

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Маринкин Игорь Олегович
Соболева Мария Константиновна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Базина Марина Ивановна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт последипломного образования, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий)

доктор медицинских наук, доцент

Холодова Ирина Николаевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии имени академика Г. Н. Сперанского, профессор кафедры)

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

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://ngmu.ru/dissertation/348>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Улучшение перинатальных исходов индуцированной беременности (ИБ) при лечении бесплодия родителей методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является социально значимой проблемой. В последние десятилетия методы ВРТ активно развиваются, увеличивая число женщин, вынашивающих ИБ и детей, рождённых с помощью методов ВРТ. По данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), общее количество детей от ИБ в 2018 году превысило 5 млн (Wyns C. et al., 2020). Россия, по данным отчета Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), занимает 1 место по числу циклов ВРТ среди европейских стран и 4 место в мире, и в 2020 году количество детей от ИБ составило 2,4 % от всех новорождённых (Корсак В. С., 2022). Основные показатели здоровья детей, рождённых после ВРТ, могут служить единственным достоверным способом оценки эффективности проведённого лечения при бесплодии родителей (Mulder C. L. et al., 2018), поэтому важны преемственность и возможность комплексной оценки данных на всех этапах ведения женщин с бесплодием для улучшения перинатальных исходов.

Степень разработанности темы. В настоящее время получение объективных данных о перинатальных исходах ИБ, а также комплексная оценка всех факторов риска затруднены по нескольким причинам. Не во всех клиниках, занимающихся лечением бесплодия, есть потенциальная возможность оценить все этапы оказания медицинской помощи от момента обращения родителей с бесплодием в клинику до рождения детей. В реестрах ВРТ объём данных о состоянии здоровья детей ограничен минимальными данными на момент рождения и не предполагает внесения данных о последующем развитии детей (Hansen M. et al., 2014; Alviggi C. et al., 2018; Luke B. et al., 2021). В клинических исследованиях чаще оценивается состояние детей, оставшихся на более длительное время под наблюдением специалистов (недоношенных, имеющих соматическую и врождённую патологию), что затрудняет получение объективных данных о состоянии здоровья всех детей, рождённых при применении ВРТ. Выводы о состоянии здоровья активно изучаемых групп детей от ИБ часто экстраполируются на всю категорию детей, рождённых при применении ВРТ, вплоть до настоящего времени (Баранов А. А., 2015; Гаджимурадова Н. Д., 2016). Часть родителей в последующем скрывают факт использования ВРТ. Преобладает объём накопленных научно-практических данных по проблемам лечения бесплодия и особенностям течения ИБ над объемом информации о характеристиках здоровья детей, рождённых после ВРТ. Научных исследований, оценивающих влияние

пренатальных факторов и зависимость основных характеристик здоровья детей от исходного репродуктивного, соматического здоровья родителей, использованных методов ВРТ, недостаточно. Поэтому систематизированное и динамическое исследование всех этапов лечения бесплодия родителей с возможностью наблюдения за рожденными детьми в течение первого года жизни в условиях одного центра представляется актуальным. 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 беременности с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ).

Научная новизна. Впервые в условиях одного центра рассмотрены результаты лечения бесплодия с использованием ВРТ, 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 ВРТ; в III триместре угроза прерывания беременности в группе ИКСИ значительно ниже по сравнению с СБ (OR = 0,294; CI = (0,117; 0,740), а в группе ЭКО – сопоставима с СБ (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 ($p = 0,033$).

Теоретическая и практическая значимость. 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 синдромом гиперстимуляции яичников (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, проф. И. О. Маринкин) и педиатрии (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. 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 год 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 gravidность 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 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 ВРТ 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 (409 – от ИБ, 210 – от СБ); 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), личным участием автора на всех этапах диссертационного исследования, использованием современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа.

