

На правах рукописи

ГАДЖИМУРАДОВА
Надежда Джабраиловна

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЕГО НАРУШЕНИЙ
У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ,
РОДИВШИХСЯ ОТ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ
ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук
Пыхтина Людмила Артемьевна

Официальные оппоненты:

Халецкая Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии.

Шниткова Елена Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное учреждение «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «27» июля 2017 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26 и на сайтах www.psmu.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

В литературе последних лет все чаще поднимается вопрос о состоянии здоровья детей, появившихся на свет в результате применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [Эверт Л. С., 2013; Новикова Н. О., 2013; Кешишян Е. С., 2014; Киншт Д. А., 2014; Кирпиленко Е. А., 2014; Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Беляева И. А., 2015; Жирнов В. А., 2016]. При этом большинство работ посвящено изучению состояния здоровья детей с высоким риском, а именно родившихся от многоплодной беременности после ЭКО, которая часто служит причиной мертворождения и неонатальной смерти ребенка, развития у него перинатальных осложнений, формирования врожденных пороков развития и инвалидности [Маслянюк Н. А., 2005; Никитина И. В., 2005; Одинаева Н. Д., Мансимова В. О., Беляева И. А., 2011; Stromberg V. et al., 2008; Zhu J., 2010]. Согласно результатам крупных эпидемиологических исследований и мета-анализов дети от одноплодной беременности после ЭКО могут рождаться преждевременно и маловесными с высокой частотой неонатальных заболеваний [Gelbaya T. A. et al., 2010; Pandey S. et al., 2012; Кишнит Д. А. и др., 2014]. Имеющиеся показатели заболеваемости и развития таких детей, разрозненны, отсутствует комплексный подход к их изучению, что не дает полной картины здоровья и функциональной деятельности [Киншт Д. А., 2014; Кешишян, Е. С. и др., 2014]. Учитывая наметившуюся в последнее время тенденцию к увеличению селективного переноса только одного эмбриона [Min J. K. et al., 2008; Gerris J. et al., 2009], во многих странах, в том числе и в нашей стране, актуальной задачей является изучение состояния здоровья детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, и факторах, его определяющих [Корсак В. С., 2013; Красношока О. А. и др., 2014; Min J. K. et al., 2008; Ferraretti F. P. et al., 2013], что имеет большое значение для практики.

Цель научного исследования – установить особенности состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, научно обосновать и разработать алгоритм прогнозирования нарушений их здоровья.

Задачи научного исследования

1. Дать характеристику состояния здоровья детей в раннем неонатальном периоде, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.
2. Выявить особенности соматической патологии, физического и нервно-психического развития, вегетативной регуляции у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.
3. Установить особенности биологического и социального анамнеза, психологических характеристик матерей детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.
4. Выделить факторы риска наиболее частых нарушений здоровья и разработать алгоритм их прогнозирования у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.

Научная новизна исследования

Установлено, что дети, родившиеся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, на первом году жизни не отличаются от детей от одноплодной беременности, зачатых естественным путем, по показателям резистентности организма, физического и нервно-психического развития, но имеют более высокую частоту соматической патологии, характеризуются более высокой активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и более низкой вегетативной реактивностью.

Выявлены особенности биологического и социального анамнеза, психологических характеристик матерей детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.

Установлено, что на формирование нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, большее влияние оказывают факторы, обусловленные экстрагенитальной заболеваемостью, акушерско-гинекологическим анамнезом, патологическим течением беременности и психологическими характеристиками матери, недоношенностью ребенка; при этом социальные факторы и факторы, связанные с процедурой экстракорпорального оплодотворения, значимого влияния не имеют.

Выделены объективные критерии и доказана их прогностическая значимость для развития хронической гипоксии плода и внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных по содержанию тиреотропного гормона в периферической крови матери, взятой перед процедурой экстракорпорального оплодотворения.

Практическая значимость исследования

Разработаны формализованные таблицы прогнозирования развития хронической гипоксии и задержки роста плода, нетравматических внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденного, недоношенности, врожденных аномалий развития, железодефицитной анемии, атопического дерматита, отсутствия компенсации перинатальных поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения.

Разработаны новые способы прогнозирования хронической гипоксии плода и внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных на основании уровня тиреотропного гормона в венозной крови матери, взятой перед процедурой экстракорпорального оплодотворения.

Разработан алгоритм прогнозирования наиболее частых нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, включающий выявление факторов риска с расчетом прогностических коэффициентов и выделение групп риска для слежения за их реализацией.

Положения, выносимые на защиту

Комплексное изучение состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, показало высокую частоту соматической патологии, сопряженную с низкой вегетативной реактивностью.

Выявленные нарушения здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, обусловлены наличием у матери экстрагенитальной патологии, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, патологического течения беременности; недоношенностью ребенка; при этом социальные факторы и факторы, связанные с процедурой экстракорпорального оплодотворения, значимого влияния не оказывают.

