. G. Gosden // Reprod Biomed Online. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 455–458. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.01.006

98. Female cigarette smoking and successful fertility treatment: A Danish cohort study / J. Lyngsø, U. S. Kesmodel, B. Bay [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2021. – Vol. 100, № 1. – P. 58–66. DOI: 10.1111/aogs.13979

99. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis / M. Hargreave, A. Jensen, A. Toender [et al.] // Fertil Steril. – 2013. – Vol. 100, № 1. – P. 150–161. DOI: 10.1016 / j.fertnstert.2013.03.017

100. Fledderjohann, J. Reimagining infertility: a critical examination of fertility norms, geopolitics and survey bias / J. Fledderjohann, L. W. Barnes // Health Policy Plan. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 34–40. DOI: 10.1093/heapol/czx148

101. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction / Z. Jiang, Y. Wang, J. Lin [et al.] // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 90–104. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.07.00

102. Growth, health, and motor development of 5-year-old children born after preimplantation genetic diagnosis / M. Heijligers, A. Peeters, A. van Montfoort [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111, № 6. – P. 1151–1158. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.035

103. Hansen, M. The impact of assisted reproductive technologies on intra-uterine growth and birth defects in singletons / M. Hansen, C. Bower // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 228–233. DOI: 10.1016/j.siny.2014.03.002

104. Health of Infants After ART-Treated, Subfertile, and Fertile Deliveries / S. S. Hwang, D. Dukhovny, D. Gopal [et al.] // *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 142, № 2. DOI: 10.1542/peds.2017-4069

105. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature / B. C. Fauser, P. Devroey, K. Diedrich [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 162–182. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.10.013

106. High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation / S. Nejdet, C Bergh, K. Källén [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2016. – Vol. 95, № 8. – P. 879–886. DOI: 10.1111/aogs.12904

107. Hurley, E. G. Influence of paternal age on perinatal outcomes / E. G. Hurley, E. A. DeFranco // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 5. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.07.034.

108. Impact of ART on pregnancies in California: an analysis of maternity outcomes and insights into the added burden of neonatal intensive care / T. A. Merrit, M. Goldstein, R. Philips [et al.] // *J. Perinatol.* – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 345–350. DOI: 10.1038/jp.2014.17

109. Impact of male factor infertility on offspring health and development / A. R. Rumbold, A. Sevoyan, T. K. Oswald [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111, № 6. – P. 1047–1053. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.006

110. 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 [et al.] // *Fertil Steril.* – 2019. – Vol. 112, № 6. – P. 1094–1102. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.054

111. Impact of the mothers age at childbirth on the birth weight of new-born children / J. Kocourková, L. Šídlo, A. Šťastná, T. Fait // *Cas. Lek. Cesk.* – 2019. – Vol. 158, № 3. – P. 118–125.

112. Imprinting disorders in children born after ART: a Nordic study from the CoNARTaS group / A. A. Henningsen, M. Gissler, S. Rasmussen [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 1178–1184 DOI: 10.1093/humrep/deaa039

113. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes / C. S. Sullivan-Pyke, S. Senapati, M. A. Mainigi, K. T. Barnhart // *Semin Perinatol.* – 2017. – Vol. 41, № 6. – P. 345–353 DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.001

114. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk / B. Källen, O. Finnström, K. G. Nygren, P. O. Olauson // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84, № 3. – P. 605–610. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.035

115. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia / J. Gui, Z. Ling, X. Hou [et al.] // *Placenta.* – 2020. – Vol. 1, № 89. – P. 50–57. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.09.011

116. Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception induced by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older / M. Tochimitsu, T. Nagamatsu, T. Nagasaka [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 4. – P. 1065–1070. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.011

117. Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst-vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis / C. Alviggi, A. Conforti, I. F. Carbone [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 1. – P. 54–63. DOI: 10.1002/uog.18942

118. Integrated multi-omics reveal epigenomic disturbance of assisted reproductive technologies in human offspring / W. Chen, Y. Peng, X. Ma // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 61. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103076.

119. INTERGROWTH-21st Newborn Size at Birth Chart, 2014 (WHO) : [website]. – URL : <https://intergrowth21.tghn.org/articles/intergrowth-21st-newborn-size-birth-chart/> (date of the application 25.10.2020).

120. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring / S. C. Esteves, M. Roque, G. Bedoschi [et al.] // *Nat Rev Urol*. – 2018. – Vol. 15, № 9. – P. 535–562. DOI: 10.1038/s41585-018-0051-8

121. Investigating the Relationships among Stressors, Stress Level, and Mental Symptoms for Infertile Patients: A Structural Equation Modeling Approach / J. Y. Wang, Y. S. Li, J. D. Chen [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 10. DOI: 10.1371/journal.pone.0140581.

122. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? / A. Maheshwari, S. Pandey, E. Amalraj Raja [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 35–58. DOI: 10.1093/humupd/dmx031

123. Is primiparity a risk factor for advanced maternal age pregnancies? / H. Kalayci, H. Ozdemir, D. Alkas [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2017. – Vol. 33, № 10. – P. 1283–1287. DOI: 10.1080/14767058.2016.1211633

124. Källen, B. The risk of neurodisability and other long-term outcomes for infants born following ART / B. Källen // *Semin. Fetal. Neonatal. Med*. – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 239–244. DOI: 10.1016/j.siny.2014.04.002

125. Kamath, M. S. Perinatal outcomes after oocyte donation and in-vitro fertilization / M. S. Kamath, S. K. Sunkara // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 29, № 3. – P. 126–130. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000356

126. Lei, D. Recurrent pregnancy loss: fewer chromosomal abnormalities in products of conception? a meta-analysis / D. Lei, X. Y. Zhang, P. S. Zheng // *J. Assist Reprod Genet*. – 2022. – Vol. 39, № 3. – P. 559–572. DOI: 10.1007/s10815-022-02414-2.

127. Literature review on cancer risk in children born after fertility treatment suggests increased risk of haematological cancers / M. M. Reigstad, N. B. Oldereid, A. K. Omland, R. Storeng // *Acta Paediatr.* – 2017. – Vol. 106, № 5. – P. 698–709. DOI: 10.1111/apa.13755

128. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period / S. R. Catford, R. I. McLachlan, M. K. O'Bryan, J. L. Halliday // *Andrology.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 610–621. DOI: 10.1111/andr.12369

129. Luke, B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies / B. Luke // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 3. – P. 270–281. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.03.012

130. Male subfertility and the risk of major birth defects in children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a retrospective cohort study / S. C. Jwa, J. Jwa, A. Kuwahara [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 192. DOI: 10.1186/s12884-019-2322-7

131. Martinez, F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives / F. Martinez // *Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1802–1811. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.024

132. Mazur, D. J. Infertility in the Aging Male / D. J. Mazur, L. I. Lipshultz // *Curr Urol Rep.* – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 54. DOI: 10.1007/s11934-018-0802-3.

133. Mental health and developmental outcomes for children born after ART: a comparative prospective study on child gender and treatment type / R. L. Punamäki, A. Tiitinen, J. Lindblom [et al.] // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 100–107. DOI: 10.1093/humrep/dev273

134. Moreno-Sepulveda, J. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis / J. Moreno-Sepulveda, M. A. Checa //

J. Assist Reprod Genet. – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. 2017-2037. DOI: 10.1007/s10815-019-01552-4.

135. MTHFR polymorphisms C677T and A1298C and associations with IVF outcomes in Brazilian women / P. Q. D'Elia, A. A. dos Santos, B. Bianco [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 733–738. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.02.005

136. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies / Z. Zheng, L. Chen, T. Yang [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 472–482. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.01.009

137. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study / E. Ginstrom Ernstad, C. Bergh, A. Khatibi [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 214, № 3. – P. 378. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.040

138. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999) / M. Bonduelle, I. Liebaers, V. Deketelaere [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2002. – Vol. 17, № 3. – P. 671–694. DOI: 10.1093/humrep/17.3.671

139. Neurodevelopmental Outcomes After Assisted Reproductive Technologies / J. Balayla, O. Sheehy, W. D. Fraser [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 129, № 2. – P. 265–272. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001837

140. Number of embryos transferred and diagnosis of preeclampsia / C. K. Sites, D. Wilson, D. Bernson [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 68. DOI: 10.1186/s12958-020-00627-7

141. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis / M. Storgaard, A. Loft, C. Bergh [et al.] // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124, № 4. – P. 561–572. DOI: 10.1111/1471-0528.14257

142. 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. Ginström Ernstad, S. Malchau // Hum Reprod. – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 805-815. DOI: 10.1093/humrep/deaa032.

143. Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies / P. E. Levi Setti, M. Moioli, A. Smeraldi [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2016. – Vol. 33, № 6. – P. 711–777. DOI: 10.1007/s10815-016-0714-4

144. Obstetrical and perinatal complications of twin pregnancies: is there a link with the type of infertility treatment? / S. Deltombe-Bodart, P. Deruelle, E. Drumez [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2017. – Vol. 96, № 7. – P. 844–851. DOI: 10.1111/aogs.13135

145. Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: a population-based study / H. Sabban, A. Zakhari, V. Patenaude [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2017. – Vol. 296, № 1. – P. 107–113. DOI: 10.1007/s00404-017-4379-8

146. Ocun, N. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction / N. Ocun, S. Sierra, Genetics Committee, Special Contributors // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2014. – Vol. 36, № 1. – P. 64–83. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30685-X

147. Pedro, J. Infertility-related stress and the risk of antidepressants prescription in women: a 10-year register study / J. Pedro, D. Vassard, G. M. H. Mallin // Hum Reprod. – 2019. – Vol. 34, № 8. – P. 1505-1513. DOI: 10.1093/humrep/dez110.

148. Perinatal outcomes among singletons after assisted reproductive technology with single-embryo or double-embryo transfer versus no assisted reproductive technology / A. S. Martin, J. Chang, Y. Zhang [et al.] // Fertil. Steril. – 2017. – Vol. 107, № 4. – P. 954-960. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.024

149. Perinatal outcomes following IVF with use of donor versus partner sperm / M. S. Kamath, B. Antonisamy, H. Y. Selliah [et al.] // Reprod Biomed Online. – 2018. – Vol. 36, № 6. – P. 705–710. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.03.016

150. Perinatal outcomes in children born after fresh or frozen embryo transfer: a Catalan cohort study based on 14,262 newborns / M. Vidal, K. Vellvé, M. González-Comadran [et al.] // Fertil Steril. – 2017. – Vol. 107, № 4. – P. 940–947. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.021

151. PGT for aneuploidy does not affect three-cycle cumulative IVF discontinuation rate in women of advanced maternal age / S. Mumusoglu, I. Y. Ozbek, Z. Y. Coskun [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 75–83. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.03.103

152. Population trends and live birth rates associated with common ART treatment strategies / G. M. Chambers, H. Wand, A. Macaldowie [et al.] // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 11. – P. 2632–2641. DOI: 10.1093/humrep/dew232

153. Porreco, R. P. Immunogenesis of preeclampsia: lessons from donor gametes / R. P. Porreco, K. D. Heyborne // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, № 9. – P. 1220–1226. DOI: 10.1080/14767058.2017.1309385

154. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel / L. Lerner-Geva, V. Boyko, S. Ehrlich [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* – 2017. – Vol. 64, № 4. DOI: 10.1002/pbc.26292.

155. Pregnancy complications following fertility treatment—disentangling the role of multiple gestation / A. S. Oberg, T. J. VanderWeele, C. Almqvist, S. Hernandez-Diaz // *Int. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 47, № 4. – P. 1333–1342. DOI: 10.1093/ije/dyy103

156. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization / L. Sterling, J. Liu, N. Okun [et al.] // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 105, № 3. – P. 791–797. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.019

157. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in severe male factor infertility / M. R. Asoglu, C. Celik, E. C. Serefoglu [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 595–603. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.06.015

158. Pre-term birth and low birth weight following preimplantation genetic diagnosis: analysis of 88 010 singleton live births following PGD and IVF cycles / S. K. Sunkara, B. Antonisamy, H. Y. Selliah, M. S. Kamath // *Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 432–438. DOI: 10.1093/humrep/dew317

159. Preterm Delivery and Low Birth Weight Among Neonates Conceived With Intracytoplasmic Sperm Injection Compared With Conventional In Vitro Fertilization /

S. Keyhan, T. Truong, Y. J. Li [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 131, № 2. – P. 262–268. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002423

160. R Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing : [website]. – URL: <http://www.r-project.org/index.html>. (date of the application 25.11.2022).

161. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study / F. M. Ubaldi, A. Capalbo, S. Colamaria [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 2097–2106. DOI: 10.1093/humrep/dev159

162. Relationship of Number of Embryos Transferred with Perinatal Outcome of Singleton Pregnancy / S. Bhandari, I. Ganguly, P. Agarwal [et al.] // *J. Reprod Infertil.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 179–184.

163. Risk factors for monozygotic twinning after in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis / A. Busnelli, C. Dallagiovanna, M. Reschini [et al.] // *Fertil Steril.* – 2019. – Vol. 111, № 2. – P. 302–317. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.025.

164. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology / M. Spaan, A. W. van den Belt-Dusebout, M. M. van den Heuvel-Eibrink [et al.] // *Hum Reprod.* – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 740–750. DOI: 10.1093/humrep/dey394

165. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis / J. K. Bosdou, P. Anagnostis, D. G. Goulis [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 514–544. DOI: 10.1093/humupd/dmaa011

166. Risk of preterm birth after blastocyst embryo transfer a large population study using contemporary registry data from Australia and New Zealand / G. M. Chambers, A. A. Chughtai, C. M. Farguhar, Y. A. Wang // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104, № 4. – P. 997–1003. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1130

167. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies / P. Cavaletto, M. Candiani, V. Giorgione [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 1. – P. 43–53. DOI: 10.1002/uog.18930

168. Roberts, J. M. Pathophysiology of ischemic placental disease / J. M. Roberts // *Semin Perinatol.* – 2020. – Vol. 38, № 3. – P. 139–145. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.005.

169. Rodino, I. S. Obesity and psychological wellbeing in patients undergoing fertility treatment / I. S. Rodino, S. Byrne, K. A. Sanders // *Reprod Biomed Online.* – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 104–112. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.10.002

170. Sabra, S. Smoking-Induced Changes in the Maternal Immune, Endocrine, and Metabolic Pathways and Their Impact on Fetal Growth: A Topical Review / S. Sabra, E. Gratacós, M. D. Gómez Roig // *Fetal Diagn Ther.* – 2017. – Vol. 41, № 4. – P. 241–250. DOI: 10.1159/000457123

171. Seven out of 10 couples treated by IVF achieve parenthood following either treatment, natural conception or adoption / P. Troude, G. Santin, J. Guibert [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2016. – Vol. 33, № 5. – P. 560–567 DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.010

172. Severe ovarian hyperstimulation syndrome modifies early maternal serum beta-human chorionic gonadotropin kinetics, but obstetrical and neonatal outcomes are not impacted / C. Choux, J. Barberet, P. Ginod [et al.] // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 4. – P. 650–658. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.1160

173. Socioeconomic profile of couples seeking the public healthcare system (SUS) for infertility treatment / R. Tavares, G. Cunha, L. Aguiar [et al.] // *JBRA Assist Reprod.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 112–117. DOI: 10.5935/1518-0557.20160026

174. Swift, A. Infertility-related stress and quality of life in women experiencing concurrent reproductive trauma / A. Swift, P. Reis, M. Swanson // *J. Psychosom Obstet Gynaecol.* – 2021. – Vol. 43, № 2. – P. 171–176. DOI: 10.1080/0167482X.2021.2008901.

175. Tai, W. Maternal and Neonatal Outcomes After Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study in China / W. Tai, L. Hu, J. Wen // *Front Med (Lausanne)*. – 2022. – 9:837762. DOI: 10.3389/fmed.2022.837762.

176. Talmi, Z. Birth weight and autism spectrum disorder: A population-based nested case-control study / Z. Talmi, D. Mankuta, R. Raz // *Autism Res.* – 2020. - Vol. 13, № 4. – P. 655-665. DOI:10.1002/aur.2260.

177. The cognitive and socio-emotional development of 5-year-old children born after PGD / M. Heijligers, L. M. M. Verheijden, L. M. Jonkman [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33, № 11. – P. 2150–2157. DOI: 10.1093/humrep/dey302

178. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis / N. B. Oldereid, U. B. Wennerholm, A. Pinborg [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2018. – Vol. 24, № 3. – P. 320–389. DOI: 10.1093/humupd/dmy005

179. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency / S. E. Lee, R. Romero, C.-W. Park [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. - Vol. 198, № 6. – P. 633. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.047

180. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?' / S. Berntsen, V. Söderström-Anttila, U. B. Wennerholm [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 137–158. DOI: 10.1093/humupd/dmz001

181. The influence of male age on treatment outcomes and neonatal birthweight following assisted reproduction technology involving intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles / N. Z. Ma, L. Chen, L. L. Hu [et al.] // *Andrologia.* – 2018. – Vol. 50, № 1. DOI: 10.1111/and.12826.