Апробация и внедрение результатов исследования. 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 в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практику акушерского и неонатологического отделений АО Медицинский центр «АВИЦЕННА» (г. Новосибирск); в 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 опубликовано 15 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных и 8 статей в научных журналах и изданиях, 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 диссертации. 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

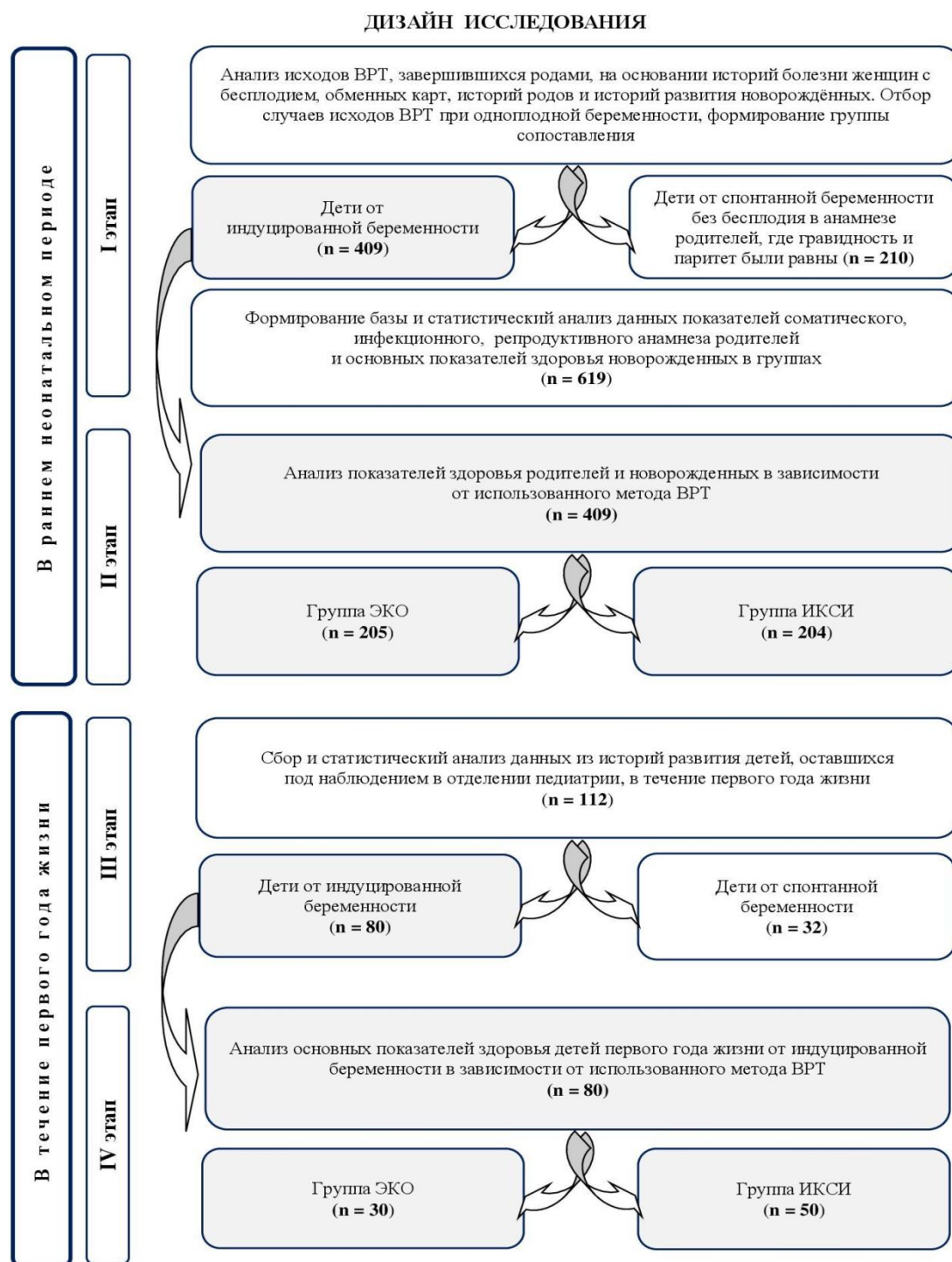


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование соответствует этическим принципам проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенным в Хельсинской

Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Соблюдены этические нормы и правила, предусмотренные Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России (протокол № 39 от 29.12.2011).