Выделенные биологические, психологические факторы риска наиболее частых нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, позволили разработать алгоритм прогнозирования, включающий выявление факторов риска с расчетом прогностических коэффициентов и выделение групп риска для слежения за их реализацией.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены на межрегиональном проекте популяризации науки «Только умная молодежь» (Иваново, 2013), XVIII и XIX Конгрессах педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2015, 2016), межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Пермь, 2015), II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2015), V Ивановском инновационном конвенте «Образование. Наука. Инновации» (Иваново, 2015), VIII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2015), международной научно-практической конфе-

ренции «Инновации, технологии, наука» (Киров, 2016), Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка – 2016» (Иваново, 2016), XII областном фестивале «Молодые ученые – развитию Ивановской области», межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2016), XII международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2016), на IX междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2016), на Региональной образовательной школе Российского общества акушеров-гинекологов «Перинатальная медицина: достижения и нерешенные вопросы» (Ярославль, 2016), XVIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017).

Публикации и внедрение результатов в практику

По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 7 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Получены приоритетные справки на изобретение «Способ прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных, родившихся после экстракорпорального оплодотворения» № 2016101943 от 21.01.2016 и «Способ прогнозирования развития хронической гипоксии плода у женщин, забеременевших с помощью метода экстракорпорального оплодотворения» № 2016125174 от 24.06.2016.

Результаты исследования и рекомендации внедрены в работу «Центра планирования семьи и репродукции», «Консультативно-диагностического центра» ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания организации, методов и объема исследо-

вания, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, содержит 14 рисунков, 36 таблиц. Список литературы включает 303 источника, в том числе 219 отечественных и 84 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На первом этапе проведено ретроспективное сплошное наблюдательное исследование 210 детей раннего неонатального периода, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, за период 2012–2013 гг. в ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Методом выкопировки данных из медицинской документации изучены показатели здоровья этих детей.

На втором этапе были сформированы две группы детей: основная – дети, родившиеся от одноплодной беременности после ЭКО ($n = 121$) и проживающие в г. Иваново (сплошным методом), контрольная – дети от одноплодной беременности, зачатые естественным путем ($n = 121$), осуществлено лонгитудинальное наблюдение в течение первого года жизни. Контрольная группа была подобрана парно-сопряженным методом и сопоставима с основной по полу, гестационному возрасту, антропометрическим показателям и оценке по шкале Апгар при рождении.

Оценка состояния здоровья детей проводилась путем комплексного подхода с использованием клинических, функциональных, социологических и статистических методов.

Клинические, социологические методы. Сбор социально-биологического анамнеза проводился путем выкопировки данных из индивидуальных карт пациента при применении вспомогательных репродуктивных технологий (форма № 111-1/у-03), истории развития новорожденного (форма № 097/у), историй развития ребенка (форма № 112/у, форма № 003/у). Отдельные факторы уточнялись при анкетировании и интервьюировании родителей с помощью специально разработанной «Анкеты по выявлению социально-биологических факторов риска». Заболеваемость детей оценивалась по обращаемости в поликлинику и путем динамического наблюдения за детьми первого года жизни согласно

приказу № 1346н от 21.12.2012. Физическое развитие оценивалось центильным методом с использованием местных возрастно-половых нормативов. Оценка нервно-психического развития детей первого года осуществлялось методом К. Л. Печоры, Л. В. Пантюхиной, Л. Г. Голубевой (1986). Комплексная оценка состояния здоровья детей проводилась по классификации С. М. Громбаха (2005) с выделением пяти групп здоровья.

Функциональные методы. Вегетативная регуляция оценивалась с помощью методики спектрального анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) с применением АПК «Полиспектр-12» («Нейрософт», Россия, Иваново). Для оценки типа вегетативной регуляции использованы возрастные нормативы ВРС для детей первого года жизни, разработанные А. Н. Налобиной и Е. С. Стоцкой (2014).

Психологические методы. Для определения особенностей психологического компонента гестационной доминанты использовался тест отношений беременной [Добряков И. В., 2011], личностных особенностей родителей (тест МИНИ-СМИЛ), измерения установок в семейной паре (методика Ю. А. Алешиной, Л. Я. Гозман и Е. М. Дубовской), изучения родительских установок - PARI (методика Е. С. Шеффер и Р. К. Белла, адаптированная Т. Б. Нещерет), психологического типа родителей (методика В. В. Ткачевой).

Для статистической обработки результатов использовались программы MS Excel XP и STATISTICA 6.0. При анализе количественных показателей учитывалось распределение признака: при нормальном распределении вычислялись средняя арифметическая величина (M), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибка средней арифметической (m); при отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me) и интерквартильные размеры $UQ-LQ$ (25–75% процентиля). При нормальном распределении значимость различий между средними величинами в сравниваемых группах (p) вычислялась по критерию Стьюдента (t), при ненормальном распределении – по критериям Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни, Вальда – Вольфовица. Взаимосвязи между изучаемыми показателями устанавливались путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (R). Расчет отношений шансов (ОШ) и относительного риска (ОР)

различных факторов проводился в программе «OpenEpi» с определением 95%-го доверительного интервала (ОП, 95% ДИ). С помощью ROC-анализа оценивалась диагностическая значимость исследуемых показателей. Его результаты подвергались количественной интерпретации по показателю AUC (area under ROC-curve) – площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, а также по уровню чувствительности и специфичности.