182. 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. DOI: 10.1093/humrep/deaa272

183. The risk of psychiatric disorders among Finnish ART and spontaneously conceived children: Finnish population-based register study / E. Rissanen, M. Gissler, V. Lehti, A. Tiitinen // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 29, № 8. – P. 1155–1164. DOI: 10.1007/s00787-019-01433-2

184. The safety of intracytoplasmic sperm injection and long-term outcomes / N. Pereira, C. O'Neill, V. Lu [et al.] // *Reproduction*. – 2017. – Vol. 154, № 6. – P. 61–70. DOI: 10.1530/REP-17-0344
185. To test or not to test? A framework for counselling patients on preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) / L. A. Murphy, E. A. Seidler, D. A. Vaughan [et al.] // *Hum Reprod*. – 2019. – Vol. 34, № 2. – P. 268–275. DOI: 10.1093/humrep/dey346
186. Transfer of 2 Embryos Using a Double-Embryo Transfer Protocol Versus 2 Sequential Single-Embryo Transfers: The Impact on Multiple Pregnancy / P. A. A. Monteleone, P. F. M. Peregrino, E. C. Baracat, P. C. Serafini // *Reprod Sci*. – 2018. – Vol. 25, № 10. – P. 1501–1508. DOI: 10.1177/1933719118756750
187. Van Heertum, K. Neonatal outcomes following fresh as compared to frozen/thawed embryo transfer in in vitro fertilization / K. Van Heertum, R. Weinerman // *Birth Defects Res*. – 2018. – Vol. 110, № 8. – P. 625–629. DOI: 10.1002/bdr2.1216
188. Vander Borgh, M. Fertility and infertility: Definition and epidemiology / M. Vander Borgh, C. Wyns // *Clin Biochem*. – 2018. – Vol. 62. – P. 2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
189. Verheyen, G. Processing and selection of surgically-retrieved sperm for ICSI: a review / G. Verheyen, B. Popovic-Todorovic, H. Tournaye // *Basic Clin Androl*. – 2017. – Vol. 27. – P. 6. DOI: 10.1186/s12610-017-0050-2.
190. Very Low Birth Weight, Infant Growth, and Autism-Spectrum Traits in Adulthood / R. Pyhälä, P. Hovi, M. Lahti [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134, № 6. – P. 1075–1083. DOI: 10.1542/peds.2014-1097
191. Von Wolff, M. In Vitro Fertilization Technology and Child Health / M. Von Wolff, T. Haaf // *Dtsch Arztebl Int*. – 2020. – Vol. 117, № 3. – P. 23–30. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0023
192. Which type of congenital malformations is significantly increased in singleton pregnancies following after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis / Y. Liang, L. Chen, H. Yu [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 4267–4278. DOI: 10.18632/oncotarget.23689

193. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age / WHO Multicentre Growth Reference Study Group. // *Acta Paediatr Suppl.* – 2006. – Vol. 450. – P. 76–85. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x

194. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis / J. B. Qin, X. Q. Sheng, D. Wu [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2017. – Vol. 295, № 2. – P. 285–301. DOI: 10.1007/s00404-016-4250-3