Для достижения поставленных задач было выполнено исследование методом сопоставления исходов индуцированной с помощью ВРТ одноплодной беременности с исходами СБ без отягощенного репродуктивного анамнеза родителей, на основании оценки взаимосвязи основных показателей здоровья новорождённых и детей первого года жизни с особенностями репродуктивного здоровья родителей, соматического и инфекционного анамнеза матери, течения ante- и интранатального периодов.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины, с использованием клинико-anamnestических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

В исследование были включены все исходы индуцированной с помощью методов ВРТ одноплодной беременности, завершившиеся родами, за период с 2006 по 2017 год ($n = 409$). В группу сопоставления включены дети, рождённые от одноплодной СБ, в парах без бесплодия в анамнезе, где gravidность и паритет были равны ($n = 210$). В последующем основная группа была разделена в зависимости от использованного метода ВРТ: ЭКО ($n = 205$) и ЭКО-ИКСИ, в последующем ИКСИ ($n = 204$). Критерии исключения: дети от одноплодной СБ, наступившей после лечения бесплодия родителей без использования ВРТ.

Оценивалась взаимосвязь основных показателей здоровья новорождённых и детей первого года жизни (оставшихся под наблюдением в МЦ, $n = 112$) с особенностями репродуктивного здоровья родителей, соматического и инфекционного анамнеза матери, течения ante- и интранатального периодов.

В работе использован комплекс клинических (дополненных инструментальными и лабораторными), анамnestических и статистических методов исследования. 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, клинические и параклинические данные, характеризующие основные

показатели здоровья детей от рождения до года, включающая в совокупности более 240 показателей.

Лабораторные методы исследования: общий анализ крови, исследование уровня глюкозы и билирубина крови у детей.

Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование плода; органов брюшной полости и почек, нейросонография у детей.

Статистическая обработка данных на первом этапе проводилась с помощью программы Microsoft Excel-2007 для создания индивидуальных электронных таблиц. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения R версия 4.2.1. 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.

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 и патологических состояний внутриутробного плода также применялась модель многофакторной 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 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования было подтверждено, что дети, рожденные от ИБ, имели 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 (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика возраста родителей в группах спонтанной и индуцированной беременности

Возраст*	ИБ (n = 409)	СБ (n = 210)	<i>p</i> *
Биологической матери	34 (31; 38)	28,5 (26; 31)	< 0,001
Женщин, чьи ооциты были использованы в программе ВРТ	32 (29; 35)	28,5 (26; 31)	< 0,001
Женщины, вынашивающей беременность	34 (30; 37)	28,5 (26; 31)	< 0,001
Биологического отца	36 (32; 42)	30 (27; 34)	< 0,001
Мужчин, чьи сперматозоиды были использованы в программе ВРТ	36 (32; 41)	30 (27; 34)	< 0,001
Примечание. * – данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей Me (Q1; Q3), тест Мана – Уитни.			

Выявлены статистически значимые отличия гравидности 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), ($p = 0,880$). 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 социальный аспект, заслуживающий особого внимания.

Заболевания, которые могли быть либо одной из причин бесплодия, либо повышать риски неблагоприятного течения беременности, преобладали у женщин, вынашивающих ИБ (Таблица 2).

Таблица 2 – Структура соматической патологии женщин при индуцированной и спонтанной беременности

Наименование группы заболевания	ИБ (n = 409) абс. (%)	СБ (n = 210) абс. (%)	<i>p</i>	<i>OR_{adj}</i>	<i>p_{adj}</i>
Анемия	138 (33,7)	53 (25,2)	0,032	1,43	0,077
Болезни эндокринной системы	206 (50,4)	44 (21,0)	< 0,001	3,36	< 0,001
Венозная недостаточность	59 (14,4)	12 (5,7)	0,002	1,99	0,068
Существовавшая ранее артериальная гипертензия	56 (13,7)	9 (4,3)	< 0,001	1,91	0,115
Сахарный диабет	47 (11,5)	4 (1,9)	< 0,001	3,91	0,046
Патология системы гемостаза	197 (48,2)	50 (23,8)	< 0,001	3,01	< 0,001
Доброкачественная дисплазия молочных желез	52 (12,7)	8 (3,8)	< 0,001	3,13	0,007
Патология печени и желчевыводящих путей	146 (35,7)	37 (17,6)	< 0,001	2,27	< 0,001
Болезни мочеполовой системы	130 (31,8)	66 (31,4)	0,982	1,16	0,476

С помощью метода логистической регрессии было подтверждено, что с возрастом начинает ассоциироваться часть соматической патологии пациенток, а именно: венозная недостаточность, артериальная гипертензия, анемия.