При составлении прогностических таблиц использовался метод Вальда, определялись информативность и прогностическая значимость отдельных факторов [Гублер Е. В., 1978].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период 2012–2013 гг. в ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России по программе ЭКО от одноплодной беременности родилось живыми 210 детей. При этом число доношенных детей составило 85,2%, недоношенных – 14,8%, что значимо меньше ($p = 0,000$). Среди недоношенных детей подавляющее большинство имело гестационный возраст 34–36 недель и 31–33 недели (48,4 и 38,7% соответственно). При анализе частоты заболеваний установлено, что доношенные дети, родившиеся от одноплодной беременности после ЭКО, в раннем неонатальном периоде характеризовались высокой частотой ПП ЦНС (24,0%); конъюгационной желтухи (16,8%); ЗВУР (16,2%) преимущественно 1-й степени; врожденных аномалий, деформаций (7,1%); умеренной асфиксии (4,5%); тогда как недоношенные дети – ПП ЦНС (90,3%); умеренной и тяжелой асфиксии (48,4%); респираторного дистресс-синдрома и стойкого фетального кровообращения (по 35,5%); внутриутробной пневмонии (32,2%); конъюгационной желтухи (29,0%); ЗВУР (16,1%) преимущественно 1-й степени; врожденных аномалий, деформаций (16,1%).

Сравнительный анализ частоты заболеваний детей на первом году жизни показал, что уровень общей заболеваемости в основной группе был в 1,3 раза выше, чем в группе контроля (214,9 и 171,1 на 100 детей соответственно) за счет более высокой частоты последствий ПП ЦНС (66,1 и 39,7%, $p = 0,000$) преимущественно в виде синдром доброкачественной внутричерепной гипер-

тензии ($p = 0,001$) и синдромом задержки моторного развития ($p = 0,032$); болезней органов дыхания (59,5 и 43,8%, $p = 0,015$), врожденных аномалий и деформаций (33,1 и 17,4%, $p = 0,005$); болезнй пищеварительной (14,0 и 4,1%, $p = 0,000$) и мочеполовой системы (8,3 и 3,9%, $p = 0,046$); крови и кроветворных органов (железодефицитная анемия (ЖДА)) (14,0 и 5,8%, $p = 0,042$); эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ (тимомегалия) (12,4 и 5,0%, $p = 0,039$); кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит) (9,1 и 2,5%, $p = 0,028$).

При сравнительной характеристике степени резистентности, показателей физического и нервно-психического развития (НПР) у детей основной и контрольной групп значимых различий выявлено не было.

Установлена прямая корреляционная связь числа сочетаний неврологических синдромов последствий ПП ЦНС и степени задержки НПР ($r = +0,48$, $p = 0,023$), что свидетельствует об их сопряженности.

Проводился сравнительный анализ показателей вегетативной регуляции у детей основной и контрольной групп в год жизни. Спектральный анализ ВРС показал, что у детей основной группы в состоянии покоя мощность LF-компонентов спектра и доля волн LF диапазона в структуре спектра были достоверно ниже, чем в контрольной ($p = 0,001$ и $p = 0,003$), а мощность HF-компонентов спектра и доля волн HF диапазона – достоверно выше ($p = 0,002$ и $p = 0,001$), что указывает на более высокий уровень парасимпатических и низкий – симпатических влияний на сердечный ритм. При проведении ортостатической пробы у детей как основной, так и контрольной группы отмечалась адекватная реакция вегетативной нервной системы на нагрузку. Однако в ортоположении индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) у детей основной группы был достоверно ниже, чем в группе контроля ($p = 0,04$). Это свидетельствует о низкой вегетативной реактивности и указывает на их низкие адаптационные возможности. Полученные данные спектрального анализа ВРС подтверждаются индивидуальным анализом типов вегетативной регуляции и показателей вегетативной реактивности.

Были проанализированы показатели вегетативной регуляции при наиболее частых нарушениях соматического здоровья у детей основной и контрольной групп. В основной группе выявлены достоверные различия LF/HF в зависимости от наличия ЖДА, тимомегалии и атопического дерматита, что указывает на их сопряженность.

Анализ репродуктивной функции матерей детей основной группы показал, что у них практически с одинаковой частотой встречалось как первичное, так и вторичное бесплодие (49,5 и 50,5%). Проблема бесплодия у каждой второй из них была обусловлена трубно-перитонеальным фактором (50,5%), у каждой третьей – эндометриозом (30,5%), в 27,5% случаев – мужским фактором, у каждой восьмой – отсутствием овуляции (12,4%). Практически у половины женщин длительность бесплодия определялась от 3 до 10 лет (55,2%), у каждой четвертой – до 3 лет (26,7%), у каждой шестой – более 10 лет (18,1%). При проведении процедуры ЭКО у большинства пациенток был использован длинный протокол стимуляции суперовуляции (85,7%). У 62,9% процедура ЭКО сочеталась с инъекциями сперматозоида в цитоплазму ооцита, изолированное ЭКО регистрировалось в 37,1% случаев. Большинство женщин забеременели с первой попытки (71,4%), пятая их часть – со второй (20,0%), три и более попыток предприняли 8,6% матерей.

Проведен сравнительный анализ социального и биологического анамнеза детей основной и контрольной групп. Установлено, что матери детей основной группы, по сравнению с матерями детей контрольной, на момент рождения ребенка чаще относились к возрастной группе старше 35 лет ($p = 0,001$; ОШ = 6,4), имели более высокий уровень образования ($p = 0,002$; ОШ = 2,2), являлись служащими ($p = 0,003$; ОШ = 2,2). Среди неблагоприятных профессиональных факторов у них с высокой частотой выявлялась гиподинамия ($p = 0,000$; ОШ = 2,6) на протяжении более 10 лет ($p = 0,000$). Они преимущественно находились во втором браке ($p = 0,000$; ОШ = 2,7), возраст вступления в который был старше 30 лет ($p = 0,002$; ОШ = 3,4).

При анализе экстрагенитальной патологии у этих женщин чаще, чем в группе контроля, выявлялись варикозная болезнь нижних конечностей ($p = 0,012$;

ОШ = 3,5), хронические заболевания органов дыхания ($p = 0,049$), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ ($p = 0,034$; ОШ = 2,3), хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы ($p = 0,016$; ОШ = 4,3), нейроциркуляторная дистония (НЦД) ($p = 0,038$; ОШ = 3,2).

У пациенток чаще диагностировались ранние репродуктивные потери в виде медицинских аборт ($p = 0,010$; ОШ = 2,6), выкидышей ($p = 0,002$; ОШ = 6,0), внематочной беременности ($p = 0,000$; ОШ = 29,7). Большинство женщин имели в анамнезе гинекологическую патологию в виде воспаления придатков ($p = 0,000$; ОШ = 44,1), эндометрита ($p = 0,000$), эндометриоза ($p = 0,000$; ОШ = 63,8), спаечного процесса малого таза ($p = 0,0000$), синдрома поликистозных яичников ($p = 0,003$; ОШ = 76,3), инфекций, передающихся половым путем ($p = 0,034$; ОШ = 2,3), что в дальнейшем отражалось на наступлении беременности.

Данная беременность у них чаще была четвертой ($p = 0,044$) или пятой ($p = 0,013$), сопровождалась угрозой прерывания ($p = 0,009$), фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) ($p = 0,000$; ОШ = 7,2) и хронической гипоксией плода (ХГП) ($p = 0,001$; ОШ = 2,2). При этом роды по паритету в основном были первыми ($p = 0,000$; ОШ = 4,2) и разрешались преимущественно путем операции кесарева сечения ($p = 0,000$).

Отцы детей основной группы чаще, чем отцы детей контрольной, были в возрасте старше 31 года ($p = 0,000$; ОШ = 2,4), имели второй брак ($p = 0,002$; ОШ = 2,4), возраст вступления в который был старше 30 лет ($p = 0,004$; ОШ = 2,3). Они принимали активное участие в воспитании ребенка ($p = 0,000$; ОШ = 6,7). Взаимоотношения между членами семьи при этом характеризовались как дружелюбные ($p = 0,006$; ОШ = 6,5).

При изучении психологических характеристик выявлено, что матери детей основной группы чаще отличались гипертимностью ($p = 0,049$), тревожностью ($p = 0,036$) и амбициозностью ($p = 0,037$), реже имели мужественные черты характера ($p = 0,048$) и демонстративность ($p = 0,049$). Психологический компонент гестационной доминанты у них характеризовался тревожным отношением к своей беременности ($p = 0,026$) и эйфорическим – к родам ($p = 0,049$). Родительско-дет-

ские отношения складывались по смешанному типу ($p = 0,048$), то есть отношение к ребенку было амбивалентным, непоследовательным, они чаще испытывали тревогу за своих детей ($p = 0,038$) и излишне концентрировались на них ($p = 0,001$).