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1 – Дизайн исследования С. 29
2. Рисунок 3.1 – Распределение возрастов (биологических матерей, женщин, чей генетический материал (ооциты) был использован, и женщин, вынашивающих беременность) в группах спонтанной и индуцированной беременностей. С. 41
3. Рисунок 3.2 – Распределение возрастов биологических отцов и мужчин, чей генетический материал (сперматозоиды) был использован, в группах спонтанной и индуцированной беременностей. С. 41
4. Рисунок 3.3 – ИМТ в группе спонтанной и индуцированной (с учётом вида ВРТ) беременностей. С. 42
5. Рисунок 4.1 – Структура малых аномалий развития у детей от индуцированной и спонтанной беременности С. 66
6. Рисунок 4.2 – Проведение вакцинации против ВГВ и туберкулёза у детей от индуцированной и спонтанной беременности. С. 70
7. Рисунок 4.3 – Структура малых аномалий развития у детей в зависимости от вида бесплодия родителей и использованного метода ВРТ С. 93
8. Рисунок 4.4 – Проведение вакцинации против ВГВ и туберкулёза и отказов от её проведения в группах детей от индуцированной беременности С. 96
9. Рисунок 5.1 – Сравнительная характеристика показателей гармоничности физического развития у детей в возрасте 12 месяцев жизни С. 103
10. Рисунок 5.2 – Продолжительность грудного вскармливания у детей от спонтанной и индуцированной беременности в течение первого года жизни С. 103
11. Рисунок 5.3 – Распределение детей групп сравнения по группам

здоровья в возрасте 12 месяцев	С. 107
12. Рисунок 5.4 – Сравнительная характеристика показателей гармоничности физического развития в 12 месяцев жизни у детей в группах сравнения	С. 111
13. Рисунок 5.5 – Продолжительность грудного вскармливания у детей от индуцированной беременности в течение первого года жизни ...	С. 112
14. Рисунок 5.6 – Распределение детей от индуцированной беременности по группам здоровья в возрасте 12 месяцев	С. 115
15. Таблица 3.1 – Характеристика возраста родителей/доноров в группах сравнения и ИМТ женщин, вынашивающих беременность .	С. 40
16. Таблица 3.2 – Структура соматической патологии женщин в группах сравнения	С. 44
17. Таблица 3.3 – Спектр возбудителей инфекций половой сферы у беременных в группах сравнения	С. 46
18. Таблица 3.4 – Выбор метода ВРТ в зависимости от причин бесплодия.	С. 48
19. Таблица 3.5 – Характеристика возраста родителей/доноров в зависимости от метода ВРТ	С. 49
20. Таблица 3.6 – Варианты использования донорского генетического материала и программ «Суррогатное материнство» в группах сравнения	С. 49
21. Таблица 3.7 – Характеристика репродуктивного анамнеза родителей при индуцированной беременности	С. 50
22. Таблица 3.8 – Характеристика эмбриологических протоколов в группах ВРТ	С. 51
23. Таблица 3.9 – Структура соматической патологии женщин в группах ВРТ.	С. 52
24. Таблица 3.10 – Характеристика спектра возбудителей инфекций половой сферы у беременных в зависимости от метода ВРТ	С. 53
25. Таблица 4.1 – Состояния, осложнивших течение индуцированной и	

	спонтанной беременности	C. 55
26.	Таблица 4.2 – Сравнительная характеристика патологических состояний внутриутробного плода при индуцированной и спонтанной беременности	C. 56
27.	Таблица 4.3 – Структура патологических состояний и общего состояния детей при рождении в группах сравнения в зависимости от способа родоразрешения.	C. 59
28.	Таблица 4.4 – Оценка по шкале Апгар при рождении в группах сравнения	C. 60
29.	Таблица 4.5 – Показатели физического развития у новорождённых при индуцированной и спонтанной беременности.	C. 61
30.	Таблица 4.6 – Замедление роста и недостаточность питания у новорождённых в группах сравнения	C. 62
31.	Таблица 4.7 – Структура заболеваний и патологических состояний в раннем неонатальном периоде у детей (доношенных/недоношенных) в группах сравнения	C. 63
32.	Таблица 4.8 – Общее количество детей с врождёнными пороками развития и малыми аномалиями в группах сравнения	C. 64
33.	Таблица 4.9 – Структура врождённых пороков развития и хромосомных аномалий у детей от индуцированной и спонтанной беременности	C. 65
34.	Таблица 4.10 – Характеристика лабораторных показателей у детей в группах сравнения	C. 67
35.	Таблица 4.11 – Проводимое лечение и длительность пребывания детей в условиях стационара в группах сравнения.	C. 69
36.	Таблица 4.12 – Характеристика состояний, осложнивших течение индуцированной беременности	C. 72
37.	Таблица 4.13 – Факторы, повышающие риск угрозы прерывания беременности в I триместре, с учётом корректировки на возраст матери и проведение ВРТ.	C. 74