В группах ИБ в зависимости от метода ВРТ различий соматической патологии не выявлено, кроме соматоформной дисфункции ВНС, которая чаще встречалась в группе ИКСИ (17,6 % против 8,3 % женщин группы ЭКО, $p = 0,005$), что отражает психоэмоциональный статус женщин, имеющих более негативный репродуктивный опыт.

Для женщин с ИБ специфичны сочетанные ВЗОМТ (хронический метрит, сальпингит и оофорит): 25,2 % против 1,9 % женщин СБ ($p < 0,001$); микробные ассоциации при хронической УГИ (31,8 % против 15,2 % случаев, $p < 0,001$); дисбиоз влагалища при беременности (46,2 % против 26,2 % случаев, $p < 0,001$). Сочетание ВЗОМТ характерно для группы ЭКО (32,2 % против 18,1 % женщин группы ИКСИ, $p = 0,001$), являющихся основной причиной бесплодия в этой группе (Таблица 3). Данное обстоятельство не сказалось на общей инфекционной заболеваемости новорождённых, но привело к тому, что у недоношенных детей группы ЭКО чаще

использовалась антибактериальная терапия (80 % против 27,3 % группы ИКСИ, $p = 0,030$).

Таблица 3 – Выбор метода вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от причин бесплодия

Причины бесплодия	ЭКО (n = 205) абс. (%)	ИКСИ (n = 204) абс. (%)	p
Трубно-перитонеальное	109 (53,2)	79 (38,7)	0,004
Эндометриоз-ассоциированное	39 (19)	24 (11,8)	0,055
Истощение овариального резерва	43 (21)	21 (10,3)	0,004
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

В группе ЭКО чаще использовался женский донорский генетический материал (26,8 % против 16,2 % случаев группы ИКСИ, $p = 0,011$) и программы «Суррогатное материнство» (14,1 % против 6,9 % случаев, $p = 0,023$). Мужской донорский генетический материал при ИБ использовался значительно реже: в 17 (4,2 %) случаях.

Сочетанные формы бесплодия одинаково часто (48,8 % и 55,9 % случаев) встречаются в обеих группах, но для группы ИКСИ характерно сочетание с мужским фактором (73,7 % против 33 % случаев в группе ЭКО, $p < 0,001$). В группе ИКСИ преобладает первичное бесплодие: 53,9 % против 39,5 % случаев ($p = 0,004$), что подтверждается более низкой gravidностью ($p < 0,001$), паритетом ($p = 0,001$) и отражается на меньшей длительности бесплодия ($p = 0,005$) по сравнению с группой ЭКО.

Любая ИБ в акушерстве приравнивается к беременности высокого риска, но по данным исследования подтверждено, что в группе ИБ преобладают осложнения, повышающие только риск досрочного завершения беременности: угроза прерывания (83,9 % против 47 % при СБ, $p < 0,001$) и истмико-цервикальная недостаточность (14,4 % против 8,1 % при СБ, $p = 0,027$). Несмотря на это, 94,9 % ИБ завершились в срок, что подтверждает своевременность коррекции данных осложнений.

При ИБ угроза прерывания в течение всей беременности чаще сохранялась в группе ЭКО (11,7 % против 3,4 % женщин в группе ИКСИ, $p = 0,002$), для этой же группы характерна угроза преждевременных родов (15,1 % против 5,4 % женщин группы ИКСИ, $p = 0,002$). Остальные осложнения течения беременности не имели различий в зависимости от метода ВРТ.

Методом логистической регрессии проведён поиск предикторов угрозы прерывания беременности в I, II и III триместрах в группах ЭКО и ИКСИ по сравнению с группой СБ, с коррективкой на возраст матери и проведение ВРТ (Таблица 4).