На основании данных биологического анамнеза были выделены значимые факторы риска наиболее часто встречающейся патологии у детей основной группы: развития ХГП – преэклампсия (ОР 2,1; 95% ДИ 1,42–3,08), самопроизвольные выкидыши в анамнезе (ОР 2,0; 95% ДИ 1,40–2,98), анемия беременных (ОР 2,0; 95% ДИ 1,34–2,97), НЦД у матери (ОР 1,9; 95% ДИ 1,32–2,91), ФПН (ОР 1,8; 95% ДИ 1,20–2,69), эктопическая беременность в анамнезе (ОР 1,7; 95% ДИ 1,18–2,69); нетравматических ВЖК у новорожденного – самопроизвольные выкидыши в анамнезе (ОР 7,1; 95% ДИ 3,74–13,63), НЦД у матери (ОР 6,4; 95% ДИ 3,42–12,07), анемия беременных (ОР 5,8; 95% ДИ 3,23–10,57), эктопическая беременность в анамнезе (ОР 5,5; 95% ДИ 2,47–12,21), преэклампсия (ОР 4,7; 95% ДИ 2,29–8,36), ФПН (ОР 4,5; 95% ДИ 2,16–9,38); развития задержки роста плода – ФПН (ОР 13,6; 95% ДИ 4,05–45,47), ХГП (ОР 12,0; 95% ДИ 3,56–40,48), гестационная артериальная гипертензия (ОР 8,2; 95% ДИ 3,45–19,74), самопроизвольные выкидыши в анамнезе (ОР 6,5; 95% ДИ 2,43–17,35), НЦД у матери (ОР 6,1; 95% ДИ 2,43–15,44); анемия беременных (ОР 6,1; 95% ДИ 2,33–15,99), эктопическая беременность в анамнезе (ОР 3,8; 95% ДИ 1,33–11,15); рождения недоношенного ребенка – угроза прерывания беременности (ОР 6,5; 95% ДИ 3,85–10,98), ФПН (ОР 3,9; 95% ДИ 2,15–7,00), гестационная артериальная гипертензия (ОР 3,9; 95% ДИ 2,33–6,62), преэклампсия (ОР 3,3; 95% ДИ 1,82–6,09), ХГП (ОР 3,5; 95% ДИ 1,89–6,66), НЦД у матери (ОР 2,6; 95% ДИ 1,37–4,97); формирования врожденных аномалий развития – хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы у матери (ОР 4,4; 95% ДИ 2,29–8,37), замершая беременность в анамнезе (ОР 4,4; 95% ДИ 2,29–8,37), самопроизвольные выкидыши в анамнезе (ОР 4,0; 95% ДИ 2,03–7,88), мужской фактор бесплодия (ОР 3,3; 95% ДИ 1,23–8,79), ФПН (ОР 3,3; 95% ДИ 1,60–6,96), угроза прерывания беременности (ОР 3,2; 95% ДИ 1,59–6,62), кольпит во время беременности (ОР 3,2; 95% ДИ 1,59–6,26); развития ЖДА – рождение в сроке гестации менее 37 недель (ОР 5,1; 95% ДИ 2,04–12,60); рождение

от 3-й беременности и более (ОР 4,7; 95% ДИ 2,05–10,62); анемия беременных (ОР 4,3; 95% ДИ 1,88–9,93); ФПН (ОР 4,0; 95% ДИ 1,70–9,41); ВЖК (ОР 3,2; 95% ДИ 1,33–7,78); развития атопического дерматита – отягощенный аллергический анамнез (ОР 8,6; 95% ДИ 2,95–25,20), преэклампсия (ОР 8,5; 95% ДИ 1,70–9,41), рождение в сроке гестации менее 37 недель (ОР 7,0; 95% ДИ 1,97–25,44), искусственное вскармливание с рождения (ОР 3,9; 95% ДИ 1,19–12,93); отсутствия компенсации ПП ЦНС к году жизни – рождение в сроке гестации 37 недель (ОР 3,3; 95% ДИ 1,90–5,84), задержка роста плода (ОР 3,1; 95% ДИ 1,94–5,17), гестационная артериальная гипертензия (ОР 3,1; 95% ДИ 1,95–5,16), хроническое воспаление придатков в анамнезе (ОР 2,8; 95% ДИ 1,46–5,34), ВЖК 2-й степени в период новорожденности (ОР 2,7; 95% ДИ 1,57–4,60), ЖДА у ребенка (ОР 1,9; 95% ДИ 1,09–3,53), НЦД у матери (ОР 1,9; 95% ДИ 1,40–2,70).

Значимыми психологическими факторами риска (со стороны матери) рождения недоношенного ребенка являются: депрессивный тип отношений к себе и ребенку (ОР 3,7; 95% ДИ 2,35–6,02), смешанный психологический тип (ОР 3,7; 95% ДИ 2,13–6,57), тревожный тип отношения к посторонним (ОР 3,6; 95% ДИ 2,16–5,99), личностные характеристики: оригинальность (ОР 3,3; 95% ДИ 1,18–6,09), гипогностический тип отношения к родам (ОР 3,0; 95% ДИ 1,67–5,39), гипертимные черты характера (ОР 2,8; 95% ДИ 1,53–5,33); отсутствия компенсации ПП ЦНС к году жизни: гипертимные черты характера (ОР 2,8; 95% ДИ 1,73–4,84), смешанный психологический тип (ОР 2,7; 95% ДИ 1,56–4,91), импульсивность (ОР 2,4; 95% ДИ 1,42–4,25), стремление подчеркнуть решительность (ОР 2,3; 95% ДИ 1,32–4,01), личностные характеристики: оригинальность (ОР 2,3; 95% ДИ 1,29–4,00), повышенная тревожность (ОР 2,1; 95% ДИ 1,21–3,73), личностные авторитарный психологический тип (ОР 2,0; 95% ДИ 1,16–3,36).