38. Таблица 4.14 – Матрица ошибок созданной модели оценки угрозы прерывания беременности в I триместре. С. 74
39. Таблица 4.15 – Факторы, повышающие риск угрозы прерывания беременности во II триместре, с учётом корректировки на возраст матери и проведение ВРТ. С. 76
40. Таблица 4.16 – Матрица ошибок созданной модели оценки угрозы прерывания беременности во II триместре. С. 77
41. Таблица 4.17 – Факторы, повышающие риск угрозы прерывания беременности в III триместре, с учётом корректировки на возраст матери и проведение ВРТ. С. 78
42. Таблица 4.18 – Матрица ошибок созданной модели оценки угрозы прерывания беременности в III триместре С. 79
43. Таблица 4.19 – Патологические состояния внутриутробного плода при индуцированной беременности в группах сравнения. . С. 80
44. Таблица 4.20 – Факторы, повышающие риск развития патологических состояний внутриутробного плода, с учётом корректировки на возраст женщины, вынашивающей беременность С. 82
45. Таблица 4.21 – Матрица ошибок созданной модели оценки патологических состояний внутриутробного плода С. 83
46. Таблица 4.22 – Факторы, повышающие риск развития дистресс-синдрома плода, с учётом корректировки на возраст женщины, вынашивающей беременность. С. 84
47. Таблица 4.23 – Матрица ошибок созданной модели оценки дистресс-синдрома плода. С. 84
48. Таблица 4.24 – Структура патологических состояний и общего состояния при рождении в группах сравнения в зависимости от способа родоразрешения С. 86
49. Таблица 4.25 – Оценка по шкале Апгар при рождении в группах сравнения С. 87
50. Таблица 4.26 – Показатели физического развития у доношенных

	детей от индуцированной беременности в группах сравнения	С. 88
51.	Таблица 4.27 – ЗВУР при рождении у детей в группах сравнения . .	С. 89
52.	Таблица 4.28 – Структура заболеваний/патологических состояний в раннем неонатальном периоде у детей (доношенных/недоношенных), в зависимости от метода ВРТ в группах сравнения	С. 90
53.	Таблица 4.29 – Общее количество врождённых пороков и малых аномалий развития у детей в зависимости от метода ВРТ	С. 91
54.	Таблица 4.30 – Структура врождённых пороков развития и хромосомных аномалий у детей в зависимости от вида бесплодия и метода ВРТ	С. 92
55.	Таблица 4.31 – Лабораторные показатели у детей в группах сравнения	С. 94
56.	Таблица 4.32 – Проводимое лечение у детей в группах сравнения, в зависимости от методов ВРТ.	С. 95
57.	Таблица 5.1 – Параметры физического развития детей в возрасте 12 месяцев в группах сравнения.	С. 100
58.	Таблица 5.2 – Характеристика параметров физического развития (недостаточности питания) детей групп сравнения в возрасте 12 месяцев	С. 101
59.	Таблица 5.3 – Параметры физического развития (опережающие темпы) у детей групп сравнения в возрасте 12 месяцев.	С. 102
60.	Таблица 5.4 – Сравнительная характеристика отклонений в темпах психомоторного развития детей в возрасте 12 месяцев	С. 104
61.	Таблица 5.5 – Характеристика структуры заболеваемости детей групп сравнения в возрасте 12 месяцев	С. 105
62.	Таблица 5.6 – Сравнительная характеристика структуры инфекционных заболеваний у детей в течение первого года жизни .	С. 106
63.	Таблица 5.7 – Характеристика параметров физического развития детей в возрасте 12 месяцев в группах сравнения	С. 109

64. Таблица 5.8 – Недостаточность питания у детей от индуцированной беременности в возрасте 12 месяцев С. 110
65. Таблица 5.9 – Характеристика опережающих темпов физического развития у детей групп сравнения в возрасте 12 месяцев С. 110
66. Таблица 5.10 – Сравнительная характеристика отклонений в темпах психомоторного развития детей в возрасте 12 месяцев в группах сравнения С. 112
67. Таблица 5.11 – Сравнительная характеристика структуры заболеваемости детей в течение первого года жизни в группах сравнения С. 113
68. Таблица 5.12 – Сравнительная характеристика структуры инфекционных заболеваний у детей в течение первого года жизни в группах сравнения С. 114