Таблица 4 – Факторы риска угрозы прерывания беременности

Фактор	Риск	OR	CI
В I триместре (характеристики качества полученной модели: AUC = 0,795 (CI 0,758–0,831), чувствительность = 0,791, специфичность = 0,700)			
Антифосфолипидный синдром	↑ в 8,6 раз	8,557	1,04; 70,411
Синдром гиперстимуляции яичников	↑ в 5,5 раз	5,507	1,355; 22,384
Проведение ВРТ	↑ в 4,7 раз	4,699	3,04; 7,265
Истмико-цервикальная недостаточность	↑ в 3 раза	3,007	1,485; 6,088
Эндометриоз в анамнезе	↑ в 2,4 раза	2,361	1,007; 5,532
Йоддефицитные состояния	↑ в 2,2 раза	2,247	1,162; 4,346
Сальпингит, оофорит в анамнезе	↑ в 1,5 раза	1,510	0,997; 2,287
Наличие каждого из предыдущих родов в анамнезе	↓ на 25 %	0,748	0,564; 0,993
Во II триместре (характеристики качества полученной модели: AUC = 0,741 (CI 0,701–0,781), чувствительность = 0,669, специфичность = 0,722)			
Истмико-цервикальная недостаточность	↑ в 26 раз	26,21	10,244; 67,058
Эндометриоз в анамнезе	↑ в 2,1 раз	2,118	1,154; 3,889
Патология системы гемостаза	↑ в 2 раза	1,955	1,351; 2,829
Проведение ВРТ	↑ в 1,9 раз	1,88	1,197; 2,952
В III триместре (характеристики качества полученной модели: AUC = 0,774 (CI 0,707–0,841), чувствительность = 0,683, специфичность = 0,762)			
Кардиомиопатия у матери	↑ в 8 раз	8,066	2,356; 27,612
ЦМВ инфекция во время беременности	↑ в 6 раз	6,043	1,372; 26,628
Истмико-цервикальная недостаточность	↑ в 4,7 раз	4,725	2,434; 9,17
Вирусные гепатиты (В, С) в анамнезе	↑ в 3,7 раз	3,736	1,309; 10,664
Синдром гиперстимуляции яичников	↑ в 3 раза	3,079	1,474; 6,43
Плацентарные нарушения	↑ в 1,8 раз	1,776	0,963; 3,275
Использование метода ИКСИ	↓ на 71 %	0,294	0,117; 0,740
Примечания: ↑ – риск угрозы прерывания беременности выше; ↓ – риск угрозы прерывания беременности ниже			

Выявлено, что риск угрозы прерывания беременности в I и II триместрах беременности не зависит от использованного метода ВРТ. В III триместре риск ниже в группе ИКСИ по сравнению с группой ЭКО и спонтанной беременностью.

Частота плацентарной недостаточности в группах ИБ статистически не отличается, но в группе ИКСИ она реже была представлена компенсированными формами (54,7 % против 75 % случаев в группе ЭКО, $p = 0,039$). Общее число детей, рождённых с ЗВУР, также несколько чаще встречалось в группе ИКСИ (11,3 % против 5,9 % детей группы ЭКО, $p = 0,054$). Но в целом, при оценке физического развития доношенных детей от ИБ, средние центильные значения всех параметров (масса и длина тела, окружность головы и груди) были выше по сравнению с детьми, родившимися от СБ ($p < 0,05$).

Для выявления факторов риска развития патологических состояний внутриутробного плода была построена модель многофакторной логистической регрессии с учетом корректировки на возраст женщины, вынашивающей беременность. Выявленные предикторы представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Факторы риска развития патологических состояний внутриутробного плода

Фактор	Риск	OR	CI
Синдром задержки роста плода (характеристики модели: AUC = 0,764 (CI 0,712–0,816), чувствительность = 0,738, специфичность = 0,788)			
Плацентарные нарушения	↑ в 9,7 раз	9,681	5,694; +∞
Наличие у матери язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	↑ в 4,8 раз	4,778	1,074; 21,267
Дистресс-синдром плода (характеристики модели: AUC = 0,8 (CI 0,735–0,865), чувствительность = 0,64, специфичность = 0,856)			
Плацентарные нарушения	↑ в 6,7 раз	6,681	3,515; 12,697
Мужской фактор бесплодия	↑ в 3 раза	3,055	1,143; 8,166
Венозная недостаточность	↑ в 2,4 раза	2,407	0,967; 5,993
Примечания: ↑ – риск угрозы прерывания беременности выше; ↓ – риск угрозы прерывания беременности ниже			

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 (на 37 %).