Кроме биологических и психологических факторов риска установлены объективные биохимические прогностические критерии развития ХГП и ВЖК у ребенка при рождении. Предложены «Способ прогнозирования хронической гипоксии плода у женщин, забеременевших с помощью экстракорпорального оплодотворения» и «Способ прогнозирования развития внутрижелудочковых

кровоизлияний у новорожденных, родившихся после экстракорпорального оплодотворения».

На основании выявленных особенностей состояния здоровья детей первого года жизни от одноплодной беременности после ЭКО, биологического анамнеза, психологических характеристик матерей предложены формализованные прогностические таблицы и разработан алгоритм прогнозирования наиболее частых нарушений здоровья ребенка на антенатальном и постнатальном этапах.

Таким образом, в результате исследования дана характеристика нарушений соматического здоровья у детей раннего неонатального периода, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, установлены особенности их соматической патологии, физического и нервно-психического развития, вегетативной регуляции на первом году жизни по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем, выявлены взаимосвязи нарушений соматического здоровья с функциональными показателями вегетативной регуляции, изучен социальный и биологический анамнез, психологические характеристики матерей, а также разработан алгоритм прогнозирования наиболее частых нарушений здоровья у этих детей.

ВЫВОДЫ

1. Для доношенных детей в раннем неонатальном периоде, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, характерны перинатальные поражения центральной нервной системы, конъюгационная желтуха, задержка внутриутробного развития 1-й степени, умеренная асфиксия, врожденные аномалии и деформации; для недоношенных детей, кроме того, – респираторный дистресс-синдром, стойкое фетальное кровообращение, внутриутробная пневмония.
2. Дети, родившиеся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, на первом году жизни отличаются от детей от одноплодной беременности, зачатых естественным путем, повышенным уровнем общей заболеваемости – 241,9 случая на 100 человек (контроль –

171,2 случая на 100 человек), преимущественно за счет последствий перинатальных поражений центральной нервной системы, железодефицитной анемии, тимомегалии, атопического дерматита, врожденных аномалий и деформаций, чаще в виде малых аномалий развития сердца, а также повышенной активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и сниженной вегетативной реактивностью и не различаются по показателям резистентности организма, физического и нервно-психического развития.

3. Матери, родившие детей от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, отличаются от матерей детей от одноплодной беременности, зачатых естественным путем, высоким уровнем образования и социальным статусом (ОШ 2,2), вторым по счету браком (ОШ 2,2); отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (синдром поликистозных яичников (ОШ 76,3), эндометриоз (ОШ 63,8), воспаление придатков (ОШ 44,1), внематочная беременность (ОШ 29,7), самопроизвольные выкидыши (ОШ 6,0)); патологическим течением настоящей беременности (фетоплацентарная недостаточность (ОШ 7,2), хроническая гипоксия плода (ОШ 2,2)); высокой частотой экстрагенитальных заболеваний (ОШ 2,3–3,5); первыми родами (ОШ 4,2) в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет) (ОШ 6,4); такими психологическими характеристиками, как тревожность, гипертимность и амбициозность, тревожное отношение к беременности, эйфорическое – к родам, тревожное и амбивалентное – к ребенку и излишняя концентрация на нем.
4. У детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, при развитии хронической гипоксии и задержки роста плода, внутрижелудочковых кровоизлияний, врожденных аномалий развития, железодефицитной анемии, атопического дерматита наибольший удельный вес принадлежит биологическим факторам, а при недоношенности и отсутствии компенсации перинатальных поражений центральной нервной системы к году жизни – еще и психологическим факторам; при этом социаль-

ные факторы риска и факторы, связанные с процедурой экстракорпорального оплодотворения, значимого влияния не оказывают. Уровень тиреотропного гормона в венозной крови матери, взятой перед процедурой экстракорпорального оплодотворения, является объективным критерием, позволяющим прогнозировать хроническую гипоксию плода (более 1,92 мМЕ/л), внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденного (более 2,1 мМЕ/л).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано прогнозирование наиболее частых нарушений здоровья у детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, с использованием формализованных прогностических таблиц: *на антенатальном этапе* акушер-гинеколог центра планирования семьи (женской консультации), участковый врач-педиатр, семейный врач прогнозируют развитие хронической гипоксии и задержки роста плода, внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденного, врожденных аномалий, а рождение недоношенного ребенка – еще и психолог центра планирования семьи (женской консультации); *на постнатальном этапе* неонатолог перинатального центра (родильного дома), участковый врач-педиатр, семейный врач прогнозируют формирование железодефицитной анемии, атопического дерматита, а отсутствие компенсации перинатальных поражений центральной нервной системы к году жизни – еще и психолог детской поликлиники.
2. При неблагоприятном прогнозе по прогностическим таблицам (сумма прогностических коэффициентов +13 и более баллов) *на антенатальном этапе* среди женщин необходимо выделять группы риска развития хронической гипоксии и задержки роста плода, внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденного, врожденных аномалий и рождения недоношенного ребенка; *на постнатальном этапе* среди детей – группы риска формирования железодефицитной анемии, атопического дерматита, отсутствия компенсации перинатальных поражений центральной нервной системы к году жизни и проводить профилактические мероприятия, снижающие вероятность реа-

лизации риска (акушер-гинеколог, неонатолог, педиатр, семейный врач).

3. Рекомендовано назначать женщинам при одноплодной беременности, наступившей с помощью экстракорпорального оплодотворения, в период беременности и при рождении ребенка консультацию психолога с проведением психологического тестирования и коррекции выявленных отклонений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Одним из важных направлений разработки темы данного исследования является необходимость изучения соматической патологии, физического и нервно-психического развития, репродуктивного здоровья, психологических особенностей и детско-родительских взаимоотношений у детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, не только на этапах раннего постнатального развития, но и на протяжении всего периода взросления с выявлением патогенетических механизмов нарушений их здоровья, включающих функциональные, биохимические, иммунологические и генетические методы исследования; расширить перечень факторов риска и предикторов патологических состояний у этих детей с учетом данных преимплантационной генетической диагностики и эпигенетических модификаций генной экспрессии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

1. Здоровье детей, рожденных после применения экстракорпорального оплодотворения, и их матерей / **Н. Д. Гаджимурадова**, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, А. И. Малышкина // Врач-аспирант. – 2015. – № 4(71). – С. 51–56.
2. Особенности вегетативной регуляции у детей в год жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / **Н. Д. Гаджимурадова**, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, С. Б. Назаров // Вестн. новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 53–59.
3. Факторы риска и алгоритм прогнозирования нарушений здоровья к году жизни у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / О. М. Филькина, Е. А. Воробьева, Н. В. Долотова, Е. А. Матвеева, А. И. Малышкина, **Н. Д. Гаджимурадова** // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 1(13). – С. 68–75.

4. Особенности состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения от одноплодной беременности [Электронный ресурс] / **Н. Д. Гаджимурадова**, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, Т. Г. Шанина, С. Б. Назаров // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24320>
5. Особенности перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического генеза у детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / **Н. Д. Гаджимурадова**, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, Т. Г. Гришина, С. Б. Назаров // Таврический медико-биологический вестн. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 46–49.
6. Роль педиатра в реабилитации детей-инвалидов вследствие заболеваний нервной системы / О. М. Филькина, Е. А. Воробьева, Н. В. Долотова, О. Ю. Кочерова, Е. А. Матвеева, **Н. Д. Гаджимурадова** // Курортная медицина. – 2016. – № 2. – С. 131–134.
7. Состояние здоровья детей 1-го года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / Л. А. Пыхтина, **Н. Д. Гаджимурадова**, О. М. Филькина, А. И. Малышкина // Врач. – 2017. – № 1. – С. 24–26.

Публикации в прочих изданиях

8. **Гаджимурадова, Н. Д.** Особенности здоровья детей, родившихся после ЭКО, с низкой и очень низкой массой тела / Н. Д. Гаджимурадова // Актуальные проблемы педиатрии : матер. XVIII Конгресса педиатров России. – М., 2015. – С. 38.
9. Пыхтина, Л. А. Особенности здоровья детей неонатального периода, родившихся у женщин позднего репродуктивного возраста, перенесших процедуру ЭКО / Л. А. Пыхтина, **Н. Д. Гаджимурадова** // Актуальные проблемы педиатрии : матер. XVIII Конгресса педиатров России. – М., 2015. – С. 202.
10. **Гаджимурадова, Н. Д.** Характеристика перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического генеза у новорожденных, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии : тез. докл. VIII Всерос. образовательного конгр. – М., 2015. – С. 56.

11. Пыхтина, Л. А. Особенности здоровья новорожденных из двоен, родившихся после экстракорпорального оплодотворения и от беременностей, наступивших естественным путем / Л. А. Пыхтина, **Н. Д. Гаджимурадова** // Актуальные проблемы педиатрии : матер. XVIII Конгресса педиатров России. – М., 2015. – С. 203.
12. Особенности здоровья детей с перинатальными поражениями ЦНС, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / **Н. Д. Гаджимурадова**, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, Т. Г. Шанина // Актуальные вопросы педиатрии : матер. Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Пермь, 2015. – С. 26–29.
13. **Гаджимурадова, Н. Д.** Характеристика здоровья детей в раннем неонатальном периоде, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / Н. Д. Гаджимурадова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : матер. II Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. – Иваново, 2015. – С. 132.
14. **Гаджимурадова, Н. Д.** Характеристика перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического генеза у новорожденных, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии : сб. науч. тр., посвящ. 35-летию со дня основания института / под ред. А. И. Малышкиной, С. Б. Назарова. – Иваново: МИК, 2015. – С. 129–134.
15. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / **Н. Д. Гаджимурадова**, Л. А. Пыхтина, О. Ю. Кочерова, М. Г. Кротова // Актуальные проблемы педиатрии : матер. XIX Конгр. педиатров России. – М., 2016. – С. 61.
16. **Гаджимурадова, Н. Д.** Характеристика здоровья маловесных новорожденных, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина, Н. В. Сахарова // Актуальные проблемы педиатрии : матер. XIX Конгр. педиатров России. – М., 2016. – С. 62.
17. **Гаджимурадова, Н. Д.** Характеристика здоровья новорожденных, родившихся после экстракорпорального оплодотворения, с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина,

- О. М. Филькина // Инновации, технологии, наука : сб. статей Междунар. науч.-практ. конф. – Киров : Омега Сайнс, 2016. – С. 233–235.
18. **Гаджимурадова, Н. Д.** Особенности здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения от одноплодной беременности / Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : матер. Межрегион. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием : в 2 т. Т. 1. – Иваново, 2016. – С. 32–34.
19. **Гаджимурадова, Н. Д.** Особенности социально-биологического анамнеза родителей от одноплодной беременности после ЭКО / Н. Д. Гаджимурадова // Трансляционная медицина : тез. IX междисциплин. Всерос. конф. с междунар. участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – СПб., 2016. – С. 12.
20. **Гаджимурадова, Н. Д.** Риски развития нарушений здоровья у детей от одноплодной беременности после ЭКО на первом году жизни и факторы, их определяющие / Н. Д. Гаджимурадова, Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина // Трансляционная медицина : тез. IX междисциплин. Всерос. конф. с междунар. участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – СПб., 2016. – С. 13.
21. Пыхтина, Л. А. Риски развития нарушений здоровья у детей от одноплодной беременности после ЭКО на первом году жизни / Л. А. Пыхтина, **Н. Д. Гаджимурадова**, О. М. Филькина // Трансляционная медицина : тез. IX междисциплин. Всерос. конф. с междунар. участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – СПб., 2016. – С. 35.
22. Пыхтина, Л. А. Характеристика здоровья новорожденных детей, родившихся от одноплодной или многоплодной беременности после ЭКО / Л. А. Пыхтина, **Н. Д. Гаджимурадова**, О. М. Филькина // Трансляционная медицина : тез. IX междисциплин. Всерос. конф. с междунар. участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – СПб., 2016. – С. 35.
23. 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 вестн. перинатологии и педиатрии:

- тез. XV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. – 2016. – № 4. – С. 166.
24. Состояние здоровья детей, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО, на первом году жизни / Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, **Н. Д. Гаджимурадова**, О. В. Лобанова // Российский вестн. перинатологии и педиатрии : тез. XV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. – 2016. – № 4. – С. 167.
25. Психологические особенности матерей детей, зачатых с помощью экстракорпорального оплодотворения [Электронный ресурс] / О. Ю. Кочерова, Л. А. Пыхтина, **Н. Д. Гаджимурадова**, О. М. Филькина, А. И. Малышкина // Клиническая и специальная психология. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 69–77. – Режим доступа: <http://psyjournals.ru/psyclin/2016/n2/>
26. Особенности вегетативной регуляции у детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / Л. А. Пыхтина, **Н. Д. Гаджимурадова**, Е. А. Воробьева, О. Ю. Кочерова // Актуальные проблемы педиатрии : матер. XVIII Съезда педиатров России. – М., 2017. – С. 248.
27. Пыхтина, Л. А. Особенности физического и нервно-психического развития, степени резистентности у детей, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения, в год жизни / Л. А. Пыхтина, **Н. Д. Гаджимурадова**, Е. А. Воробьева // Актуальные проблемы педиатрии : матер. XVIII Съезда педиатров России. – М., 2017. – С. 249.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПП ЦНС	перинатальные поражения центральной нервной системы
ВЖК	внутрижелудочковые кровоизлияния
ЖДА	железодефицитная анемия
ФПН	фетоплацентарная недостаточность
ХГП	хроническая гипоксия плода
НЦД	нейроциркуляторная дистония
HF	мощность высокочастотных колебаний
LF	мощность низкочастотных колебаний
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение

ГАДЖИМУРАДОВА Надежда Джабраиловна

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ,
РОДИВШИХСЯ ОТ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ
ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЕГО НАРУШЕНИЙ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 12.04.2017. Формат 60 × 84¹/₁₆.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Издательско-полиграфический комплекс «ПресСто»
153025, г. Иваново, ул. Дзержинского, 39, строение 8
Тел.: 8-930-330-2670, 8-930-330-36-20