Дистресс-синдром плода чаще диагностирован в группе СБ (14,1 % против 4,9 % случаев ИБ, $p < 0,001$), что отразилось на более низкой оценке по Аргар у детей на 1 минуте ($p = 0,004$). Это привело к нарушениям ранней адаптации в виде синдрома церебральной ишемии ($p = 0,002$) и более частым респираторным нарушениям ($p = 0,003$) в группе СБ, что отразилось на частоте проведения интенсивной терапии (13,7 % против 6,4 % в группе ИБ, $p = 0,005$) и респираторной терапии (6,1 % против 1,0 % в группе ИБ, $p < 0,001$) у доношенных детей в группе СБ. Лучшие показатели в группе ИБ, вероятно, связаны с преобладанием планового оперативного родоразрешения в группе ИБ (37,2 % против 9,5 % в группе СБ, $p < 0,001$). По частоте других патологических состояний в раннем неонатальном периоде новорожденные (как доношенные, так и недоношенные) от СБ и ИБ не имели отличий. В группах детей от ИБ значимые различия выявлены только по частоте транзиторных неврологических нарушений, преобладающих в группе ИКСИ (13,7 % против 6,3 % в группе ЭКО, $p = 0,014$).

Общее количество врождённых пороков развития (ВПР) не отличается в группах ИБ и СБ ($p = 0,590$). Частота ВПР, подлежащих обязательной регистрации, сопоставима со средней частотой ВПР в РФ и не различается в группах ИБ и СБ (3,4 % при ИБ против 3,8 % при СБ, $p = 0,821$). При анализе ВПР у детей от ИБ получено, что в группе после ИКСИ чаще диагностированы ВПР, подлежащие обязательной регистрации (5,4 % ВПР против 1,5 % в группе ЭКО, $p = 0,032$).

При оценке параметров физического развития и структуры соматической заболеваемости детей от ИБ и СБ в течение первого года жизни существенных различий выявлено не было. Но дети от СБ чаще болели ОРВИ (84,4 % против 60 % в группе ИБ, $p = 0,015$) и имели инфекционные заболевания кожи и слизистых (21,9 % против 2,5 % в группе ИБ, $p = 0,002$). В группах детей от ИБ также выявлены различия только по частоте ОРВИ (в том числе повторных), которые чаще регистрировались в группе ИКСИ (70 % против 43,3 % в группе ЭКО, $p = 0,033$).

При проведении комплексной оценки состояния здоровья детей в возрасте 12 месяцев не было выявлено статистически значимых различий в группах детей от спонтанной и ИБ, в том числе в зависимости от использованного метода ВРТ.

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 ($p_{adj} = 0,068$), – ассоциирован 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 интрацитоплазматической инъекции сперматозоида 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 интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, имеют более высокую заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями на первом году жизни ($p = 0,033$) по сравнению с детьми, рождёнными при использовании метода экстракорпорального оплодотворения.

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 интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, 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 интрацитоплазматической инъекции сперматозоида 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 интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соболева, М.К. Антенатальный и ранний неонатальный периоды у детей, зачатых в рамках вспомогательных репродуктивных технологий / М. К. Соболева, Д. А. Киншт, И. В. Айзикович // **Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.** – 2014. – Том 12, № 3. – С. 93–100.
2. Киншт, Д. А. Распространенность врожденных пороков развития у новорожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Д. А. Киншт, М. К. Соболева, И. В. Айзикович // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** – 2014. – № 4. – С. 44–48.

3. **Киншт, Д. А.** Индуцированная беременность: антенатальный период и здоровье новорожденных (обзор литературы) / **Д. А. Киншт**, М. К. Соболева, И. В. Айзикович // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** – 2015. – № 3. – С. 65–72.
4. Соболева, М. К. Основные показатели здоровья новорожденных от одноплодной индуцированной беременности / М. К. Соболева, **Д. А. Киншт** // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2020. – Т. 4, № 83. – С. 4–11.
5. Соболева, М. К. Врожденные пороки и малые аномалии развития у новорожденных в зависимости от вида преодолённого бесплодия и здоровья родителей / М. К. Соболева, **Д. А. Киншт** // **Медицинский совет.** – 2021. – № 11. – С. 22–28.
6. **Киншт, Д. А.** Дети, родившиеся благодаря вспомогательным технологиям: фокус на репродуктивное здоровье родителей / **Д. А. Киншт**, М. К. Соболева // **Consilium Medicum.** – 2021. – Т. 23, № 7. – С. 539–543.
7. **Киншт, Д. А.** Влияние фактора многоплодия при индуцированной беременности на перинатальные исходы / **Д. А. Киншт**, И. О. Маринкин, М. К. Соболева // **Journal of Siberian Medical Sciences.** – 2022. – Т. 2, № 6. – С. 108–122.
8. **Киншт, Д. А.** Особенности анте- и интранатального периода при индуцированной с использованием вспомогательных репродуктивных технологий одноплодной беременности / **Д. А. Киншт**, И. О. Маринкин, М. К. Соболева // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – № 8. – С. 63–70.
9. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620839** Российская Федерация. Бесплодие родителей и новорождённые от индуцированной беременности: № 2018620499: заявл. 27.04.2018: опубл. 09.06.2018 / **Киншт Д. А.**, Кожин А. Ю., Устинов С. Н., Синьков К. О., Мотырева П. Ю.; правообладатель Акционерное общество Медицинский центр «АВИЦЕННА». – 0,82 Мб.
10. **Киншт, Д. А.** Здоровье новорожденных от одноплодной индуцированной беременности: собственный опыт наблюдений МЦ «Авиценна» / **Д. А. Киншт**, М. К. Соболева, И. В. Айзикович // **Репродуктивная медицина.** – 2014. – Том 3-4, № 20–21. – С. 18–23.
11. Частота врождённой патологии у детей от индуцированной беременности / М. К. Соболева, **Д. А. Киншт**, И. В. Айзикович [и др.] // **Репродуктивные технологии сегодня и завтра : материалы 22-й Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека.** – Краснодар, Геленджик, 2012. – С. 122–123.
12. Особенности раннего неонатального периода у детей от матерей с индуцированной беременностью: результаты шестилетнего наблюдения / **Д. А. Киншт**, М. К. Соболева, А. А. Белоброва [и др.] // **От эмбриона к человеку : Материалы 4-й Международной научно-практической конференции.** – Новосибирск, 2012. – С. 25–26.
13. Репродуктивные технологии и здоровье потомства / М. К. Соболева, **Д. А. Киншт**, И. В. Айзикович, А. Е. Белова // **От эмбриона к человеку : материалы 4-й Международной научно-практической конференции.** – Новосибирск, 2012. – С. 25–26.
14. **Киншт, Д. А.** Перинатальный период у детей от одноплодных беременностей при вспомогательных репродуктивных технологиях / **Д. А. Киншт** // **Репродуктивный**

потенциал России: версии и контраверсии : материалы 7-го Общероссийского научно-практического семинара. – Сочи, 2014. – С. 38–39.

15. **Киншт, Д. А.** Состояние здоровья новорождённых детей от одноплодных беременностей, зачатых в рамках программы ЭКО / **Д. А. Киншт**, М. К. Соболева, И. В. Айзикович // От эмбриона к человеку : материалы 5-й Международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2013. – С. 98–101.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ	– воспалительные заболевания органов малого таза
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ВПР	– врождённые пороки развития
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ИБ	– индуцированная беременность
ИКСИ	– интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ОРВИ	– острые респираторные вирусные инфекции
СБ	– спонтанная беременность
СГЯ	– синдром гиперстимуляции яичников
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение