

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»

УДК 618.177-089.888.11

На правах рукописи

**ИЛЬМУРАТОВА СЕВАРА ХАБИБУЛЛАЕВНА**

**Значимые показатели состояния здоровья детей, родившихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий и принципы их ведения**

8D10141 - Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:

Локшин Вячеслав Нотанович, д.м.н.,  
профессор, академик НАН РК, академик  
РАМТ

Манжуова Лязат Нурбапаевна, к.м.н.,  
доцент

Зарубежный научный консультант:

Продеус Андрей Петрович, д.м.н.,  
профессор

Республика Казахстан  
Алматы, 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ .....</b>                                                                                                                                                         | <b>5</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>                                                                                                                                                                         | <b>7</b>  |
| <b>1 СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ:<br/>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>                                                                                                        | <b>13</b> |
| 1.1 Особенности перинатального периода и антропометрические характеристики<br>детей, родившихся после различных программ ВРТ с использованием свежих и<br>криоконсервированных эмбрионов..... | 13        |
| 1.2 Риск врожденных пороков развития у детей, зачатых с помощью ВРТ.....                                                                                                                      | 15        |
| 1.3 Когнитивное и психомоторное развитие исследуемых групп .....                                                                                                                              | 17        |
| 1.4 Состояние иммунитета у детей, рожденных в результате использования<br>различных методов оплодотворения ооцитов в программах классического ЭКО<br>или ИКСИ.....                            | 22        |
| 1.5 Эндокринный статус детей, зачатых с помощью ВРТ.....                                                                                                                                      | 24        |
| 1.6 Влияние преморбидного фона и возраста матерей на заболеваемость детей,<br>родившихся в результате использования ВРТ .....                                                                 | 27        |
| 1.7 Резюме.....                                                                                                                                                                               | 30        |
| <b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>                                                                                                                                                | <b>31</b> |
| 2.1 Общая характеристика исследования .....                                                                                                                                                   | 31        |
| 2.2 Этапы проведения исследования .....                                                                                                                                                       | 32        |
| 2.3 Методы исследования.....                                                                                                                                                                  | 33        |
| 2.3.1 Аналитический обзор научно-методической литературы .....                                                                                                                                | 33        |
| 2.3.2 Ретроспективный анализ медицинских карт женщин, прошедших<br>успешную программу ВРТ.....                                                                                                | 33        |
| 2.3.3 Клиническое обследование детей до 5 лет, зачатых с помощью ВРТ и<br>спонтанно.....                                                                                                      | 34        |
| 2.3.4 Лабораторные методы исследования .....                                                                                                                                                  | 34        |
| 2.4 Техническая часть.....                                                                                                                                                                    | 35        |
| 2.4.1 Антропометрические исследования.....                                                                                                                                                    | 35        |
| 2.4.2 Исследование общего анализа крови .....                                                                                                                                                 | 35        |
| 2.4.3 Исследование иммунного статуса.....                                                                                                                                                     | 36        |
| 2.4.4 Исследование эндокринного статуса.....                                                                                                                                                  | 36        |
| 2.5 Статистический анализ.....                                                                                                                                                                | 36        |
| 2.6 Этические вопросы .....                                                                                                                                                                   | 39        |
| 2.7 Хранение данных и конфиденциальность.....                                                                                                                                                 | 39        |
| <b>3 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>                                                                                                                                        | <b>41</b> |
| 3.1 Общие антропометрические данные детей, рожденных с помощью ВРТ в<br>сравнении с детьми, зачатыми спонтанно.....                                                                           | 42        |
| 3.2 Оценка антропометрических данных детей, рожденных с помощью ВРТ в<br>сравнении с ЕЗ детьми, в соответствии со стандартами ВОЗ .....                                                       | 44        |
| 3.3 Оценка групп веса при рождении детей, рожденных с помощью ВРТ в<br>сравнении с детьми, зачатыми спонтанно .....                                                                           | 47        |

|                                                                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.4 Анализ срока гестации детей, рожденных с помощью ВРТ в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно.....                                                       | 48        |
| 3.5 Анализ особенностей кормления детей, рожденных с помощью ВРТ в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно.....                                               | 54        |
| 3.6 Родительские характеристики детей, рожденных с помощью ВРТ в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно .....                                                | 55        |
| 3.7 Обсуждение .....                                                                                                                                         | 61        |
| <b>4 ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ.....</b>                                                                                      | <b>64</b> |
| 4.1 Анализ распространенности врожденных пороков развития среди детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно.....                  | 64        |
| 4.2 Обсуждение .....                                                                                                                                         | 64        |
| <b>5 СРАВНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПСИХОМОТОРНОГО И КОГНИТИВНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ЗАЧАТИЯ .....</b>                                            | <b>66</b> |
| 5.1 Сравнительная оценка психомоторного развития детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно .....                                | 66        |
| 5.2 Распространенность патологий нервной системы у детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми естественным путем .....                     | 67        |
| 5.3 Анализ влияния ВРТ и других факторов риска на развитие патологии со стороны нервной системы и когнитивных нарушений у детей, зачатых с помощью ВРТ ..... | 68        |
| 5.4 Разработка прогностической модели для определения вероятности незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ .....          | 71        |
| 5.5 Обсуждение .....                                                                                                                                         | 74        |
| <b>6 ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ, В СРАВНЕНИИ С ЕЗ ДЕТЬМИ.....</b>                                                                          | <b>76</b> |
| 6.1 Сравнительная оценка встречаемости иммунных патологий у детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми.....                                       | 76        |
| 6.2 Сравнительная оценка основных показателей ОАК у детей исследуемых групп.....                                                                             | 76        |
| 6.3 Сравнительная оценка параметров иммуннограммы детей в группах исследования.....                                                                          | 83        |
| 6.4 Обсуждение.....                                                                                                                                          | 92        |
| <b>7 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>                                                             | <b>96</b> |
| 7.1 Сравнительная оценка частоты встречаемости эндокринной патологии в анамнезе детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми.....                   | 96        |
| 7.2 Оценка полового развития детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми.....                                                                      | 96        |
| 7.3 Сравнительная оценка лабораторных данных эндокринного статуса детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми.....                                 | 98        |

|                                                                                                                                                                                        |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.4 Анализ данных эндокринного статуса в соответствии с антропометрическими данными в исследуемых группах .....                                                                        | 105        |
| 7.5 Обсуждение.....                                                                                                                                                                    | 109        |
| <b>8 АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА, ЗАЧАТОГО С ПОМОЩЬЮ<br/>ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, С<br/>ЦЕЛЬЮ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ<br/>СОСТОЯНИЙ.....</b>                  | <b>112</b> |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>                                                                                                                                                                | <b>116</b> |
| <b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>                                                                                                                                           | <b>122</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ А – Индивидуальные регистрационные карты для сбора<br/>гинекологического, акушерского и репродуктологического анамнеза матерей<br/>основной и контрольной групп.....</b> | <b>132</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Индивидуальные регистрационные карты по<br/>педиатрическим вопросам.....</b>                                                                                         | <b>136</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ В – Свидетельства о внесении сведений в государственный<br/>реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом .....</b>                                                | <b>143</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ Г– Акты внедрения регистрационных карт.....</b>                                                                                                                          | <b>149</b> |

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

|                |                                                                        |
|----------------|------------------------------------------------------------------------|
| CD<br>антигены | cluster of differentiation antigens - антиген кластера дифференцировки |
| FET            | зачатие в результате переноса замороженных эмбрионов                   |
| Fresh-ET       | зачатие в результате переноса свежих эмбрионов                         |
| GUHS           | Growing Up Healthy Study                                               |
| Ig             | иммуноглобулин                                                         |
| MCH            | mean cell hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроците      |
| Th             | Т-хелперы                                                              |
| Treg           | регуляторные Т-клетки                                                  |
| ВОЗ            | Всемирная Организация Здравоохранения                                  |
| ВПР            | врожденных пороков развития                                            |
| BPT            | вспомогательные репродуктивные технологии                              |
| ГВ             | грудное вскармливание                                                  |
| ГСД            | гестационный сахарный диабет                                           |
| ДИ             | доверительные интервалы                                                |
| ДЦП            | детский церебральный паралич                                           |
| ЕЗ             | естественное зачатие                                                   |
| ЖКБ            | желчекаменная болезнь                                                  |
| ЖКТ            | желудочно-кишечный тракт                                               |
| ЗВУР           | задержка внутриутробного развития                                      |
| ЗГТ            | заместительная гормональная терапия                                    |
| ИКСИ           | интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида                         |
| ИМТ            | индекс массы тела                                                      |
| ИРИ            | иммунорегуляторный индекс                                              |
| ИФР-1          | инсулиноподобный фактор роста 1                                        |
| ИЦН            | истмико-цервикальная недостаточность                                   |
| КС             | кесарево сечение                                                       |
| ЛГ             | лютеинизирующий гормон                                                 |
| НСГ            | нейросонография                                                        |
| НЦПиДХ         | Научный центр педиатрии и детской хирургии                             |
| ОАК            | общий анализ крови                                                     |
| ОГ             | окружность головы                                                      |
| ОГК            | окружность грудной клетки                                              |
| ОМТ            | органы малого таза                                                     |
| ОР             | отношение рисков                                                       |
| ОРВИ           | острая респираторная вирусная инфекция                                 |
| ОШ             | отношение шансов                                                       |
| РАС            | расстройства аутистического спектра                                    |
| РДС            | синдром дыхательных расстройств или «респираторный дистресс-синдром»   |

|      |                                              |
|------|----------------------------------------------|
| СД   | сахарный диабет                              |
| СДВГ | синдром дефицита внимания с гиперактивностью |
| сОШ  | скорректированное отношение шансов           |
| СПКЯ | синдром поликистозных яичников               |
| ССС  | сердечно-сосудистая система                  |
| СТГ  | соматотропный гормон                         |
| Т3   | трийодтиронин                                |
| Т4   | тироксин                                     |
| ТТГ  | тиреотропный гормон                          |
| УПБ  | угроза прерывания беременности               |
| ФСГ  | фолликулостимулирующий гормон                |
| ХП   | хронический пиелонефрит                      |
| ЦНС  | центральная нервная система                  |
| ЭКО  | экстракорпоральное оплодотворение            |

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования.**

Каждая шестая супружеская пара в мире сталкивается с проблемой бесплодия. В последние десятилетия для лечения бесплодия успешно применяются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Ежегодно проводится около 4 миллионов циклов ВРТ, при которых рождается около 1 000 000 детей, Чехии, Дании, Эстонии и Исландии более 4,0% составляют дети, рожденные с помощью ВРТ, а в США эта доля оценивалась чуть более 1,0% от общего числа рождений ежегодно [1]. Общая глобальная оценка рождений, зачатых с помощью ВРТ, за первые 40 лет составляет около 13 миллионов [2]. Число циклов ВРТ в 2018 году было вдвое больше числа циклов, проведенных в 2014 году. Количество циклов с преимплантационным генетическим тестированием (ПГТ) в 2018 году (172 247) было почти в 5 раз больше, чем количество, зарегистрированное в 2014 году (36 512), при этом наблюдались широкие региональные различия в использовании ПГТ [1, с.1110].

Более 40 000 детей в Казахстане были рождены благодаря ВРТ. С 2021 года успешно реализуется программа «Ансаган Саби», в соответствии с которой ежегодно выделяется более 7000 квот на программы экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [3]. Благодаря реализуемой специальной президентской программе, в семьях, которые не имели возможности завести детей, с 2021 года родились более 9000 младенцев [4].

Растущее использование ВРТ привело к повышенному вниманию к влиянию результатов лечения на здоровье потомства. Обзор существующих публикаций, посвященных изучению здоровья детей после успешного проведения ЭКО, достаточно противоречив. В большинстве работ не было выявлено различий в перинатальных исходах [5], антропометрических показателях [6,7], частоте ВПР [8,9], когнитивных нарушениях [10-17], кардиометаболических рисках [18-22], эндокринной [23,24] и иммунной патологии [25] между детьми, рожденными при помощи ВРТ, и детьми, зачатыми естественным путем. В то же время другие исследования обнаружили разницу в этих показателях [26-48].

ВРТ активно развиваются, при этом появляется всё больше новых технологий, применяемых для успешного оплодотворения и наступления долгожданной беременности. ВРТ это уникальное достижение современной медицины и часто единственная возможность для пар с субфертильностью обрести счастье родительства. В то же время описываемые во многочисленных научных статьях потенциальные риски для здоровья детей, связанные с новыми методами лечения, имеют большое значение для общественного здравоохранения и требуют дальнейшего изучения с последующей разработкой общих принципов их ведения и возможной профилактики.

**Цель исследования:** на основании оценки состояния здоровья детей, родившихся с помощью ВРТ, разработать патогенетически обоснованные принципы их ведения.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить перинатальные исходы и антропометрические характеристики детей до 5 лет, родившихся после различных программ ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми с учетом материнских факторов риска.
2. Изучить частоту распространенности ВПР, особенности психомоторного и когнитивного развития детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми.
3. Исследовать иммунный статус детей, рожденных в результате использования различных методов оплодотворения ооцитов в программах ЭКО (классическое ЭКО или ИКСИ/FET или Fresh-ET) в сравнении с ЕЗ детьми.
4. Изучить влияние ВРТ на эндокринный статус детей, зачатых с помощью ВРТ в сравнении с детьми, рожденными естественным путем.
5. Разработать алгоритм ведения детей, родившихся в результате применения ВРТ.

### **Научная новизна исследования:**

1. В казахстанской популяции детей, зачатых с помощью ВРТ, впервые показано повышение частоты преждевременных родов (25% против 6,8%) и родоразрешения путем кесарева сечения (70% против 32,6%) по сравнению с естественным зачатием. Наиболее значимыми материнскими факторами риска поздней недоношенности явились многоплодие, курение и преэклампсия.
2. Впервые в казахстанской выборке показано, что дети после ВРТ чаще имеют признаки незрелости структур головного мозга (13,3% против 5,3%), что ассоциировано с более высокой частотой преждевременных родов.
3. Впервые для казахстанской когорты показано, что частота врожденных пороков развития и показатели психомоторного развития у детей после ВРТ сопоставимы с контрольной группой.
4. Впервые показано самостоятельное влияние ВРТ на иммунный статус потомства, проявляющееся абсолютным лимфоцитозом ( $p < 0,001$ ), повышением числа Th-клеток ( $p < 0,001$ ), снижением активных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+ ( $p = 0,001$ ), а также уменьшением концентрации IgA ( $p = 0,003$ ) и IgG ( $p = 0,003$ ) ниже возрастной нормы.
5. В казахстанской популяции впервые установлено, что эндокринный статус детей, зачатых с применением ВРТ, не отличается от показателей детей, зачатых естественным путем, несмотря на использование гормональной терапии у матерей.

### **Практическая значимость работы.**

1. Изучены значимые показатели состояния здоровья детей, родившихся в результате применения ВРТ, во взаимосвязи с анализом родительских факторов, разработаны прогностические модели поздней недоношенности и незрелости структур головного мозга, обнаруженной на НСГ.

2. Полученные данные об изменении клеточного и гуморального иммунитета позволили установить влияние процедуры ВРТ на возникновение иммунной дисфункции в казахстанской популяции.

3. Результаты комплексного клинико - лабораторного обследования детей и изучение их анамнестических данных позволили разработать патогенетически обоснованный алгоритм их ведения с учётом улучшения подходов к ведению беременности, родов, неонатального и постнатального периодов.

4. Разработаны методические рекомендации ведения детей, зачатых с помощью ВРТ, на основе установленного высокого уровня многоплодия, недоношенности, кесарева сечения и неэффективности ГВ в группе детей, зачатых с помощью ВРТ.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Материалы диссертационного исследования использованы на региональном уровне:

- при сборе информации в целях научного исследования из медицинских карт женщин, прошедших успешную программу ВРТ, в клинике Persona, ИРМ и НЦПидХ. Акты внедрения №1 от «05» мая 2023 года, №2 от «11» мая 2023 года, № 6 от «13» июня 2023 года

- при обследовании детей и сборе информации из медицинских карт в рамках научного исследования в клинике Persona, ИРМ и НЦПидХ. Акты внедрения №2 от «05» мая 2023 года, №1 от «11» мая 2023 года, № 5 от «13» июня 2023 года

- при подготовке методических рекомендаций «Прогнозирование патологических состояний у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Алгоритм ведения в раннем возрасте» для участковых педиатров, ВОП, узкопрофильных специалистов, интернов, резидентов и слушателей факультетов повышения квалификации (утверждены РГП на ПХВ "Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой" МЗ РК (№496 от «30» октября 2024г.). Акты внедрения в КГП на ПХВ «Городская поликлиника № 11» г.Алматы и в КГП на ПХВ «Городская поликлиника № 8» УОЗ г.Алматы

- в учебный процесс кафедры «Амбулаторно-поликлиническая педиатрия» КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова для резидентов 2 курса - утверждено протоколом заседания КОП № 10 от 09.06.2025.

#### **Финансирование.**

Данное исследование проводилось в рамках научно-технического проекта ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» (Грантовое финансирование Комитета науки Министерства науки и высшего образования).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. ВРТ не оказывают влияние на антропометрические показатели, когнитивное развитие, состояние эндокринной системы и риски ВПР.

2. Беременности после ВРТ чаще многоплодные (18,3%), осложняются преждевременными родами (25%) и родоразрешаются путем операции кесарева сечения (70%) на сроке 34-36 недель гестации. Дети, зачатые с помощью ВРТ, имеют низкие шансы грудного вскармливания в первые 6 месяцев после рождения и высокую частоту незрелости структур головного мозга, обнаруживаемую на нейросонографии. Высокая доля преждевременных родов и незрелости структур головного мозга в группе детей, рожденных после ВРТ, обусловлены гинекологическими заболеваниями и осложненным акушерским анамнезом матерей.

3. По результатам сравнительного анализа установлено самостоятельное влияние ВРТ на иммунный профиль у детей, зачатых с помощью ВРТ, которые способствуют ослаблению иммунного ответа, а также снижению эффективности вакцинации.

#### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Достоверность данных основана на достаточном объеме выборки, применении соответствующих и информативных методов анализа и статистической обработке результатов исследования. Определение размера выборки осуществлялось с помощью соответствующих формул, обеспечивающих репрезентативность данных на уровне не менее 95%. При статистическом анализе использовались такие современные статистические методы, как программа IBM SPSS Statistics v.26.

Основные материалы и положения диссертации были представлены и обсуждены на национальных и международных специализированных медицинских конгрессах и конференциях:

- на IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием «ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РЕАБИЛИТОЛОГИИ И КУРОРТОЛОГИИ», посвященной 15-летию Национального центра детской реабилитации с темой доклада «Дети после вспомогательных репродуктивных технологий, какие они?», 6-7 октября 2022 года, Астана, Казахстан.

- на международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и молодежь: конференция по качеству медицинской помощи и медицинской грамотности» со стендовым докладом «Дети из пробирки - что на сегодня нам известно?», 25 апреля 2023 года, Алматы, Казахстан.

- на XV Международном конгрессе КАРМ с постерным докладом на тему «Антропометрические характеристики детей, рожденных с помощью ВРТ», 10-11 ноября 2023 года, Алматы, Казахстан.

- на XXV Конгрессе педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии" с тезисом на тему «Особенности психомоторного развития детей, рожденных с помощью ВРТ в Казахстане: проспективное когортное исследование», 1-3 марта 2024 года, Россия.

- на II Международном форуме «Asfen.Forum, новое поколение - 2024» с тезисом «Состояние здоровья детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий», 6-7 июня 2024 года, Алматы, Казахстан.

- на XI Евразийском конгрессе детских докторов «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» с тезисом «Гормональная гармония: исследование эндокринных профилей детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане», 9-11 октября 2024 года, Баку, Азербайджан.

- На X съезде детских врачей Казахстана «Достижения и перспективы развития педиатрии и детской хирургии» с тезисом «Оценка некоторых показателей состояния здоровья детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий», 17-18 октября 2024 года Алматы, Казахстан.

- на XVI Международном конгрессе КАРМ “Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: Настоящее и будущее”, с устным докладом «Здоровье будущего: дети после ЭКО глазами педиатра», 08-09 ноября 2024 года, Алматы, Казахстан.

- на XX (юбилейной) научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абу Али ибн Сино с международным участием с тезисом на тему «Рожденные благодаря инновациям: оценка состояния здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ» 25 апреля 2025 года, г. Душанбе, Таджикистан.

- на XI SEUD congress 2025 с постерным докладом «Health status of children conceived via assisted reproductive technologies», 24-26 апреля 2025 года, Прага, Чехия - 1 место за лучший постерный доклад в категории молодых ученых.

- на International Federation of Fertility Societies (IFFS) 2025 World Congress с постерным докладом «Conception to Childhood: Unraveling the Immune Story of ART Kids», 26-29 апреля 2025 года, Токио, Япония.

- На Шестом Всероссийском педиатрическом форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии» на базе Института электронного медицинского образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 19-23 мая 2025 года, Москва, Россия - диплом 3 степени.

#### **Личный вклад автора.**

Автор являлась участником подготовки аннотации для грантовой заявки на получение программно-целевого финансирования Министерства Здравоохранения Республики Казахстан научно-технического проекта ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей». Самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, определены цель и задачи исследования, а также объем и состав изучаемой выборки, разработан дизайн исследования. Диссертант под руководством научных консультантов участвовал в сборе анамнестических данных и проведении клинического и лабораторного обследования пациентов на базе АО «Научный Центр педиатрии и детской хирургии». Автором был проведен статистический анализ полученных результатов с формированием выводов и разработкой методических

рекомендаций. Диссертантом были подготовлены и опубликованы статьи, авторские свидетельства, методические рекомендации, а также рукопись настоящей диссертации.

**Публикации.** По результатам исследования опубликовано 15 научных работ, из них:

- в журналах, индексируемых в базе данных Scopus с не менее 25 процентилям – 5;

- в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Республики Казахстан – 3;

- в материалах международных конференций – 7;

- получено 3 авторских свидетельства;

- разработаны и опубликованы методические рекомендации: «Прогнозирование патологических состояний у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Алгоритм ведения в раннем возрасте», Алматы: Научный центр педиатрии и детской хирургии, 2024. – 50 с. Утверждено и разрешено к изданию типографическим способом РГП на ПХВ "Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой" МЗ РК (№496 от «30» октября 2024г.).

- Клиническое руководство "Практическая репродуктология" под редакцией академика Локшина В.Н., KAZMEDPRINT, ноябрь 11, 2023. Автор главы: Состояние здоровья детей, родившихся после успешного проведения ВРТ.

Получено 3 авторских свидетельства;

1. Авторское свидетельство «Педиатрические регистрационные карты для исследования» № 34285 от «4» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова С.Х., Нургалиева Ж.Ж.)

2. Авторское свидетельство «Репродуктологические регистрационные карты для научного исследования» № 34552 от «11» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова Севара Хабибуллаевна, Локшин Вячеслав Нотанович, Абшекенова Айгерим Темирхановна, Сулейменова Меруерт Досымжанкызы)

3. Авторское свидетельство «Алгоритм ведения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий» № 52144 от «4» декабря 2024 года (авторы: Ильмуратова Севара Хабибуллаевна, Локшин Вячеслав Нотанович, Нургалиева Ж.Ж.)

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста, включает 7 рисунков и 59 таблиц; состоит из введения, 8 глав (в том числе 6 глав собственных исследований), ключевых выводов исследования, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 194 ссылки, из которых 14 - отечественных, 180 - зарубежных авторов.

## **1 СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

ЭКО становится всё более распространенным способом зачатия во всем мире, что обусловлено более высокой доступностью и успешностью лечения. Среди причин быстрого развития ВРТ отмечен и ряд социально-демографических тенденций, связанных с откладыванием родительства до возрастных диапазонов с низкой естественной фертильностью [49-51]. В настоящее время число детей, рожденных в результате использования технологий в области репродуктивной медицины, составляет более 7% всех рождений в некоторых странах [52]. Ежегодно в мире проводится около 4 миллионов циклов ВРТ, при этом рождается около 1 миллиона детей [1, с. 1126], из них только в Европе, благодаря использованию современных репродуктивных технологий, появляются на свет более 170 000 новорожденных в год [53,54]. В Австралии подсчитано, что в настоящее время 1 из 20 детей рождается после зачатия ЭКО [55,56].

Развитие современной репродуктологии в Казахстане имеет довольно длительную историю - с 50-х годов 20 века. В октябре 1995 г. в стране открылась первая лаборатория ВРТ, а 31 июля 1996 г. был рожден первый в Казахстане ребенок «из пробирки» [57]. Применение ВРТ стремительно развивается, активно внедряются передовые методы и технологии, благодаря которым на свет уже появилось более 40 000 детей.

Большинство первых исследований в мире были сфокусированы на краткосрочных исходах детей, рожденных после лечения бесплодия, таких как, масса тела при рождении, многоплодие, мертворождения и живорождения. Однако, к настоящему времени, понимание долгосрочных последствий для состояния здоровья этих детей и их дальнейшее развитие стоит в центре внимания исследователей и клиницистов[58].

### **1.1 Особенности перинатального периода и антропометрические характеристики детей, родившихся после различных программ ВРТ с использованием свежих и криоконсервированных эмбрионов [59]**

Беременности, наступившие с помощью ВРТ, по-прежнему сопряжены с повышенным риском для матери и будущего ребенка, невзирая на улучшение с годами акушерских и перинатальных исходов, благодаря переносу одного эмбриона [60-63]. Ряд исследований демонстрируют повышенный риск неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов при беременности, зачатой после запрограммированной FET [64-67]. Известно, что многоплодная беременность, в результате применения ВРТ, ответственна за повышенный уровень недоношенности и связанные с ней осложнения. Неудивительно, что существуют опасения по поводу здоровья потомства, зачатого в результате ВРТ, поскольку такие беременности, имеют более высокую распространенность акушерских осложнений, таких как гипертензия, преэклампсия, гестационный диабет, проблемы с плацентой, преждевременные роды, большая потребность в

индукции родов и КС [68-72]. Остается неясным, связаны ли дополнительные риски для матери и новорожденного с самой технологией или с факторами, сопряженными непосредственно с бесплодием [48, с. 884]. В обновленном обзоре (2024) [5, с. 328] авторы отметили, что ВРТ безопасны с точки зрения перинатальных исходов, и парам не следует отказываться от их использования.

Учитывая, что первому поколению потомков ВРТ сейчас чуть больше сорока лет, долгосрочные эффекты репродуктивных технологий пока неизвестны. Это имеет важное значение, так как имеется множество данных, свидетельствующих о том, что здоровье на протяжении всей жизни может быть предопределено неблагоприятными условиями внутриутробного развития. Они, в свою очередь, могут усугубляться тем, что беременности, достигнутые с помощью ВРТ, подразумевают больший стресс из-за множества процедур, которые переносят мать и плод [73]. Тем не менее, крайне необходима дополнительная работа в этой области, поскольку потенциальные последствия ВРТ все еще могут проявляться по мере взросления потомства. Кроме того, изучение плаценты может помочь предвидеть и смягчить любые неблагоприятные последствия для здоровья в будущем [74]. В целом, последние данные о здоровье после подросткового возраста для тех, кто был рожден с помощью ВРТ, по-видимому, предполагают лучший долгосрочный результат, чем предсказывалось ранее.

В отношении антропометрических характеристик большинство исследований не обнаружили отличий между детьми, рожденными в результате искусственного оплодотворения, и ЕЗ детьми [6, с.137; 7, с.148]. Ряд авторов утверждают, что FET приводит к рождению крупных для гестационного возраста детей по сравнению с Fresh-ET [75,76]. Первая успешная беременность в результате FET была зарегистрирована в 1983 году. FET позволяет хранить избыточные эмбрионы и сокращать количество эмбрионов на перенос, что приводит к снижению риска многоплодной беременности. Следовательно, FET в настоящее время является наиболее распространенным способом в качестве дополнения к ЭКО или ЭКО/ИКСИ. В большинстве предыдущих статей, в которых изучалась масса тела при рождении детей, рожденных после FET, данные анализировались путем объединения случаев как переноса в естественном цикле, так и переноса в циклах ЗГТ. В настоящее время FET в основном проводится в цикле ЗГТ, в то время как свежий эмбрион переносится в цикле сбора яйцеклеток, т. е. в цикле без ЗГТ. В рамках метаанализа Berntsen et al. (2018) [77] обнаружили 1,7-кратное увеличение риска макросомии при FET по сравнению со свежим переносом и 1,4-кратное увеличение риска по сравнению с ЕЗ [78]. Похожие результаты касательно увеличения рождения крупных детей для гестационного возраста были получены при анализе одноплодных беременностей в США [76, с.4331]. Результаты Rena Ishii et al. (2018) [79] позволяют предположить, что более высокая масса тела при рождении детей, рожденных после FET по сравнению с Fresh-ET, может быть, по крайней мере, частично объяснена разницей в подготовке эндометрия к подсадке эмбриона [78, с.12]. Однако, Ainsworth AJ et al. (2019) [80], не

обнаружили влияния Fresh-ET, по сравнению с FET, на траекторию веса детей [78, с.12]. Связь увеличения массы тела при рождении после FET не сохранялась при контроле материнских пренатальных и антенатальных факторов (исходный ИМТ матери, увеличение массы тела во время беременности, паритет, наличие непереносимости глюкозы или явного гестационного диабета, гестационный возраст, пол, ГВ и возраст введения твердой пищи), связанных с увеличением массы тела новорожденного при рождении [78, с.12]. Систематический обзор Elias et al. (2020) продемонстрировал, что использование FET при ЭКО/ИКСИ связано с более низким риском низкой массы тела при рождении и малой массы тела для гестационного возраста. Fresh-ET и FET были связаны с повышенным уровнем преждевременных родов по сравнению со спонтанным зачатием, ОШ для группы ЭКО/ИКСИ с Fresh-ET было выше, чем у группы ЭКО/ИКСИ с FET (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,46-1,84 по сравнению с ОШ 1,39; 95% ДИ 1,34-1,44, соответственно). И наоборот, по причинам, которые еще предстоит выяснить, FET с ЭКО/ИКСИ был исключительно связан с более высоким ОР больших для гестационного возраста детей [81]. Обсервационное когортное исследование (2021) показало отсутствие различий в росте в детстве между доношенными детьми от одноплодной беременности после FET и ЕЗ, с поправкой на точный возраст при измерении, ИМТ матери и рост отца [82]. Результаты Vuong et al. (2020) дополняют имеющиеся данные о потенциале использования стратегии замораживания без каких-либо опасений относительно здоровья и развития детей в первые несколько лет жизни [83]. В недавнем Датском когортном исследовании (2023) [84] не обнаружили связи с ИМТ в возрасте от 5 до 8 лет при сравнении ВРТ с индукцией овуляции с внутриматочной инсеминацией и при сравнении ИКСИ с традиционным ЭКО. Однако использование FET было связано с увеличением риска ожирения в 1,5 раза по сравнению с Fresh-ET. Несмотря на повышенный относительный риск, абсолютная разница рисков была низкой. Согласно результатам когортного исследования на основе регистров (2024), мальчики в группе FET имели более высокие показатели массы тела, более высокий ИМТ и увеличивали вероятность избыточного веса по сравнению с детьми, зачатыми в результате Fresh-ET. Однако существенных различий в росте между мальчиками, зачатыми в результате FET и Fresh-ET, обнаружено не было. У девочек не было обнаружено существенных различий по среднему росту, весу или ИМТ между группами. Тем не менее, у девочек с FET вероятность избыточного веса была немного ниже по сравнению с девочками от спонтанной беременности.

Имеется предположение об эпигенетическом влиянии на рост плода [85]. В обзоре Berntsen et al. (2019) предполагается, что улучшенные и более мягкие протоколы стимуляции и, возможно, изменения в используемой технологии замораживания могут привести к меньшему количеству эпигенетических модификаций в эмбрионе [6, с.137].

## **1.2 Риск врожденных пороков развития у детей, зачатых с помощью ВРТ [50, с.88]**

В популяционном американском когортном исследовании была обнаружена связь между использованием ВРТ и повышенным риском серьезных хромосомных врожденных дефектов, ВПР ССС и любых дефектов у детей от одноплодной беременности, а также хромосомных дефектов у близнецов; использование ИКСИ еще больше увеличивало этот риск, в большей степени при мужском факторе бесплодия [35, с. 116]. Предполагается, что процедура ИКСИ связана с вероятным эпигенетическим влиянием [86]. В перспективном когортном исследовании, проведенном в Китае, также был обнаружен повышенный риск ВПР у потомства [87]. Систематический обзор Potiris A. et al. (2024) [5, с.328] продемонстрировал более высокий риск врожденных и хромосомных дефектов, а также более высокую частоту дефектов мужского полового тракта и пороков сердца в группе ВРТ. В когортном исследовании, основанном на информации из французской национальной базы данных здравоохранения, наиболее распространенными ВПР у детей, зачатых с помощью ВРТ, были пороки развития опорно-двигательного аппарата, за которыми следовали пороки развития сердца и мочеполовой системы [28, с.808]. Меньшая часть детей, зачатых с помощью ВРТ, имела хромосомные дефекты в текущей когорте. Результаты исследований показывают, что материнское бесплодие само по себе может способствовать повышенному риску ВПР, связанных с ЭКО. Действительно, Fauque et al. (2021) впервые выявили повышенную распространенность серьезных ВПР, которая увеличилась с 16% до 52% у детей, рожденных от одноплодной беременности женщин, страдавших бесплодием, по сравнению с контрольной группой. Различные типы материнского бесплодия были связаны с различными подгруппами ВПР. ВПР ССС по-прежнему были в значительной степени связаны с каждым типом материнского бесплодия, в то время как для костно-мышечной или мочеполовой систем эта связь не была очевидной [28, с. 808]. Несмотря на то, что авторы обнаружили связь между ВПР и тремя типами материнского бесплодия, эндометриоз, по-видимому, связан с более широким спектром ВПР, чем СПКЯ или синдром истощения яичников. Предыдущие оценки также показали, что риск ВПР повышен у новорожденных от матерей с эндометриозом и недавно эта гипотеза была подтверждена (1,56 [95% ДИ 1,03-2,35]). При анализе конкретных категорий ВПР наиболее распространенными были дефекты ССС, за которыми следовали дефекты костно-мышечной системы [27, с.10]. В одном ретроспективном популяционном когортном исследовании, проведенном в США, ВПР часто встречались у женщин с СПКЯ [88]. В когорте Fauque et al. (2021) [28, с. 808] дети, рожденные от матерей с синдромом истощения яичников, имели очень высокий риск сосудистых (9,77-кратный риск), хромосомных (3,15-кратный риск) и неврологических пороков развития (3,00-кратный риск). Помимо вопроса о материнском бесплодии, Fauque et al. (2021) отметили, что материнские особенности, включая курение, ожирение, высокое артериальное давление в анамнезе и диабет, были независимо связаны с повышенным риском серьезных ВПР. Примечательно, что первые роды, старший и молодой возраст матери, по-видимому, повышают риск. В исследовании не было никакой

разницы в риске ВПР между близнецами, родившимися в результате ВРТ или ЕЗ [89]. В популяционном ретроспективном когортном исследовании Lu Zhang et al. (2021) [33, с. 44385] подтвердили небольшую, но значимую связь между ВРТ и ВПР, но риск оказался незначимым в условиях позднего материнского возраста или многоплодной беременности. В большом ретроспективном когортном исследовании (2022) не было выявлено существенной разницы в общей частоте ВПР у живорожденных детей [8, с. 965863]. В систематическом обзоре (2022) было установлено, что риск ВПР не связан напрямую с использованием самого ВРТ, а также зависит от возраста партнеров, причин бесплодия, сопутствующих заболеваний и многоплодия, а также многих других факторов, не освещенных в литературе [9, с. 4914]. В публикациях имеются данные относительно самостоятельного влияния состояния здоровья, возраста и вредных привычек матери на повышенный риск рождения детей с ВПР, что подтверждается результатами ряда исследований о снижении уровня риска развития ВПР у детей, зачатых с помощью ВРТ, после поправки на материнские факторы. Риск ВПР у потомства женщин, принимающих препараты для лечения бесплодия, не увеличивается по сравнению с однородными по возрасту, факторами риска и контролируемыми по состоянию бесплодия популяциями [90].

### **1.3 Когнитивное и психомоторное развитие исследуемых групп [91,92]**

На современном этапе исследователи высказывают опасения по поводу когнитивного развития детей, зачатых с помощью ВРТ. Несмотря на многочисленные исследования, данные, специально посвященные исходам развития нервной системы младенцев, зачатых с помощью ВРТ и рожденных недоношенными, ограничены [10, с. 2761; 91, с.31]. В настоящее время имеются данные о высоком риске перинатальных осложнений у детей, рожденных с помощью ВРТ, таких как гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, аномалии развития, патологические гипербилирубинемии [35, с. 116; 38, с. 817], приводящие к отдаленным социально-значимым последствиям в виде нервно-психических заболеваний [91, с. 31]. Ретроспективное исследование по типу случай-контроль поздних недоношенных детей, родившихся от одноплодной беременности, которым было выполнено МРТ головного мозга, включая диффузионно-взвешенную томографию, в течение первых 2 недель после рождения, показало, что недоношенные дети, зачатые с помощью ВРТ, подвержены повышенному риску развития повреждения белого вещества головного мозга [91, с. 31]. Levin et al. (2019) в рамках популяционного когортного анализа показали, что неврологическая заболеваемость значительно чаще встречалась у потомства (до 18 лет) после ЭКО (3,7%) и стимуляции овуляции (4,1%) по сравнению с ЕЗ детьми (3,1%). В частности, СДВГ и головные боли чаще встречались в группе стимуляции овуляции, а нарушения сна — в группе ЭКО, тогда как аутизм и ДЦП были сопоставимы между группами [39, с. 949].

По данным Hansen et al. дети, зачатые с помощью ВРТ, имеют небольшой повышенный риск умственной отсталости, даже если анализ ограничен одноплодными родами. Риск умственной отсталости удваивается среди преждевременных родов после применения метода ИКСИ [91, с. 31]. Однако основным выводом крупного ретроспективного популяционного исследования успеваемости в школе детей, рожденных с помощью ВРТ (2018), стало то, что они набирают более высокий общий балл по сравнению с ЕЗ детьми [93]. Wienecke et al. (2020) [94] предположили, что биологические, экологические и генетические факторы могут быть распространенными причинами как проблем с фертильностью матерей, так и когнитивного развития их детей. Например, известно, что неблагоприятные перинатальные исходы чаще возникают у детей, рожденных после лечения бесплодия и они, как известно, отрицательно связаны с успеваемостью в школе [95]. В ретроспективном когортном исследовании Roychoudhury et al. (2021) было обнаружено, что по сравнению с ЕЗ, у детей, рожденных с помощью ВРТ, были более низкие шансы неблагоприятных последствий для развития нервной системы, особенно когнитивных и языковых результатов, в скорректированном возрасте от 18 до 24 месяцев среди недоношенных детей, рожденных на сроке гестации <29 недель [10, с. 2761]. Дети от одноплодной беременности и близнецы обоих полов, зачатые с помощью ВРТ, демонстрируют такие же результаты, как и ЕЗ дети, когда достигают школы [96]. Недавние крупные исследования на основе национальных регистров в Швеции и Дании обнаружили схожие показатели в школьном возрасте у детей, рожденных с помощью ВРТ, и ЕЗ детей [91, с. 31]. В крупном когортном Шведском исследовании [93, с. 1948] средние баллы оказались примерно на 10% выше у детей, рожденных после применения ВРТ [91, с. 31]. Однако после поправки на соответствующие вмешивающиеся факторы результаты в обеих группах были схожими. Сравнения проводились между детьми после ЭКО и ИКСИ, а также между детьми, зачатыми с помощью Fresh-ET и FET [16, с. 340; 17, с.261] с аналогичными результатами. Когнитивные функции, зрительно-моторные способности, внимание и вербальные навыки детей после ВРТ были аналогичны ЕЗ детям. Несколько исследований показали, что дети в возрасте до семи лет, рожденные в результате ВРТ, обладают лучшими когнитивными навыками, чем ЕЗ дети и предположили, что эти различия в основном объясняются благоприятными социально-экономическими характеристиками пар, которые получают доступ к лечению бесплодия [11, с.1441; 12, с. 806]. Недавние крупные исследования на основе регистров в Швеции, Дании и Канады показали схожие школьные показатели детей с ВРТ и ЕЗ детей [10, с. 2761; 17, с. 261; 93, с. 1948]. В то время как исследования отношений между родителями и детьми и психосоциального здоровья детей дали неоднозначные результаты, большинство из них сообщили о схожих результатах в обеих группах. Есть некоторые свидетельства того, что рождение ребенка у родителей старшего возраста оказывает положительное влияние на воспитание детей, поскольку эти родители демонстрируют более высокий уровень эмоциональной вовлеченности, более низкий уровень стресса и большее чувство

компетентности [97]. Результаты исследований психологического состояния семей, прибегших к применению ВРТ, в сравнении с семьями, зачавшими детей спонтанно, показали схожие отношения между родителями и детьми на протяжении всего детства [98-100].

Были широкие дискуссии о том, связано ли использование ВРТ с диагнозом РАС у потомства [91, с. 31]. В недавних исследованиях не удалось обнаружить каких-либо ассоциаций [101,102]. Davidovitch (2018) заметил, что ЭКО по сравнению со спонтанным зачатием не было значимо связано с риском РАС, тогда как лечение гормоном прогестероном имело связь по сравнению с группой без лечения прогестероном. Авторы предположили, что воздействие прогестерона в критический период жизни плода увеличивает риск РАС, возможно, отражая эпигенетическую модификацию [103]. Dior et al. (2019) в рамках продольного когортного исследования обнаружили, что дети, рожденные женщинами в группах ВРТ, субфертильности, ЭКО и ИКСИ, не подвергаются повышенному риску раннего диагноза РАС по сравнению с детьми, рожденными фертильными женщинами. Несмотря на то, что причинно-следственной связи между ВРТ, субфертильностью и РАС не было обнаружено, авторы установили связь между преждевременными родами и РАС, а также между ВРТ и преждевременными родами [14, с. 1489]. Согласно Bergh et al. (2020), большинство исследований нейрокогнитивного развития и РАС не показывают повышенного риска с поправкой на многоплодие [13, с.152]. Кроме того, не было найдено связи между индукцией овуляции и ЭКО с РАС при учете возраста матери, этнической принадлежности и пола [104].

В нескольких исследованиях оценивалась связь между ДЦП и ВРТ, но их результаты противоречивы [91, с. 31]. Известно, что одним из основных факторов риска развития ДЦП является многоплодие [105]. Дети от многоплодных родов составляют небольшую долю всех рождений; однако эта доля увеличилась в последние десятилетия, в основном из-за доступности ВРТ, включая ЭКО и индукцию овуляции, а также более старший возраст матери. В австралийском исследовании с использованием высококачественных регистровых данных из Западной Австралии (2018), было обнаружено, что ВРТ повышает риск преждевременных и многоплодных родов, тем самым повышая распространенность ДЦП; при этом распространенность ДЦП была более чем в два раза выше у детей от одноплодной беременности после ВРТ, рожденных недоношенными (менее 32 недель гестации) [106]. Согласно данным метаанализа Djuwantono et al. (2020) [107], без учета конкретных деталей лечения ВРТ, результаты показывают, что у потомства ВРТ, развивается повышенный риск ДЦП. Авторы также пришли к выводу, что причиной является процедура ВРТ, связанная с более высокой частотой преждевременных родов и низкой массой тела при рождении, в результате высоких показателей многоплодных родов, что приводит к общеизвестным факторам риска ДЦП. В рамках недавнего метаанализа Wang et al. (2021) [108] было обнаружено, что риск ДЦП увеличивается более чем в два раза после использования репродуктивных технологий, в связи с увеличением частоты многоплодных и преждевременных

родов, что было подтверждено в исследовании Carlsen H et al. (2023) [42, с. 1450]. Выводом одного из ретроспективных когортных исследований на основе регистров Дании, Финляндии и Швеции (111 844 детей, прошедших ВРТ, и 4 679 351 ЕЗ детей) стало, что более высокие относительные шансы ДЦП у детей, рожденных в результате ВРТ, уменьшались с течением времени с 1990 по 1993 гг. до 2003-2006 гг. и не были значительно увеличены для когорт рождения 2007-2010 гг. и 2011-2014 гг. Для близнецов, рожденных в результате ВРТ, по сравнению с ЕЗ близнецами относительные шансы ДЦП статистически значимо не увеличивались на протяжении всего периода исследования. Это результат того, что в скандинавских странах частота рождения двоен после ВРТ снизилась с 30% в начале 1990-х годов до 4-13% в 2014 году после внедрения планового переноса одного эмбриона (SET) [109]. В недавнем Норвежском исследовании (2023), основанном на регистре, риск ДЦП был в 2 раза выше среди детей, рожденных после ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми. Повышенный риск ДЦП объяснялся многоплодной беременностью и преждевременными родами. Распространенность ДЦП после ВРТ значительно снизилась в течение периода исследования, несмотря на возросшее использование ВРТ среди населения. Распределение клинических характеристик не различалось между детьми с ДЦП, рожденными после ВРТ, и ЕЗ детьми, что позволяет предположить, что факторы риска и причины ДЦП были схожими [110].

В ретроспективном финском популяционном регистровом исследовании (2020) определили, что риск психических расстройств (шизофрении и других неаффективных психозов, тревожных расстройств, нарушений психологического развития, поведенческих и эмоциональных расстройств с дебютом в детском и подростковом возрасте) у детей от одноплодной беременности, рожденных с помощью ВРТ, выше в сравнении с ЕЗ детьми [43, с. 1155]. Детям, зачатым с помощью ВРТ, диагнозы психических расстройств устанавливались раньше, чем детям от спонтанных беременностей, и у них была немного повышенная вероятность любого психиатрического диагноза по сравнению с контрольной группой, и эта разница сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (до юношеского возраста). Согласно комментариям авторов, трудно определить какой-либо конкретный основной механизм или объяснение полученного результата, так как психические расстройства имеют различную этиологию, на которую влияют биологические, психологические, социальные и эпигенетические факторы, и эти факторы до сих пор плохо изучены. Говоря о потомстве ВРТ, они, очевидно, являются желанными детьми, и их родители предположительно более бдительны к любым симптомам своего ребенка. Родители, получавшие лечение с использованием ВРТ, как правило, имеют более высокий социально-экономический статус, который потенциально играет роль в знаниях родителей о здоровье, а также в их чувствительности и финансовых возможностях использования услуг здравоохранения. Таким образом, дети, рожденные благодаря ВРТ, подвержены тщательному наблюдению в более раннем возрасте и могут чаще обращаться за медицинской помощью [43, с. 1155]. Wang et al. (2022) пришли к выводу, что дети, зачатые с

помощью ВРТ, в подростковом возрасте не подвержены риску плохого психического здоровья по сравнению с населением в целом, за исключением повышенного риска обсессивно-компульсивного расстройства, который также может быть объяснен различиями в родительских характеристиках [111]. В GUHS параметры поведения и психического здоровья 160 подростков в возрасте 14 и 17 лет, зачатых с помощью ВРТ, сравнивались с таковыми у 1351 ЕЗ подростков [112]. Все данные были скорректированы с учетом многоплодной беременности, первородности, того, был ли курильщик основным опекуном, финансовых проблем семьи в предыдущем году, социально-экономического статуса родителей, а также возраста матери и отца при зачатии. Они заполнили контрольный список поведения детей и самоотчет подростков для оценки интернализации (замкнутое поведение, соматические жалобы, тревога и депрессия), экстернализации (делинквентное и агрессивное поведение) и общего поведения. Они также заполнили «Шкалу Бека для оценки депрессии для молодежи», и их родители сообщили о посещении врача по поводу диагностированных состояний тревоги, поведенческих проблем, проблем с вниманием и депрессии. Как в 14, так и в 17 лет подростки, зачатые с помощью ВРТ, демонстрировали менее экстернализирующее поведение, что соответствовало отчетам их родителей. Как в возрасте 14, так и в возрасте 17 лет не было никаких различий в интернализирующем поведении между двумя группами. В возрасте 14 лет у потомков ВРТ была более высокая частота клинической депрессии (12,6% против 8,5%), однако впоследствии, в возрасте 17 лет, различий обнаружено не было. При дальнейшем анализе данных участников была подтверждена связь подростковой депрессии с субфертильностью родителей, поскольку у подростков, родившихся от субфертильных родителей (не использовавших ВРТ), показатели клинической депрессии были выше, чем у тех, кто родился у фертильных родителей в возрасте 14 лет (13,7% против 6,9%), повышая вероятность того, что любые различия могут быть экзогенными и не связаны с ВРТ как таковыми [112, с. 2831]. Возможно, лучшим показателем «общего здоровья» является качество жизни и очень обнадеживает недавний отчет о долгосрочном наблюдении за молодыми людьми, родившимися в результате ЭКО в Мельбурне [113]. Группа провела оценку качества жизни, используя краткую оценку качества жизни ВОЗ. Это долгосрочное последующее исследование показало, что 193 молодых человека, зачатых с помощью ВРТ, продемонстрировали более высокие показатели качества жизни, чем их 86 сверстников, зачатых естественным путем, особенно в их социальных коммуникациях и в отношении окружающей обстановки. В рамках недавнего когортного исследования (2024) также пришли к выводам, что у детей, зачатых с помощью ВРТ, нет повышенного риска возникновения проблем психологического или неврологического развития [91, с. 31; 114].

Подавляющее большинство исследований развития нервной системы детей, рожденных в срок после применения программ ВРТ, постоянно показывают, что эти дети в состоянии, сравнимом с состоянием ЕЗ детей, особенно с учетом более поздних исследований [115].

#### **1.4 Состояние иммунитета у детей, рожденных в результате использования различных методов оплодотворения ооцитов в программах классического ЭКО или ИКСИ [51, с. 347]**

Имеются данные об изменениях в иммунной системе детей после лечения ВРТ в исследованиях на животных и людях. Мыши, зачатые с помощью ВРТ, демонстрировали менее эффективные иммунные ответы на вакцины и стимулировали  $T_h$  иммунные ответы [116]. В научной литературе прослеживается ассоциация между зачатием детей с помощью ВРТ и частотой иммунозависимых заболеваний, включая аллергию и кардиометаболические заболевания [117,118]. В нескольких недавних исследованиях были обнаружены более высокие показатели долгосрочной заболеваемости у потомства, зачатого после лечения бесплодия, в том числе инфекционных [119], неврологических [39, с. 949], желудочно-кишечных [120], респираторных, обструктивного апноэ во сне [121], онкологических [122] и дерматологических заболеваний [123]. Биологически вероятно, что ВРТ может вызывать детскую заболеваемость. Одна из гипотез состоит в том, что механические и гормональные манипуляции с гаметам и эмбрионом вызывают эпигенетические изменения, которые могут влиять на иммунную систему и снижать устойчивость к болезням [58, с. 15]. Процедуры ВРТ происходят во время развития, которое имеет решающее значение для эпигенетического перепрограммирования. Следовательно, технические манипуляции в это чувствительное время могут привести к изменению эпигенетического профиля зачатия [124]. Несколько исследований выявили измененный эпигенетический статус гамет от бесплодных пар, что повышает вероятность повышенного риска дефектов импринтинга и соматических эпигенетических изменений у детей, зачатых с помощью ВРТ [125-127]. Было обнаружено, что экспрессия гена иммунного ответа была изменена в плаценте у пациентов, прошедших ЭКО, что предполагается потенциально может повлиять на иммунный ответ потомства [128]. К тому же, беременность, полученная с помощью ВРТ, была связана с увеличенным риском развития опухолей, что потенциально предполагало повышенную иммунную толерантность к опухолевым антигенам [118, с. 2203]. Эти исследования на животных и клинические наблюдения показывают, что ВРТ может повлиять на иммунный профиль потомства.

У детей, рожденных с помощью FET, отмечался повышенный риск развития пищевой аллергии в раннем детстве, при этом не было обнаружено никакой связи с астмой, атопическим дерматитом и аллергическим ринитом в сравнении с ЕЗ детьми [37, с. 104320]. В трех систематических обзорах сообщалось о небольшом повышенном риске астмы у детей, зачатых с помощью ВРТ, по сравнению с ЕЗ детьми, при этом исследования касательно аллергии были ограниченными и менее убедительными [129]. В крупномасштабном исследовании GUHS не было обнаружено различий в распространенности бронхиальной астмы, в то время как объемы легких, измеренные спирометрией, были больше, а гиперреактивность бронхов была менее распространена в когорте ВРТ. Аллергический риноконъюнктивит, пищевая аллергия и наличие

положительной кожной скарификационной пробы были более распространены в когорте ВРТ. Атопический дерматит не отличался между когортами. Противоречивые данные о распространенности астмы у детей, рожденных в результате ВРТ, могут быть искажены или опосредованы распространенностью материнской астмы, курением, неонатальной заболеваемостью, преждевременными родами и низкой массой тела при рождении [130].

Одним из показателей состояния здоровья в популяции является уровень госпитализации детей, рожденных в результате применения ВРТ. Однако, важно учитывать уровень тревожности родителей, обращающихся за медицинской помощью, которое может повлиять на госпитализацию. Недавнее проспективное исследование в Великобритании (2023), в котором сравнивались данные всей популяции о госпитализации детей, рожденных после лечения ВРТ (средний возраст 12,9 лет) в период с 1997 по 2009 год, по сравнению с ЕЗ детьми, продемонстрировало в целом обнадеживающие результаты [131]. Дети, зачатые с помощью ВРТ, имели несколько более высокий риск любой госпитализации по сравнению с их ЕЗ сверстниками. Этот повышенный риск был очевиден в отношении ЭКО, ИКСИ, а также в отношении FET и Fresh-ET в сравнении с ЕЗ. В частности, у детей, рожденных от одноплодной беременности, полученной с помощью ВРТ, отмечался повышенный риск госпитализации по поводу инфекционных и паразитарных заболеваний, заболеваний органов пищеварения и органов дыхания. Авторы связали потенциальные причины повышенного уровня госпитализаций с возможным нарушением эмбрионального развития и роста ребенка или вероятными социальными причинами, такими как повышенная родительская забота, так как родители детей, родившихся в результате ВРТ, рассматривают своих детей как более уязвимых, что приводит к более низкому порогу для обращения за медицинской помощью.

CD4<sup>+</sup> T<sub>h</sub> модулируют и регулируют функцию других иммунных клеток и играют центральную роль в адаптивной иммунной системе. Эффекторные CD4<sup>+</sup> Т-клетки, дифференцированные от наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, функционально подразделяются на четыре основные линии: Th1, Th2, Th17 и Treg, основанные на экспрессии характерно экспрессируемых цитокинов и факторов транскрипции [132]. Любой дисбаланс этих показателей может predisполагать людей к различным патологическим состояниям и иммунным дисфункциям [133]. Таким образом, оценка иммунологических изменений жизненно важна для детей, зачатых с помощью ВРТ, для своевременного мониторинга и вмешательства.

В ретроспективном исследовании Xin Xu et al. (2021) изучили частоту Th-клеток и связанные с ними уровни цитокинов в периферической крови детей, родившихся после ВРТ после Fresh-ET и FET в сравнении с ЕЗ детьми. Авторы не наблюдали различий в общем количестве Т-клеток, В-клеток и NK-клеток, CD4 + Т-клеток, CD8 + Т-клеток, клеток Th-1, Th-17 и Treg-клеток ( $p > 0,05$ ) среди детей, родившихся после ЭКО и ИКСИ в сравнении с ЕЗ детьми. Авторы обнаружили тенденцию к повышению уровня провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$  у детей, рожденных с помощью ВРТ. По сравнению с ЕЗ детьми уровни

IL-4 в плазме и соотношение IFN- $\gamma$  к IL-4 значительно различались у детей, зачатых в результате Fresh-ET, независимо от стратегии оплодотворения. Уровни IL-4 и соотношение IFN- $\gamma$  к IL-4 достоверно коррелировали с уровнями эстрадиола (E2) в день введения хорионического гонадотропина человека. Таким образом, в рамках исследования было выдвинуто предположение, что иммунологические изменения у детей, зачатых с помощью ВРТ, связаны с уровнями E2 до имплантации эмбриона.

Исследование Mikheeva E.M. et al. (2022) [36, с. 41] 82 детей, рожденных в результате ВРТ, показало, что подавляющее большинство детей, родившихся после ВРТ, на первом году жизни имели различные иммунологические нарушения. Эти дети чаще страдали ОРВИ (острый назофарингит, острый фарингит и острый бронхит) и были отнесены к категории часто болеющих ( $p < 0,001$ ). У них также наблюдались нарушения клеточного (снижение относительного и абсолютного количества циркулирующих CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, уменьшение относительных размеров субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (при нормальном абсолютном количестве) и увеличение абсолютных и относительных размеров субпопуляций CD19<sup>+</sup> лимфоцитов) и гуморального (дефицит иммуноглобулинов IgA и IgG, а также высокий уровень сывороточного Ig E) иммунитета. Следует подчеркнуть, что дефицит IgG, играющего важную роль во вторичном иммунном ответе, пагубно сказывается на результатах вакцинации. У 40,6% недоношенных детей из когорты ВРТ в возрасте шести месяцев в сыворотке крови отмечался повышенный уровень IgM, который появляется во время первичного иммунного ответа и служит стимулятором классического пути активации комплемента [36, с. 41].

Изучение состояния иммунной системы у детей, рожденных с применением ВРТ, представляет собой одну из наименее изученных областей. На основании ограниченного количества доступных исследований можно заключить, что применение ВРТ может быть ассоциировано с определенными изменениями иммунного статуса потомства, что, вероятно, обусловлено эпигенетическими модификациями в критические периоды эмбрионального развития. Однако, в связи с недостаточным количеством публикаций по данной проблеме, полученные данные носят предварительный характер и требуют дальнейшего изучения.

### **1.5 Эндокринный статус детей, зачатых с помощью ВРТ [51, р. 347]**

Использование ВРТ подразумевает введение половых гормонов. Даже физиологические гормональные сдвиги во время беременности могут вызвать воспалительную реакцию, а также метаболические и эндокринные трансформации. Существуют разногласия относительно потенциального влияния гормональной терапии в программах ЭКО на развитие диабетогенных и воспалительных состояний, в дополнение к тем, которые возникают во время беременности, и которые, следовательно, могут предрасполагать женщин к беременности, зачатой с помощью ЭКО, к неблагоприятным акушерским исходам по сравнению с женщинами со ЕЗ беременностью [134]. Имеются

данные, что по сравнению со спонтанно зачатой беременностью у женщин с беременностью, полученной с помощью ЭКО, чаще развивается ГСД. Эта связь сохраняется после поправки на материнский и гестационный возраст, а также паритет [68, с. 1; 69, с. 514]. Возможно, что повышенный риск ГСД при беременности, зачатой с помощью ЭКО, может быть связан с пренатальным ожирением или материнским СПКЯ (состояния, которые не всегда уточняются) [135]. Кроме того, связь ЭКО с ГСД может развиваться косвенно из-за воздействия ЭКО-терапии на накопление жира в организме или непосредственно из-за самой процедуры через не до конца изученные механизмы. Необходимы дальнейшие исследования для изучения потенциала гормональной терапии, связанной с ЭКО, для усиления диабетогенного эффекта беременности. Такие данные, вероятно, обеспечат дальнейшее понимание ранних предикторов ГСД.

Вероятность отдаленных последствий для ССС, а также метаболических рисков у детей, рожденных благодаря ВРТ, привлекли особый интерес в течение последнего десятилетия и имеют противоречивые данные [58, с. 15]. Имеется группа исследований, подтверждающих то, что сердечно-сосудистые и метаболические факторы риска, обнаруженные в детстве, могут усугубиться в более позднем возрасте и в итоге могут стать причиной хронических кардиометаболических заболеваний [29, с. 1]. E. Norrman et al. (2021) [136] пришли к выводу, что дети, рожденные после ВРТ, не имели повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний или СД 2 типа после поправки на измеренные вмешивающиеся факторы, в то время как в отношении ожирения был отмечен небольшой, но повышенный риск. Что касается риска развития СД первого типа у потомства ВРТ, Frederik Kyhl et al. (2024), используя большие данные регистров Дании, Норвегии и Финляндии, не обнаружили повышенного риска развития СД 1 типа после зачатия ВРТ в целом или после конкретных методов, таких как ЭКО, ИКСИ и FET. Проспективное когортное исследование Wei Zhou et al. (2024) также не выявило существенных различий в различных параметрах метаболизма у детей, рожденных после FET и Fresh-ET, даже после поправки на потенциальные факторы, включая возраст родителей, ИМТ, уровень глюкозы в крови натощак и общий холестерин. Yeung et al. (2022) не обнаружили повышенный кардиометаболический риск у детей в возрасте 9 лет, зачатых с помощью ВРТ или индукции овуляции, по сравнению с ЕЗ детьми [21, с. 349]. Кроме того, Mizrak et al. (2022) показывают, что дети, рожденные после FET или после Fresh-ET, не имеют измененной сердечно-сосудистой функции, включая жесткость артерий [22, с. 600; 78, с. 12]. В общем, в крупном популяционном исследовании (2020) пришли к выводу, что дети от одноплодной беременности, зачатые после лечения бесплодия, не подвергались повышенному риску долгосрочных эндокринных нарушений [23, с. 105132]. Всестороннее исследование метаболического синдрома в когорте 18-22-летних молодых людей, зачатых с помощью ВРТ, выявило сходные результаты с ЕЗ лицами обоих полов. Только концентрации липопротеинов высокой плотности были ниже у мужчин, родившихся в результате применения ВРТ. В недавнем крупномасштабном проспективном исследовании GUHS долгосрочных

последствий применения ВРТ подростки показали тенденцию к меньшему количеству подкожной жировой ткани, измеренной с помощью ультразвука, и увеличению висцеральной и предбрюшинной жировой ткани. Показатели жесткости артерий были ниже у подростков GUHS, и не сообщалось о различиях в артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. Таким образом, в этом исследовании авторы не обнаружили неблагоприятного влияния ВРТ на большинство кардиометаболических параметров в подростковом возрасте, в отличие от некоторых предыдущих исследований, посвященных в основном детскому возрасту. Выявленное увеличение висцеральной жировой ткани требует дальнейшего изучения. Louise Laub Asserhøj et al. (2024) в результате изучения артериального давления и липидного профиля (холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности и триглицеридов) у 606 датских детей в возрасте 7-10 лет, зачатых в результате FET, Fresh-ET или E3 также не обнаружили разницы. Следовательно, кардиометаболические исходы у детей, получавших ВРТ, в целом обнадеживают. Однако необходимы дальнейшие исследования с более длительным наблюдением.

В ряде исследований были обнаружены различия в функции щитовидной железы между потомством, зачатым с помощью ВРТ и без ВРТ, с преобладанием гипотиреоза [130]. Однако, исследование GUHS не подтвердило данные об изменении функции щитовидной железы у потомства, зачатого после применения ВРТ, и не было продемонстрировано никаких различий в группах FET и Fresh-ET. Кроме того, распространенность аутоиммунного тиреоидита не отличалась между когортами обоих возрастов. Не было различий в распространенности субклинического и явного гипо- и гипертиреоза между двумя группами [131-136].

Кроме того, повышенный интерес вызывает эндокринный и репродуктивный профили у мальчиков и молодых взрослых мужчин, родившихся после использования ИКСИ у их родителей. ИКСИ используется в клинической практике с 1992 года, первоначально только для лечения мужского фактора бесплодия. Поскольку он зарекомендовал себя как эффективный метод оплодотворения, минуя процесс естественного отбора сперматозоидов, в настоящее время ИКСИ часто используется в случаях легкого мужского бесплодия, необъяснимого бесплодия и неудач при оплодотворении. Доля процедур ВРТ, связанных с ИКСИ, возросла во всем мире с 47,6% в 2000 году до 66% в 2010 году и превышает 90% в некоторых странах. При таком возросшем использовании важно контролировать долгосрочное наблюдение и понимать любые потенциальные неблагоприятные последствия для потомства, зачатого с помощью ИКСИ [137-139], что сложнее сделать, поскольку до этого ИКСИ применялась редко. Например, в одном из последних крупномасштабных исследований GUHS (2022) только 12% исследованных подростков были зачаты с помощью ИКСИ. Несмотря на то, что рост и общее состояние здоровья детей, перенесших ИКСИ, подробно описаны в литературе [140], о функции гонад у мальчиков, перенесших ИКСИ, сообщается недостаточно. Ряд исследований показал более высокие показатели ВПР урогенитальной системы у детей,

родившихся после ИКСИ, по сравнению со спонтанно зачатыми контрольными группами [141]. Belva et al. (2019) оценили риск аномальных уровней ингибина В и ФСГ, учитывая, что они являются индикаторами нарушения сперматогенеза. Общеизвестно, что низкие уровни ингибина В и высокие уровни ФСГ связаны со сперматогенной недостаточностью [31, с. 163]. Авторы обнаружили тенденцию к тому, что молодые мужчины после ИКСИ были более подвержены риску высокого уровня ФСГ по сравнению с контрольной группой. Та же тенденция была обнаружена для низких уровней ингибина В. Belva et al. (2019) наблюдали снижение качества и количества спермы у молодых людей, зачатых с помощью процедуры ИКСИ, выполненной для лечения бесплодия по мужскому фактору [31, с. 163]. В недавнем исследовании Catford et al. (2022) изучили функцию яичек у молодых мужчин в возрасте 18-25 лет, родившихся в результате ЭКО и ИКСИ, и продемонстрировали в целом обнадеживающие результаты [142]. У мужчин, зачатых с помощью ЭКО/ИКСИ, концентрация сперматозоидов, общее количество сперматозоидов и общее количество подвижных сперматозоидов были такими же, как и у ЕЗ мужчин; тем не менее, были обнаружены различия в прогрессивной подвижности сперматозоидов, аномальной морфологии, концентрации гонадотропинов и тестостерона в сыворотке крови [143]. Мельбурнская группа изучив популяцию молодых мужчин, зачатых с помощью ИКСИ [142, с. 2908], сообщили о некоторых метаболических различиях у 121 мужчины в возрасте 18-24 лет, зачатых с помощью ИКСИ, по сравнению с 688 ЕЗ молодыми мужчинами, и 74 мужчинами, зачатыми с помощью ЭКО. Различия включали более высокое диастолическое артериальное давление в покое и оценку модели гомеостаза для показателей резистентности к инсулину, однако, метаболические параметры мужчин, рожденных от одноплодной беременности, полученной с помощью ИКСИ и ЭКО, были более сопоставимы. Учитывая эти тенденции, оправдано дальнейшее наблюдение за репродуктивными гормонами в больших группах молодых людей, родившихся после ИКСИ. Однако, возможность трансгенерационной передачи нарушенного сперматогенеза после ИКСИ требует дальнейшего изучения. Таким образом несмотря на то, что существующие данные предоставляют важные первые доказательства нарушения фертильности у потомства, эти результаты требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

Несмотря на эндокринную основу нескольких этиологий бесплодия у пар, проходящих лечение от бесплодия, данные о долгосрочных последствиях эндокринного здоровья у потомства остаются ограниченными.

### **1.6 Влияние преморбидного фона и возраста матерей на заболеваемость детей, родившихся в результате использования ВРТ [51, с. 347]**

Большинство исследований показывают слабую связь между ВРТ и детской заболеваемостью, указывая на возможность того, что реальной основной причиной заболеваемости у этих детей может быть не лечение ВРТ как таковое, а другие факторы, связанные с включением в программу лечения, то есть

снижение фертильности [6, с. 137; 61, с.158]. Kuiper et al. (2019) [144] сообщили, что дети субфертильных пар подвержены повышенному риску неблагоприятных перинатальных исходов и ВПР, по сравнению с ЕЗ детьми фертильных пар, даже если родители не получали лечения бесплодия. В исследовании Goisis et al. (2019), было выявлено, что ассоциации между возрастом или применением ВРТ и отрицательными исходами родов, рождением недоношенных детей, детей с низкой массой тела при рождении были статистически и по существу незначительными при сравнении акушерских исходов у детей, зачатых с помощью ВРТ, и ЕЗ детей от одной и той же матери [100, с.1225]. Они предположили, что другие ненаблюдаемые факторы, такие как исходное здоровье родителей, бесплодие, психологический стресс или генетические факторы, могут негативно повлиять на исход родов в большей степени, чем использование ВРТ или возраст матери как таковой. В обзоре Пицхелаури Е.Г. (2018) было отмечено, что по данным некоторых авторов, у детей, рожденных в результате ЭКО, повышается риск ВПР развития на 30-40%. При этом у детей, родившихся у родителей с бесплодием в анамнезе, но отказавшихся от процедуры ЭКО, эта цифра достигает 25 % [145]. Когда в исследовании случай-контроль в Израиле (2021), где были включены роды в период с ноября 2008 года по январь 2020 года, каждая беременность с помощью ЭКО была сопоставлена с естественной беременностью той же женщины (соотношение 1:1) и акушерские и перинатальные исходы сравнивали у детей, зачатых спонтанно и с помощью ВРТ от одной и той же матери в качестве контроля, результаты были схожими [45, с.940], что позволяет предположить, что исходы для здоровья могут быть преимущественно связаны со здоровьем родителей, а не обязательно с самой процедурой ВРТ [146]. Пациентки с субфертильностью могут быть старше или чаще иметь сопутствующие заболевания, такие как гипертония, диабет, заболевания щитовидной железы или СПКЯ, что, в свою очередь, может predispose женщину к неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам и иметь долгосрочные последствия для ребенка. Требуются дальнейшие исследования, чтобы всесторонне провести различие между ролью лечения с помощью ВРТ и родительскими факторами в иммунных показателях у потомства.

Важным вопросом, заслуживающим дальнейшего изучения, является тема растущего числа женщин и мужчин, приближающихся к родительству в более старшем возрасте, что за последние несколько десятилетий всё больше увеличивает показатели отсроченного деторождения [58, с. 15]. Возраст матери  $\geq 35$  лет повышает риск осложнений у беременных и новорожденных. Это также может увеличить риск хромосомных аномалий [147]. Более того, предыдущие исследования показали, что дети, рожденные от матерей старшего возраста, имеют повышенный риск рождения с неоптимальными характеристиками при рождении, т.е. малыми для гестационного возраста, преждевременно рожденными и с низкой массой тела при рождении, а также с ВПР, которые являются факторами риска будущей заболеваемости как в детстве, так и во взрослом возрасте [148-150]. Основываясь на увеличении частоты

преждевременных родов и других неблагоприятных неонатальных исходов, можно ожидать более высокий риск неблагоприятных отдаленных последствий [147, с. 183]. В исследовании Pettersson et al. (2020) пришли к выводу, что матери старшего возраста значительно чаще имеют диагнозы в пределах нескольких глав МКБ-10 по сравнению с более молодыми матерями [151], что, скорее всего, является дополнительным фактором риска как неонатальной, так и детской заболеваемости. Недавние исследования пришли к выводу, что одинокий статус беременных женщин является социально-демографическим фактором, тесно связанным со старшим возрастом матери. Одинокий статус матери также связан с неблагоприятными перинатальными исходами [152]. В перекрестном исследовании с использованием шведских регистров (2022) дети, рожденные от матерей-одиночек и матерей, использовавших ВРТ, имели более высокую заболеваемость и нуждались в большем количестве специализированной помощи, чем дети матерей, состоящих в браке/сожительстве и родивших от ЕЗ беременности. Авторы пришли к выводу, что факт использования ВРТ, незамужняя мать и более старший возраст матери ( $\geq 40$  лет) являются важными факторами риска, которые следует учитывать при оказании педиатрической помощи и при консультировании женщин, рассматривающих возможность лечения с помощью ВРТ [153]. Возраст отца также может играть роль, которую иногда трудно отделить от влияния возраста матери, поскольку пары, как правило, коррелируют по возрасту. Например, Международный консорциум по детской лейкемии определил повышенный риск острого лимфобластного лейкоза, связанный с пожилым отцовским возрастом. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что возраст отца и отцовские факторы риска в целом могут иметь важное значение для оценки [147, с. 183].

Многие эндокринные расстройства, вызванные различными генетическими и приобретенными состояниями, могут привести к женскому бесплодию. Например, СПКЯ у матери (самостоятельно или вследствие других сопутствующих заболеваний, таких как ожирение или метаболический статус) может негативно влиять на здоровье потомства, включая ожирение, ранние маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний, централизованное распределение жира, а также резистентность к инсулину во взрослом возрасте [154]. В исследовании Upstate KIDS было обнаружено, что воздействие высоких уровней андрогенов в утробе матери при наличии СПКЯ в анамнезе может увеличить риск ожирения и задержки развития ребенка, особенно девочек [155]. Этот вывод был подтвержден другим крупным исследованием в Европе с использованием данных, обнаруживших связь между СПКЯ у матери и/или повышенным уровнем тестостерона у плода и повышенным риском аутизма, СДВГ и первазивных нарушений развития [156]. Другое ретроспективное когортное исследование 3417 женщин позволяет предположить, что пренатальное воздействие высокого уровня эстрогена может predisполагать потомство к нарушению липидного обмена в дальнейшей жизни [157].

Общеизвестно, что мужское и женское ожирение увеличивает риск бесплодия. У женщин ожирение связано с ановуляцией, невынашиванием

беременности и более длительным периодом наступления беременности. В первую очередь предполагается, что влияние ожирения связано с гормональными нарушениями, поскольку жировая ткань является активным метаболическим и эндокринным органом. У мужчин наблюдается увеличение фрагментации ДНК и эпигенетических эффектов, которые активно изучаются в настоящее время [147, с. 183].

В совокупности имеющиеся данные свидетельствуют о том, что явный гипотиреоз положительно связан с бесплодием, в то время как субклинический гипотиреоз — нет, однако существует много споров о соответствующих пороговых значениях для их дифференциации. Если явный гипотиреоз матери остается не выявленным или неадекватно леченным, то он приводит к когнитивным нарушениям у потомства, даже при отсутствии неонатального гипотиреоза [58, с. 15]. Субклинический гипотиреоз, который определяется как высокий уровень ТТГ с Т4 в пределах нормального диапазона для гестационного возраста, связан со снижением IQ у детей. Однако, нет подтверждений того, что совместное воздействие гипотиреоза, бесплодия и факта применения ВРТ могут иметь последствия для здоровья потомства [147, с. 183].

### **1.7 Резюме**

Подводя итоги обзора литературы по данной тематике, мы хотим подчеркнуть противоречивость данных, необходимость дальнейшего изучения роли потенциальных искажающих факторов при оценке краткосрочных и долгосрочных эффектов ВРТ для потомства и возможности передачи этих эффектов следующему поколению. Применение ВРТ является важным фактором риска, который следует учитывать при оказании педиатрической помощи и при консультировании женщин, рассматривающих возможность лечения ВРТ. В связи с растущей в последние годы потребностью в использовании ВРТ значительное внимание необходимо уделить предположению некоторых потенциальных предикторов заболеваний детей, зачатых с помощью ВРТ, что в дальнейшем поможет разработать общие принципы их ведения с целью ранней диагностики и своевременной терапии. Крайне важно, чтобы мы могли предоставить будущим родителям достоверную информацию о возможных последствиях для здоровья и траектории развития здоровья их будущих детей во взрослой жизни с четким алгоритмом их ведения.

Таким образом, потенциальные риски для здоровья детей, связанные с использованием ВРТ, имеют большое значение для общественного здравоохранения и требуют дальнейшего изучения с последующей разработкой общих принципов их ведения.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

Предмет исследования:

Состояние здоровья детей, родившихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Объекты исследования:

1. Истории болезней матерей, прошедших успешную программу ВРТ с использованием размороженных и свежих эмбрионов;
2. Анамнез матерей детей, зачатых естественным путем;
3. Дети, родившиеся в результате применения ВРТ;
4. Дети, родившиеся от спонтанной беременности.

Организация исследования:

Исследование было проведено в рамках научного проекта ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате ВРТ, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей». Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov - Identifier: NCT06094998.

Клиническая база исследования: Исследование проводилось на базе следующих клиник, локализующихся в г. Алматы:

- АО НЦПиДХ
- Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
- Институт Репродуктивной Медицины
- Клиника репродукции человека "ECOMED"

Дизайн исследования:

В соответствии с поставленными задачами данное исследование является одномоментным наблюдательным контролируемым исследованием с подбором участников по принципу «случай - контроль».

Необходимое число исследуемых для проведения сравнения содержания лимфоцитов в периферической крови у детей, в зависимости от способа зачатия, было определено по формуле Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 90% и уровне значимости 0,01):

$$n = \frac{16}{\delta/\sigma},$$

где  $n$  - минимальное число исследуемых,  $\delta$  - минимальная клинически значимая разность показателей (измеряется в тех же единицах, что и сами показатели, и соответствует разности средних в сравниваемых группах),  $\sigma$  - стандартное отклонение для сравниваемых показателей (определяется по данным пилотного исследования) [158].

Подставляя в формулу значение минимальной клинически значимой разности содержания анализируемых лабораторных показателей, определенной по данным пилотного исследования с участием 20 детей, равной 5, значение стандартного отклонения, равного 11,5, был рассчитан минимальный объем

каждой из сравниваемых совокупностей. Он составил 112 пациентов.

Для получения статистически обоснованных и клинически значимых выводов, объем исследования «случай — контроль» составил 2 группы детей:

- Основная группа - 120 детей, родившихся после использования ВРТ;
- Контрольная группа - 132 ребенка, родившихся от спонтанной беременности.

Таким образом, объем выборки, используемый в нашем исследовании, может считаться достаточным для получения статистически значимых выводов при сравнении частот.

## 2.2 Этапы проведения исследования

Исследование охватывало период с 2022 по 2024 годы. Данные о каждом ребенке собирались в 2 этапа:

1. путем заполнения индивидуальных регистрационных карт для сбора гинекологического, акушерского и репродуктологического анамнеза матерей основной и контрольной групп с использованием медицинских карт в группе ВРТ и сбора анамнеза в контрольной группе;

2. путем заполнения индивидуальных регистрационных карт для сбора анамнестических данных детей с проведением клинического и лабораторного обследования обеих групп на базе НЦПидХ.

Исследование проводилось, согласно алгоритму, представленному в таблице 1.

Таблица 1 – Общая схема проведения исследования

| №  | Задача исследования                                                                                                                                                                    | Метод исследования                                                                                                                                                                                              | Объем исследования                                                                                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 2                                                                                                                                                                                      | 3                                                                                                                                                                                                               | 4                                                                                                                                                                   |
| 1. | Изучить перинатальные исходы и антропометрические характеристики детей до 5 лет, родившихся после различных программ ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми с учетом материнских факторов риска. | Клиническое обследование детей до 5 лет, рожденных с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно: проведение антропометрических измерений, сбор анамнестических данных о перинатальных исходах детей. | 1. Основная группа: 120 детей до 5 лет, родившихся после успешных программ ВРТ с использованием криоконсервированных и свежих эмбрионов в период с 2018 по 2023 гг. |
| 2. | Изучить частоту распространенности ВПР, особенности психомоторного и когнитивного развития детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми.                                      | Сравнительная оценка частоты распространенности ВПР и патологии нервной системы с помощью ретроспективного анализа анамнестических данных, а также объективный осмотр детей.                                    | 2. Контрольная группа: 132 ЕЗ ребенка до 5 лет.<br>3. 120 медицинских карт женщин,                                                                                  |

## Продолжение таблицы 1

| 1  | 2                                                                                                                                                                                                       | 3                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4                                                                                                                                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. | Исследовать иммунный статус детей, рожденных в результате использования различных методов оплодотворения ооцитов в программах ЭКО (классическое ЭКО или ИКСИ/FET или Fresh-ET) в сравнении с ЕЗ детьми. | Сравнительный анализ 2 групп детей, которым были проведены консультация педиатра со сбором анамнеза, ОАК и исследование иммунологических параметров (клеточное звено CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, CD3 HLA DR+, CD HLA-DR; гуморальное звено - IgM, IgA, IgG). | прошедших успешную программу ВРТ на базе клиники Persona, ИРМ и ЭКОМЕД в период с 2017 по 2022 гг.<br><br>4. Сбор анамнеза 132 матерей ЕЗ детей. |
| 4. | Изучить влияние ВРТ на эндокринный статус детей, зачатых с помощью ВРТ в сравнении с детьми, рожденными естественным путем.                                                                             | Клиническое обследование и сравнительный анализ 2 групп детей, с проведением консультации детского эндокринолога и исследования эндокринного статуса (уровень ТТГ, свободного Т4, свободного Т3, инсулина, ИФР-1, СТГ, глюкозы, калия и натрия).                        |                                                                                                                                                  |

### 2.3 Методы исследования

#### 2.3.1 Аналитический обзор научно-методической литературы

Были изучены источники отечественной и зарубежной научной литературы, связанные с темой диссертационного исследования. Для этого были использованы онлайн-базы данных Medline, PubMed, Wiley и Springer. В данном обзоре были охвачены публикации, опубликованные в течение последних 7 лет.

#### 2.3.2 Ретроспективный анализ медицинских карт женщин, прошедших успешную программу ВРТ

С целью определения потенциальных факторов, влияющих на развитие детей, рожденных с помощью ВРТ, и их состояние здоровья, а также для изучения общей заболеваемости и её структуры на базе клиники Persona, ИРМ и ЭКОМЕД были отобраны и извлечены 120 историй болезни женщин, прошедших программу ВРТ. Критериями для включения являлись успешная программа ВРТ после ЭКО и ИКСИ, а также FET и Fresh-ET с наступлением одноплодной или многоплодной беременности и рождением ребенка в период с 2017 по 2022 гг. Критериями для исключения являлись внутриматочная инсеминация с использованием спермы либо партнера женщины, либо донора спермы, а также программы с донорскими гаметам и сурrogатным материнством. Для достижения цели исследования были разработаны и утверждены индивидуальные регистрационные карты для сбора гинекологического, акушерского и репродуктологического анамнеза матерей

основной и контрольной групп с переводом в Google Forms и созданием ссылки на электронный вариант анкеты (приложение А).

### 2.3.3 Клиническое обследование детей до 5 лет, зачатых с помощью ВРТ и спонтанно

С целью изучения состояния соматического здоровья, иммунной и эндокринной системы детей, рожденных с помощью ВРТ, было проведено клиническое обследование 120 детей до 5 лет, рожденных в результате применения репродуктивных технологий. Группу контроля составили 132 ребенка с идентичными основной группе возрастом, рожденных от спонтанно наступившей беременности, со сбором соматического, гинекологического и акушерского анамнеза их матерей.

Для достижения цели исследования были разработаны и утверждены:

- индивидуальные регистрационные карты по педиатрическим вопросам (приложение Б) с переводом в Google Forms и созданием ссылки на электронный вариант анкеты.

Все разработанные регистрационные карты прошли согласование на ЛЭК АО «НЦПидХ» и КМУ ВШОЗ, утверждены на Ученом Совете, получены свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (приложение В) и внедрены в практику клиник PERSONA, IPM и НЦПидХ. (приложение Г).

При обследовании детей учитывались возраст, пол, антропометрические данные ребенка при рождении и на момент осмотра, оценка по шкале Апгар, длительность выхаживания, информация о проблемах со здоровьем при рождении, сопутствующая патология, характер вскармливания, психомоторное развитие ребенка, наличие ВПР, иммунной и эндокринной патологии.

Далее данные были извлечены и перенесены из GOOGLE.FORMS в excel с последующей обработкой в IBM SPSS Statistic 26.

### 2.3.4 Лабораторные методы исследования

Исследование данных иммунного и эндокринного статуса было проведено на базе АО «НЦПидХ», где имеется возможность амбулаторного приема и осмотра специалистами разных педиатрических профилей в условиях консультативно-диагностического отделения. В АО «НЦПидХ» есть мощная клинико-диагностическая лаборатория, оснащенная различными биохимическими и гематологическими анализаторами, спектрофотометрами, проточным цитофлуориметром. Забор периферической крови выполнялся медицинскими сестрами, проведение анализов лаборантами в клинических лабораториях НЦПидХ. Таким образом, исследование было выполнено, благодаря оснащению современным оборудованием и аппаратурой для проведения клинико-лабораторных методов по профилю. Заявленное оборудование для проведения исследований прошло технический осмотр с калибровкой и применением стандартизированных протоколов по методикам исследования.

Всем участникам исследования (120 детям после ВРТ и 132 детям из контрольной группы, зачатым спонтанно) после подписания информированного согласия родителями, прошедшего экспертизу Локального этического комитета АО «НЦПидХ» с утверждением на Ученом Совете (протокол № 2 от 13 апреля 2022 г.), были проведены следующие исследования:

1. Общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя, лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, нейтрофилов и скорости оседания эритроцитов.

2. Оценка иммунологического статуса: методом проточной цитофлуориметрии анализировались параметры клеточного звена иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, CD3 HLA DR+, HLA-DR) и гуморального звена (уровни IgM, IgA, IgG).

3. Оценка эндокринного статуса: уровень ТТГ, свободного Т4, свободного Т3, инсулина, ИФР-1 и СТГ определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа; уровень глюкозы — ферментативным методом; уровень калия и натрия — ион-селективным методом.

## **2.4 Техническая часть**

2.4.1 Антропометрические исследования включали в себя измерение веса, роста, ОГ и ОГК на момент осмотра. Антропометрические измерения проводились в соответствии с руководствами ВОЗ по стандартам роста детей The WHO Child Growth Standards [159]. Для детей до 1 года использовались электронные детские весы с чашечкой с точностью до 10 граммов и горизонтальный ростомер (инфантометр). Измерение роста проводилось в положении лежа с выпрямлением ног в коленных суставах. Для детей старше 1 года использовались электронные напольные весы с точностью до 50 граммов и вертикальный ростомер (стадиометр). Положение ребенка при измерении роста регламентировалось: пятки, ягодицы, лопатки и затылок касались вертикальной стойки; линия Франкфурта (наружный край глазницы — козелок уха) располагалась горизонтально. Все измерения проводились утром, по возможности натощак, для минимизации физиологических колебаний показателей.

Для оценки соотношения веса, роста, ОГ и ОГК к возрасту детей, в зависимости от пола, также использовались The WHO Child Growth Standards [159]. Ретроспективные антропометрические данные, характеризующие показатели при рождении (вес, длина тела, ОГ и ОГК), были получены из медицинской документации (историй развития новорожденного) и относятся к первым суткам жизни детей.

2.4.2 Общий клинический анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы выполнялся на гематологическом анализаторе «Sysmex XN-550» (Sysmex Corporation, Япония) в соответствии с инструкцией производителя. Забор венозной крови проводился утром натощак (с 8:00 до 9:00) в вакутейнеры с КЗЭДТА. Для обеспечения качества результатов проводился ежедневный

внутрилабораторный контроль с использованием контрольных материалов «е-CHECK» (Sysmex) и участие в программе внешней оценки качества ФСВОК (Россия).»

2.4.3 Дополнительно исследовались параметры клеточного иммунитета методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе BD FACSLyric (США) с использованием программного обеспечения BD FACSuite Clinical v1.5. Использовались наборы моноклональных антител BD Multitest 6-Color TBNK (CD3, CD16+56, CD45, CD4, CD19, CD8) и антител к HLA-DR (Becton Dickinson, США) в соответствии с инструкцией производителя [DOI: xxxxxx]. Пробоподготовка включала лизис эритроцитов с использованием BD FACSTM Lysing Solution и отмывание клеток в растворе BD CellWash.»

2.4.4 Исследование эндокринного статуса - определение уровня натрия, калия и глюкозы, ТТГ, свободного Т3, свободного Т4, ИФР-1 и СТГ проводилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе «Architect i4000SR» (Abbott Laboratories, США). Уровень глюкозы определялся ферментативным методом, электролитов (калий, натрий) — ион-селективным методом. Все исследования выполнялись с соблюдением правил биобезопасности и при ежедневном контроле качества с использованием калибраторов и контрольных сывороток производителя.

## **2.5 Статистический анализ**

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation).

Проверку нормальности распределения выборки осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В связи с отклонением от нормального распределения для проведения статистической обработки использовались методы непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя определение медианы и верхнего и нижнего квартилей - Me [Q1; Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в

каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия по следующей формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (1)$$

где  $n_1$  - количество элементов в первой выборке,  $n_2$  - количество элементов во второй выборке,  $n_x$  - количество элементов в большей выборке,  $T_x$  - сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия  $\chi^2$  по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (2)$$

где  $i$  - номер строки (от 1 до  $r$ ),  $j$  - номер столбца (от 1 до  $c$ )  $O_{ij}$  - фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$ ,  $E_{ij}$  - ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ .

Значение критерия  $\chi^2$  сравнивалось с критическими значениями для  $(r - 1) \times (c - 1)$  числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия  $\chi^2$  превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!} \quad (3)$$

где A, B, C, D - фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности, N - общее число исследуемых, ! - факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 - об их наличии.

В связи с тем, что наше исследование было организовано по принципу «случай-контроль», в качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C} \quad (4)$$

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% ДИ по следующим формулам:

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В случае, если частота встречаемости признака в одной из групп была равна 0, при расчёте OR использовалась поправка Холдейн-Энскомб. Расчет производили с помощью онлайн-калькулятора: [https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php). Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014).

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (5)$$

$$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

где  $p$  - вероятность возникновения изучаемого исхода,  $x_1 \dots x_n$  - значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале,  $a_1 \dots a_n$  - коэффициенты регрессии.

Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия  $\chi^2$ .

Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в нашем исследовании служил показатель Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости. В случае оценки результатов анализов в соответствии с референсными значениями лабораторий была проведена порядковая логистическая регрессия. Мы рассчитывали оценки положения для каждого предиктора с целью определения направления и статистической значимости влияния на порядковую переменную при условии коррекции на влияние конфаундеров. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## **2.6 Этические вопросы**

Перед началом исследования были разработаны и утверждены индивидуальные регистрационные карты с переводом в Google Forms и формы информированных согласий, которые прошли экспертизу ЛЭК АО «НЦПиДХ» и утверждение на Ученом Совете.

Все объекты исследования были проинформированы о целях и методах исследования в полном объеме. Забор периферической крови и другого биоматериала проводился с их информированного согласия. Анонимность и конфиденциальность гарантированы. Анонимные данные надежно хранятся на защищенном паролем ПК PI в НЦПиДХ в зашифрованном файле.

## **2.7 Хранение данных и конфиденциальность**

Индивидуальные регистрационные карты были кодированы. Кодировка карт проводилась по специально разработанному коду для каждой истории болезни. При составлении кодировки группе матерей и детей основной группы был присвоен номер 1. Учитывая наличие 120 детей в основной группе, далее после точки код включал в себя последовательное обозначение номера регистрационной карты, начиная с 1.1 до 1.120. Контрольная группа составила

132 ребенка, рожденных от спонтанно наступившей беременности, и была обозначена 0 с указанием после точки очередности регистрационной карты ребенка - от 0.1 до 0.132. Карты детей и матерей были взаимосвязаны.

Когда исследование было завершено, а данные были проанализированы, регистрационные карты были отправлены в архив НЦПиДХ для хранения в течение не менее 5 лет. Фамилии и имена пациентов не были упомянуты ни в одной публикации или отчете. Лица, получившие доступ к информации, полученной в процессе исследовательского проекта, обязуются сохранять конфиденциальность и не предпринимать несанкционированных действий для копирования или распространения.

Свободный доступ к данным предотвращен. Полученные данные в течение исследования хранились в АО «НЦПиДХ» с обеспечением конфиденциальности данных на персональном компьютере главного исследователя, доступ к которому имели исключительно сотрудники рабочей группы научно-технического проекта ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» (Программно-целевое финансирование Министерства Здравоохранения Республики Казахстан); никакие из компьютерных файлов не содержали персональную идентификационную информацию. Данные использовались исключительно в целях реализации научного проекта.

### 3 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было обследовано 252 ребенка. В основную группу вошло 120 детей, рожденных с помощью ВРТ, в контрольную - 132 ребенка, зачатых естественным путем. В исследовании основное распределение по методам ВРТ было проведено с выделением двух направлений: ЭКО и ИКСИ, а также Fresh-ET и FET. ЭКО и ИКСИ являются ключевыми методами оплодотворения *in vitro*, отличающимися техникой введения сперматозоида в яйцеклетку и потенциальным влиянием на исходы беременности. Аналогично, Fresh-ET и FET представляют разные подходы переноса эмбрионов, где условия имплантации и гормональная подготовка матери имеют клиническое значение.

В основной группе преобладали дети, зачатые с использованием метода ИКСИ (60,8%) по сравнению с классическим ЭКО (39,2%). Такое распределение согласуется с глобальной практикой, где ИКСИ стало ведущим методом не только при мужском факторе бесплодия, но и в качестве рутинной стратегии для снижения риска неудачи оплодотворения.

Большинство детей родилось после переноса криоконсервированных эмбрионов (FET – 75,8%), тогда как доля Fresh-ET составила 24,2%. Приоритет криопереносов отражает современные тенденции, так как FET снижает риски синдрома гиперстимуляции яичников, обеспечивает более физиологичные условия имплантации и ассоциируется с лучшими перинатальными исходами.

Таким образом, представленное распределение по методам ВРТ в исследовании демонстрирует не только специфику выборки, но и отражает актуальные мировые тенденции в применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Рисунок 1 иллюстрирует распределение детей по возрасту в исследуемых группах.

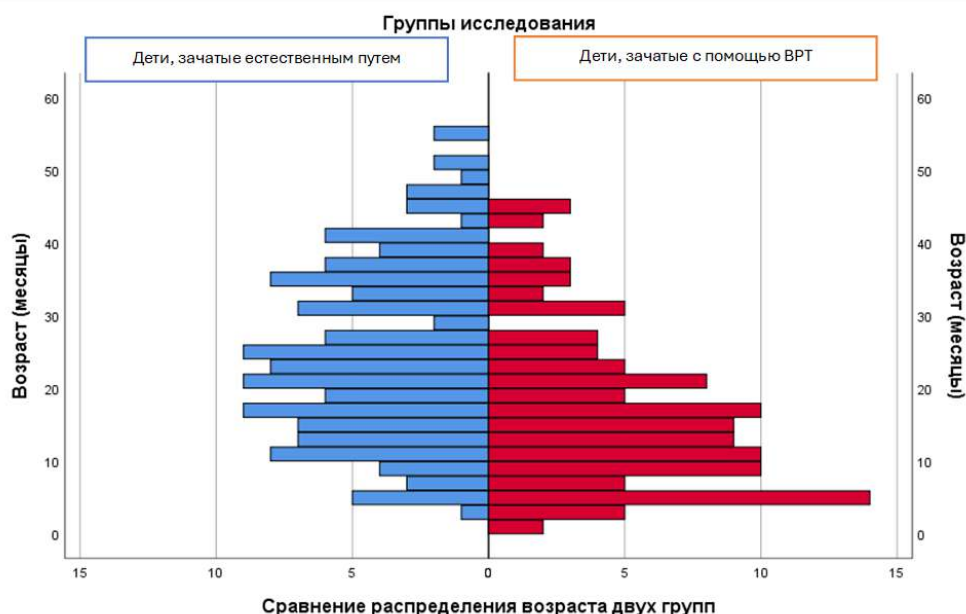


Рисунок 1 – Распределение групп исследования по возрасту

Медианы возраста ЕЗ детей были статистически значимо выше в сравнении с основной группой (23 и 14,50 месяцев соответственно,  $p<0,001$ ). На рисунке 1 представлено распределение детей по возрасту в зависимости от группы исследования:

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что группы были сопоставимы по полу: в основной группе 56,7 % выборки составили мальчики и 43,3% девочки, а в контрольной группе 56,8% и 43,2%, соответственно. Различия были статистически незначимы ( $p=0,981$ ).

Таблица 2 – Распределение групп исследования по полу

| Пол                                                                  | Группы исследования |       |            |       | p     |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|------------|-------|-------|
|                                                                      | BPT (n=120)         |       | ЕЗ (n=132) |       |       |
|                                                                      | Абс.                | %     | Абс.       | %     |       |
| женский                                                              | 52                  | 43,3% | 57         | 43,2% | 0,981 |
| мужской                                                              | 68                  | 56,7% | 75         | 56,8% |       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                     |       |            |       |       |

### 3.1 Общие антропометрические данные детей, рожденных с помощью ВРТ в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно [59, с. 7]

Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что показатели веса, роста, ОГ и ОГК при рождении, а также на момент осмотра у ЕЗ детей были статистически значимо выше, чем у детей, рожденных с помощью ВРТ ( $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,022$  и  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,015$ ,  $p<0,001$ , соответственно). Медианы веса и роста при рождении детей, рожденных с помощью ВРТ, были статистически значимо ниже, чем среди ЕЗ детей, однако находились в пределах нормы (медианы веса при рождении составляли 3160 и 3453 г, медианы роста 51 и 53, соответственно). Гестационный возраст ЕЗ детей был выше, чем у детей, родившихся в результате применения ВРТ (медианы составили 39 и 38 недель, соответственно).

Таблица 3 – Сравнение антропометрических показателей в группах исследования

| Антропометрические<br>характеристики | Группы исследования    |                |                         |                | p       |
|--------------------------------------|------------------------|----------------|-------------------------|----------------|---------|
|                                      | BPT (n=120)            |                | E3 (n=132)              |                |         |
|                                      | Me [IQR]               | min-max        | Me [IQR]                | min-max        |         |
| 1                                    | 2                      | 3              | 4                       | 5              | 6       |
| Вес при рождении<br>(граммы)         | 3160 [2695-<br>3600]   | 990-4380       | 3453 [3140-<br>3690]    | 1340-<br>4700  | <0,001* |
| Гестационный возраст                 | 38 [36,3-39]           | 27-42          | 39 [38-40]              | 32-42          | 0,001*  |
| Вес на момент осмотра<br>(граммы)    | 10600 [8500-<br>12500] | 3000-<br>21000 | 11450 [10000-<br>14000] | 4400-<br>20000 | <0,001* |

Продолжение таблицы 3

| 1                                                                                             | 2            | 3       | 4            | 5      | 6       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|--------------|--------|---------|
| Рост при рождении (см)                                                                        | 51 [46,5-54] | 35-58   | 53 [51-54]   | 38-60  | 0,002*  |
| Рост на момент осмотра (см)                                                                   | 79 [73-87]   | 51-107  | 87 [78-95]   | 60-108 | <0,001* |
| ОГ при рождении (см)                                                                          | 35 [26-39]   | 33-36   | 36 [35-37]   | 26-39  | 0,008*  |
| ОГК на момент осмотра (см)                                                                    | 47 [44-49]   | 32-58,5 | 48 [46-49,5] | 31-57  | 0,015*  |
| ОГК при рождении (см)                                                                         | 33 [30-36]   | 22-39   | 35 [33-36]   | 25-51  | 0,022*  |
| ОГК на момент осмотра (см)                                                                    | 47 [44-50]   | 32-60   | 49 [47-51]   | 39-70  | 0,001*  |
| <i>Примечание: * - различия показателей статистически значимы (<math>p &lt; 0,05</math>).</i> |              |         |              |        |         |

Аналогично были оценены антропометрические характеристики детей, зачатых с помощью различных методов ВРТ. При сравнении возраста и антропометрических параметров детей, рожденных с помощью различных методов ВРТ (ИКСИ или классическое ЭКО), статистически значимых различий выявлено не было (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение антропометрических показателей в зависимости от метода ВРТ (стандартное ЭКО или ИКСИ)

| Антропометрические характеристики                                                             | Группы исследования    |            |                    |            | p     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|--------------------|------------|-------|
|                                                                                               | Стандартное ЭКО (n=47) |            | ИКСИ (n=73)        |            | -     |
|                                                                                               | Me [IQR]               | min-max    | Me [IQR]           | min-max    | -     |
| Вес при рождении (граммы)                                                                     | 3000 [2635-3502]       | 1930-4200  | 3300 [2765-3700]   | 990-4380   | 0,166 |
| Гестационный возраст                                                                          | 38 [36-38,55]          | 34-41      | 38 [37-39]         | 27-42      | 0,332 |
| Вес на момент осмотра (граммы)                                                                | 10750 [8465-13400]     | 4750-21000 | 10500 [8600-12000] | 3000-17040 | 0,388 |
| Рост при рождении (см)                                                                        | 51 [46-53]             | 41-56      | 52 [49-54]         | 35-58      | 0,079 |
| ОГ при рождении (см)                                                                          | 35 [33-36]             | 30-39      | 34,5 [32,5-36]     | 26-38      | 0,762 |
| ОГ на момент осмотра (см)                                                                     | 47 [44-49,75]          | 37-53      | 47 [44-49]         | 32-58,5    | 0,311 |
| ОГК при рождении (см)                                                                         | 33 [30-36]             | 26-39      | 33 [30,5-36]       | 22-37      | 0,849 |
| ОГК на момент осмотра (см)                                                                    | 47,5 [43-51,5]         | 39-60      | 47 [45-49]         | 32-57      | 0,849 |
| <i>Примечание: * - различия показателей статистически значимы (<math>p &lt; 0,05</math>).</i> |                        |            |                    |            |       |

В таблице 5 приведены результаты сравнения антропометрических параметров детей, рожденных после FET или Fresh-ET, согласно которым показатели веса, роста, ОГ и ОГК на момент осмотра у детей, рожденных после

FET были статистически значимо выше, чем у детей после Fresh-ET ( $p=0,029$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,043$ , соответственно).

Таблица 5 – Сравнение антропометрических показателей детей, зачатых после FET или Fresh-ET

| Антропометрические характеристики                                    | Группы исследования |            |                    |            | p       |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|--------------------|------------|---------|
|                                                                      | Fresh-ET (n=29)     |            | FET (n=91)         |            |         |
|                                                                      | Me [IQR]            | min-max    | Me [IQR]           | min-max    |         |
| Вес при рождении (граммы)                                            | 2940 [2730-3385]    | 2035-3950  | 3310 [2695-3665]   | 990-4380   | 0,226   |
| Гестационный возраст                                                 | 38 [36-39]          | 28-41      | 38 [36,65-39]      | 27-42      | 0,611   |
| Вес на момент осмотра (граммы)                                       | 9800 [7100-11000]   | 4000-14000 | 10800 [8850-12850] | 3000-21000 | 0,029*  |
| Рост при рождении (см)                                               | 51 [46-53]          | 45-56      | 52 [48,5-54]       | 35-58      | 0,241   |
| Рост на момент осмотра (см)                                          | 74 [63-79]          | 54-91      | 81 [75-89]         | 51-107     | <0,001* |
| ОГ при рождении (см)                                                 | 35 [34-36]          | 32-37      | 34 [32-36]         | 26-39      | 0,135   |
| ОГ на момент осмотра (см)                                            | 44 [42-47]          | 32-50      | 47 [44-49]         | 36-58,5    | 0,002*  |
| ОГК (см)                                                             | 34 [33-36]          | 31-38      | 33 [29,5-35,5]     | 22-39      | 0,106   |
| ОГК на момент осмотра (см)                                           | 45 [42-48,5]        | 34-53      | 48 [45-50]         | 32-60      | 0,043*  |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                     |            |                    |            |         |

Согласно полученным данным, показатели веса, роста, ОГ и ОГК на момент осмотра у детей, рожденных после FET были статистически значимо выше, чем у детей после Fresh-ET ( $p=0,029$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,043$ , соответственно).

При оценке антропометрических данных детей необходимо учитывать возраст - медианы возраста ЕЗ детей были статистически значимо выше в сравнении с основной группой (23 и 14,50 месяцев соответственно). В связи с чем была проведена стандартизация путем оценки соотношения весоростовых показателей в соответствии с возрастом и полом ребенка.

### 3.2 Оценка антропометрических данных детей, рожденных с помощью ВРТ в сравнении с ЕЗ детьми, в соответствии со стандартами ВОЗ [59, с. 7]

Для проведения оценки антропометрических показателей детей, полученных на момент осмотра, проводилась в соответствии со стандартами ВОЗ на основе центильных таблиц по возрастно-половому принципу [159]. При оценке соотношения веса на момент осмотра к возрасту ребенка в зависимости от способа зачатия, были получены следующие данные (таблица 6).

Таблица 6 – Оценка массы тела к возрасту в исследуемых группах

| Группы исследования                                                      | Группы веса к возрасту      |                   |                  | p     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|-------|
|                                                                          | От 3-го до 97-го процентиля | >97-го процентиля | <3-го процентиля |       |
| ВРТ (n=120)                                                              | 87,5% (105)                 | 8,3% (10)         | 4,2% (5)         | 0,467 |
| ЕЗ (n=132)                                                               | 90,9% (120)                 | 4,5% (6)          | 4,5% (6)         |       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). |                             |                   |                  |       |

При оценке роста на момент осмотра к возрасту ребенка в зависимости от способа зачатия, не было получено статистически значимых данных (таблица 7).

Таблица 7 – Оценка роста тела к возрасту в исследуемых группах

| Группы исследования                                                  | Группы роста к возрасту     |                   |                  | p     |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|-------|
|                                                                      | От 3-го до 97-го процентиля | >97-го процентиля | <3-го процентиля |       |
| ВРТ (n=120)                                                          | 87,9% (116)                 | 6,8% (9)          | 5,3% (7)         | 0,327 |
| ЕЗ (n=132)                                                           | 85% (102)                   | 11,7% (14)        | 3,3% (4)         |       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                             |                   |                  |       |

При оценке веса ребенка к росту на момент осмотра в зависимости от способа зачатия, не было получено статистически значимых данных (таблица 8).

Таким образом, при оценке антропометрических показателей, полученных, в соответствии со стандартами ВОЗ в зависимости от того были дети зачаты естественным путем или с использованием ВРТ, статистически значимых различий получено не было.

Таблица 8 – Оценка веса к росту в исследуемых группах

| Группы исследования                                                    | Группы соотношения веса к росту |                   |                  | p     |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|------------------|-------|
|                                                                        | От 3-го до 97-го процентиля     | >97-го процентиля | <3-го процентиля |       |
| ВРТ (n=120)                                                            | 88,6% (117)                     | 6,1% (8)          | 5,3% (7)         | 0,493 |
| ЕЗ (n=132)                                                             | 85% (102)                       | 5,8% (7)          | 9,2% (11)        |       |
| * Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                                 |                   |                  |       |

Оценка антропометрических данных в соответствии со стандартами ВОЗ детей, зачатых после FET или Fresh-ET [59, с. 7]

При оценке веса при осмотре к возрасту детей, зачатых после FET или Fresh-ET, были получены следующие данные (таблица 9).

Таблица 9 – Оценка веса к возрасту у детей, зачатых после FET или Fresh-ET

| Группы исследования                                                   | Группы веса к возрасту      |                   |                  | p     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|-------|
|                                                                       | От 3-го до 97-го процентиля | >97-го процентиля | <3-го процентиля |       |
| Fresh-ET (n=29)                                                       | 86,2% (25)                  | 13,8% (4)         | 0% (0)           | 0,265 |
| FET (n=91)                                                            | 87,9% (0)                   | 6,6% (6)          | 5,5% (5)         |       |
| * Примечание: *- различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                             |                   |                  |       |

При оценке данных веса к росту при осмотре детей, зачатых после FET или Fresh-ET, были получены следующие данные (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты сравнения групп детей, зачатых после FET или Fresh-ET, по весоростовым показателям (абс. (%))

| Группы исследования                                                   | Оценка веса к росту         |                   |                  | p     |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|-------|
|                                                                       | От 3-го до 97-го процентиля | >97-го процентиля | <3-го процентиля |       |
| Fresh-ET (n=29)                                                       | 82,8% (24)                  | 13,8% (4)         | 3,4% (1)         | 0,075 |
| FET (n=91)                                                            | 85,7% (78)                  | 3,3% (3)          | 11% (10)         |       |
| * Примечание: *- различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                             |                   |                  |       |

При оценке роста к возрасту при осмотре детей, зачатых после FET или Fresh-ET, были получены следующие данные (таблица 11).

Таблица 11 – Оценка веса к возрасту у детей, зачатых после FET или Fresh-ET

| Группы исследования                                                  | Группы роста к возрасту     |                   |                  | p     |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|-------|
|                                                                      | От 3-го до 97-го процентиля | >97-го процентиля | <3-го процентиля |       |
| Fresh-ET (n=29)                                                      | 79,3% (23)                  | 13,8% (4)         | 6,9% (2)         | 0,330 |
| FET (n=91)                                                           | 86,8% (79)                  | 11% (10)          | 2,2% (2)         |       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                             |                   |                  |       |

Таким образом, при сравнении антропометрических показателей на момент осмотра в соответствии со стандартами ВОЗ в зависимости от того были дети зачаты после FET или Fresh-ET статистически значимых различий получено не было.

### 3.3 Оценка групп веса при рождении детей, рожденных с помощью ВРТ в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно [59, с. 7]

Нами были проанализированы группы веса при рождении, согласно классификации ВОЗ [160]:

- Нормальный вес 2500-3999 г
- Высокая масса тела >4000 г
- Низкий вес при рождении <2500 г = 1500-2499 г
- Очень низкая масса тела при рождении <1500 = 1000-1499 г
- Экстремально низкая масса тела <1000 г

При сравнении частоты встречаемости различных групп веса при рождении в зависимости от группы исследования были получены статистически значимые различия (таблица 12). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой низкого веса при рождении (<2500 г = 1500-2499 г) среди детей, рожденных с помощью ВРТ ( $p=0,004$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ( $V = 0,232$ ).

Таблица 12 – Распределение групп по весу при рождении

| Группы исследования                                                 | Группы по весу при рождении |            |            |            |          | p                     |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|------------|------------|----------|-----------------------|
|                                                                     | 2500-3999г                  | >4000г     | 1500-2499г | 1000-1499г | <1000 г  |                       |
| ВРТ (n=120)                                                         | 69,2% (83)                  | 10,0% (12) | 18,3% (22) | 1,7% (2)   | 0,8% (1) | <0,001*<br>p1-3=0,004 |
| ЕЗ (n=132)                                                          | 86,4% (114)                 | 7,6% (10)  | 5,3% (7)   | 0,8% (1)   | 0,0% (0) |                       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05) |                             |            |            |            |          |                       |

Нами было проведено сравнение частоты встречаемости различных групп веса при рождении у детей, зачатых после FET или Fresh-ET (таблица 13), данные оказались статистически незначимыми ( $p=0,171$ ).

Таблица 13 – Распределение групп по весу при рождении детей, зачатых после FET или Fresh-ET

| Группы исследования | Группы по весу при рождении |        |            |            |          | p         |
|---------------------|-----------------------------|--------|------------|------------|----------|-----------|
|                     | 2500-3999г                  | >4000г | 1500-2499г | 1000-1499г | <1000 г  |           |
| 1                   | 2                           | 3      | 4          | 5          | 6        | 7         |
| Fresh-ET (n=29)     | 82,8% (24)                  | 0% (0) | 17,2% (5)  | 0% (0)     | 0,0% (0) | $p=0,171$ |

Продолжение таблицы 13

| 1                                                                          | 2          | 3          | 4          | 5        | 6        | 7 |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|----------|----------|---|
| FET (n=91)                                                                 | 64,8% (59) | 13,2% (12) | 18,7% (17) | 2,2% (2) | 1,1% (1) | - |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). |            |            |            |          |          |   |

### 3.4 Анализ срока гестации детей, рожденных с помощью ВРТ в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно [161]

Нами был проанализирован срок гестации детей в группах исследования, согласно классификации ВОЗ [162]:

- доношенный ребенок - родившийся между 38 и 42 неделями гестации
- запоздалые роды - переносная беременность ( $\geq 42$  недели)
- поздний недоношенный ребенок — родившийся между 34 и 36 неделями гестации
- умеренно недоношенный ребенок — родившийся в сроке от 32 до 34 недель гестации
- глубоко недоношенный ребенок — родившийся в сроке до 32 недель гестации
- экстремально, или чрезвычайно, недоношенный ребенок — родившийся до 28 недель гестации

При сравнении частоты преждевременных родов в соответствии со сроком беременности у детей, зачатых с помощью ВРТ или спонтанно, были получены следующие данные (таблица 14).

Таблица 14 – Распределение групп в зависимости от срока гестации

| Группы<br>исследо-<br>вания                                         | Группы по сроку гестации |               |                 |                 |                 |               | p                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | 38-42<br>недели          | ≥42<br>недели | 34-36<br>недель | 32-34<br>недели | 28-32<br>недели | <28<br>недель |                                                                            |
| ВРТ<br>(n=120)                                                      | 74,2%<br>(89)            | 0,8%<br>(1)   | 21,7%<br>(26)   | 0,0%<br>(0)     | 0,0%<br>(0)     | 3,3%<br>(4)   | 0,002*<br><br>p <sub>1-3</sub> = <0,001*<br><br>p <sub>2-3</sub> = <0,001* |
| ЕЗ<br>(n=132)                                                       | 87,9%<br>(116)           | 5,3%<br>(7)   | 2,3% (3)        | 3,8%<br>(5)     | 0,8%<br>(1)     | 0,0%<br>(0)   |                                                                            |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                          |               |                 |                 |                 |               |                                                                            |

В результате сравнения групп по сроку гестации в зависимости от способа зачатия были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,002$ ). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой доношенной и переносной беременности в группе детей, зачатых естественным путем, по сравнению с детьми, рожденными с помощью ВРТ ( $p < 0,001$ ). При этом в группе детей, родители которых прибегли к использованию

репродуктивных технологий, статистически значимо превалировала группа поздних недоношенных детей, рожденных между 34 и 36 неделями гестации ( $p < 0,001$ ). Связь между изучаемыми признаками была средней ( $V = 0,377$ ).

*Анализ влияния патологических состояний со стороны матери на риск рождения поздних недоношенных детей в группе ВРТ.*

Нами была сопоставлена частота влияния различных факторов на рождение поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение частоты влияния различных факторов на вероятность рождения поздних недоношенных детей в группе ВРТ

| Факторы риска                              | Рождение поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ |      |                   |      | p       | ОШ; 95% ДИ      |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------|-------------------|------|---------|-----------------|
|                                            | Наличие (n=26)                                             |      | Отсутствие (n=94) |      |         |                 |
|                                            | Абс.                                                       | %    | Абс.              | %    |         |                 |
| 1                                          | 2                                                          | 3    | 4                 | 5    | 6       | 7               |
| Курение матери                             | 3                                                          | 11,5 | 2                 | 2,1  | 0,067   | 6; 0,95-38,03   |
| Многоплодная беременность                  | 19                                                         | 73,1 | 29                | 30,9 | <0,001* | 6,08; 2,3-16,06 |
| Самопроизвольный выкидыш в анамнезе матери | 1                                                          | 3,8  | 11                | 11,7 | 0,459   | 0,3; 0,04-2,45  |
| Неразвивающиеся беременности               | 2                                                          | 7,7  | 11                | 11,7 | 0,732   | 0,63; 0,13-3,03 |
| Внематочные беременности                   | 8                                                          | 30,8 | 15                | 16   | 0,156   | 2,34; 0,86-6,36 |
| Аборты в анамнезе                          | 3                                                          | 11,5 | 8                 | 8,5  | 0,702   | 1,4; 0,34-5,71  |
| Эндометриоз                                | 1                                                          | 3,8  | 10                | 10,6 | 0,453   | 0,34; 0,04-2,75 |
| Миома матки                                | 1                                                          | 3,8  | 6                 | 6,4  | 1,000   | 0,59; 0,07-5,1  |
| Артериальная гипертензия в анамнезе        | 1                                                          | 3,8  | 4                 | 4,3  | 1,000   | 0,9; 0,1-8,42   |
| ХП у матери в анамнезе                     | 6                                                          | 23,1 | 17                | 18,1 | 0,579   | 1,36; 0,47-3,89 |

Продолжение таблицы 15

| 1                                                                          | 2 | 3    | 4  | 5    | 6      | 7                  |
|----------------------------------------------------------------------------|---|------|----|------|--------|--------------------|
| ЖКБ                                                                        | 4 | 15,4 | 6  | 6,4  | 0,221  | 2,67; 0,69-10,27   |
| Анемия в анамнезе                                                          | 1 | 3,8  | 9  | 9,6  | 0,688  | 0,38; 0,05-3,13    |
| Анемия беременных                                                          | 9 | 34,6 | 30 | 31,9 | 0,816  | 1,13; 0,45-2,83    |
| Преэклампсия                                                               | 4 | 15,4 | 6  | 6,4  | 0,221  | 2,67; 0,69-10,27   |
| УПБ                                                                        | 8 | 30,8 | 31 | 33   | 1,000  | 0,9; 0,35-2,31     |
| Предлежание плаценты                                                       | 1 | 3,8  | 8  | 8,5  | 0,682  | 0,43; 0,05-3,6     |
| ИЦН                                                                        | 5 | 19,2 | 0  | 0    | 0,009* | 48,35; 2,57-907,95 |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). |   |      |    |      |        |                    |

Данные выражены в n (%). Значения  $P$  определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.

Материалы таблицы № 15 свидетельствуют о том, что поздние недоношенные дети чаще рождались от многоплодной беременности (ОШ=6,08; 95% ДИ: 2,3-16,06), у женщин, страдавших ИЦН во время беременности (ОШ=48,35; 95% ДИ: 2,57-907,95). При сравнении частоты других факторов риска статистически значимые различия отсутствовали. На рисунке 2 выполнено сравнение частоты значимых изучаемых факторов риска в зависимости от наличия поздней недоношенности у детей в группе ВРТ.

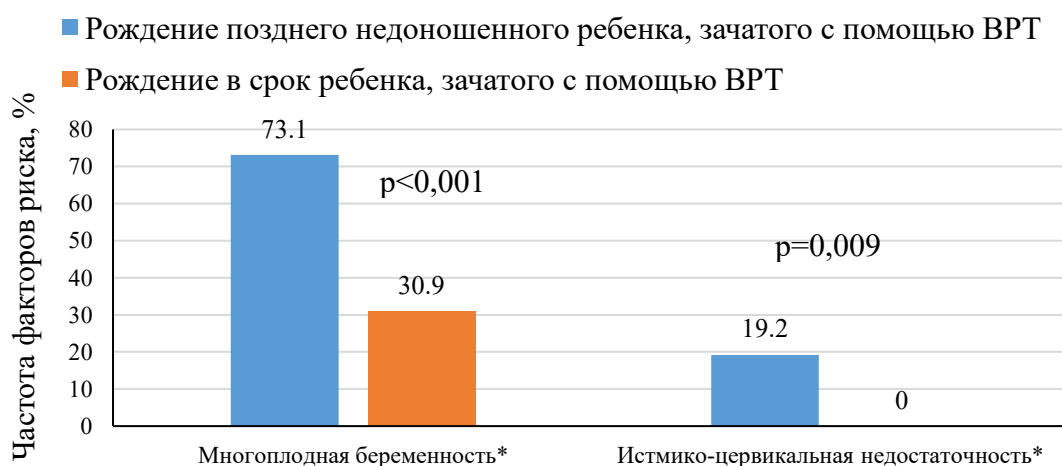


Рисунок 2 – Сравнение частоты значимых факторов риска в зависимости от рождения поздних недоношенных детей в группе ВРТ

Разработка прогностической модели для определения вероятности рождения поздних недоношенных детей

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности рождения поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, в зависимости от анамнестических факторов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (6):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = - 2,85 + 2,25 * X_M + 2,52 * X_K + 2 * X_{П} \quad (6)$$

где P - вероятность рождения поздних недоношенных детей (%),  $X_M$  - многоплодие (0 - отсутствие, 1 - наличие),  $X_K$  - курение (0 - отсутствие, 1 - наличие),  $X_{П}$  - преэклампсия (0 - отсутствие, 1 - наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 28,8% дисперсии вероятности выявления поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, определяются факторами, включенными в модель (1).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, преэклампсия, курение в анамнезе матери и многоплодие имели прямую связь с вероятностью рождения поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью рождения поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ

| Предикторы                                                               | Нескорректированные |         | Скорректированные  |         |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|--------------------|---------|
|                                                                          | ОШ; 95% ДИ          | p       | сОШ; 95% ДИ        | p       |
| Многоплодие                                                              | 6,08; 2,3-16,06     | <0,001* | 9,5; 2,97-30,36    | <0,001* |
| Курение                                                                  | 6; 0,95-38,03       | 0,067   | 12,38; 1,42-108,16 | 0,023*  |
| Преэклампсия                                                             | 2,67; 0,69-10,27    | 0,221   | 7,36; 1,42-38,09   | 0,017*  |
| Примечание: * - влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ). |                     |         |                    |         |

Хотя в однофакторном анализе преэклампсия и курение не показали статистической значимости ( $p = 0,221$  и  $p = 0,067$  соответственно), в многомерной модели после коррекции они продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с поздней недоношенностью: преэклампсия (сОШ=7,36;  $p = 0,017$ ) и курение (сОШ=12,38;  $p = 0,023$ ). Данный феномен объясняется наличием взаимодействия между факторами риска, которое маскирует их индивидуальный вклад при изолированном анализе, но проявляется при комплексной оценке.

На рисунке 3 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1).

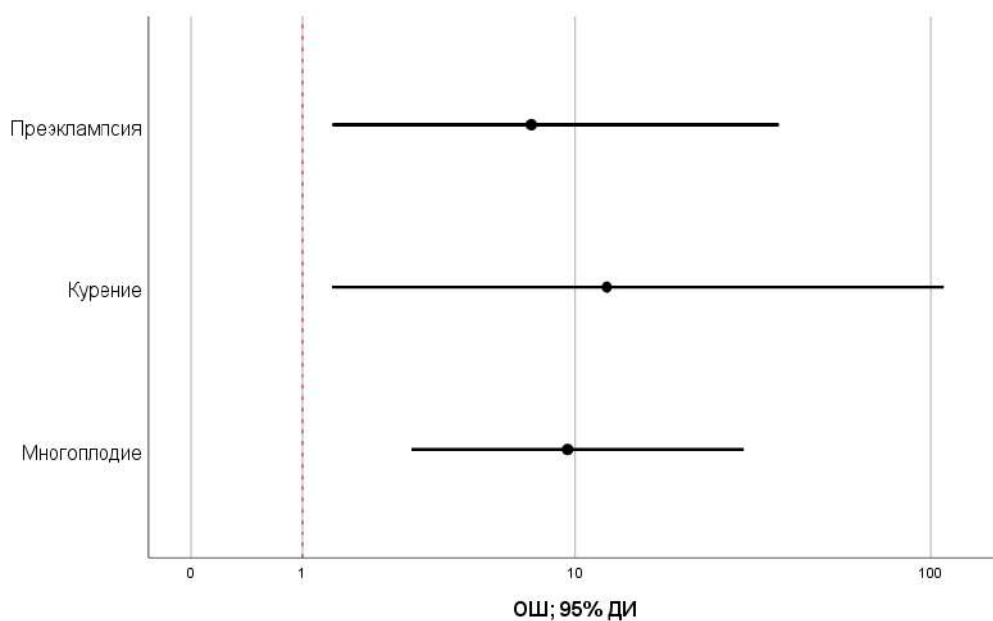


Рисунок 3 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов рождения поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 4.

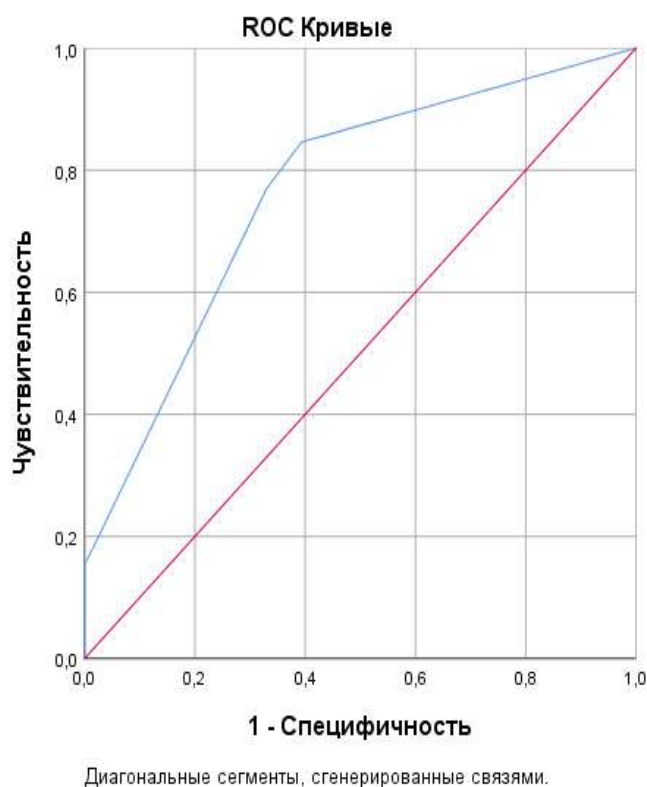


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности рождения поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, от значений прогностической функции (1)

Площадь под ROC-кривой составила  $0,76 \pm 0,05$  (95% ДИ: 0,66-0,87). Значение логистической функции (1) в точке cut-off составило 32,7%. При значениях  $P$  выше или равных 32,7% определялся высокий риск рождения поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ, а при значениях  $P < 32,7\%$  - низкий риск рождения поздних недоношенных детей, зачатых с помощью ВРТ. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 76,9% и 67%, соответственно.

Следует отметить, что при анализе методом простого сравнения (таблица 15) преэклампсия не показала статистически значимого влияния на риск рождения поздних недоношенных детей. Однако в многомерной логистической регрессионной модели (таблица 16) данный фактор стал значимым (сОШ=7,36; 95% ДИ: 1,42–38,09;  $p=0,017$ ). Это объясняется устранением влияния сопутствующих факторов и учётом их совместного вклада. Таким образом, преэклампсия выступает в качестве независимого фактора риска поздней недоношенности у детей, зачатых с помощью ВРТ, что подтверждает необходимость её учёта при формировании групп риска и разработке профилактических мероприятий.

Примером использования прогностической функции (1) для расчета вероятности рождения поздних недоношенных детей в группе ВРТ может служить случай наблюдения пациентки, описанный ниже.

Пациентка Е., 17.10.1990 г. Возраст родителей на момент рождения ребенка: матери 32 года, отцу 35 лет. Вредные привычки матери - курение. В анамнезе: трубное бесплодие, спаечный процесс, лапароскопия, 36 мес. бесплодия, родов не было. Данная беременность – вторая попытка ЭКО методом ИКСИ с FET, многоплодная, осложненная УПБ.

Соответственно, у данной пациентки были установлены следующие значения факторов, учитываемых при расчете риска рождения поздних недоношенных детей:

- многоплодие - да ( $X_M = 1$ );
- курение - да ( $X_K = 1$ );
- преэклампсия - нет ( $X_P = 0$ );

Подставив полученные значения переменных в формулу (1) нами была рассчитана вероятность рождения поздних недоношенных детей - 87,2%. В связи с тем, что полученное значение превышает 32,7%, было сделано предположение наличия риска рождения позднего недоношенного ребенка.

Факт: Беременность у данной пациентки завершилась преждевременными родами 28.04.2023 г на сроке 34 недели естественным путем, рождением мальчика и девочки без признаков врожденных аномалий развития. Девочка: рост - 43 см, вес - 1460 г, ОГ 31 см, ОГК 28 см. Оценка по шкале Апгар на 1й минуте 6 баллов, на 5й минуте 7 баллов. При рождении были установлены ЗВУР, родовая травма, асфиксия, пневмопатия, внутриутробная пневмония, РДС. Из анамнеза: оксигенотерапия, терапия втором этапе выхаживания, неонатальная гипогликемия, поражение нервной системы, затяжная неонатальная желтуха, патологическая гипербилирубинемия. На момент осмотра: вес 3000 г, рост 51 см,

ОГ 36 см, ОГК 32 см, ЧСС=156/мин, ЧД=36/мин. При оценке веса к возрасту и полу на момент осмотра в соответствии со стандартами ВОЗ <3-го перцентиля. Мальчик: рост - 45 см, вес - 2355 г, ОГ 34 см, ОГК 31 см. Оценка по шкале Апгар на 1й минуте 6 баллов, на 5й минуте 7 баллов. При рождении были установлены родовая травма, асфиксия, пневмопатия, внутриутробная пневмония, РДС. Из анамнеза: оксигенотерапия, терапия втором этапе выхаживания, поражение нервной системы, затяжная неонатальная желтуха, патологическая гипербилирубинемия, урогенитальный дефект. На момент осмотра: вес 4500 г, рост 55 см, ОГ 39 см, ОГК 31 см, ЧСС=142/мин, ЧД=32/мин. Все антропометрические параметры на момент осмотра в соответствии со стандартами ВОЗ находятся в пределах нормы - от 3-го до 97-го перцентиля.

Таким образом, прогностическая модель (1) позволила ещё на этапе беременности объективно определить высокий риск поздней недоношенности, что подтверждается клиническим исходом.

### 3.5 Анализ особенностей кормления детей, рожденных с помощью ВРТ в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно

В нашем исследовании были оценены особенности кормления детей обеих групп (таблица 17).

Таблица 17 – Характеристики питания в исследуемых группах

| Характеристики<br>питания                                            | Группы исследования |      |            |      | p       | ОШ; 95% ДИ      |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|------|------------|------|---------|-----------------|
|                                                                      | ВРТ (n=120)         |      | ЕЗ (n=132) |      |         |                 |
|                                                                      | Абс.                | %    | Абс.       | %    |         |                 |
| ГВ до 6 месяцев                                                      | 69                  | 57,5 | 104        | 78,8 | <0,001* | 0,36; 0,21-0,63 |
| ГВ до 12 месяцев                                                     | 52                  | 47,3 | 86         | 65,2 | 0,005*  | 0,48; 0,29-0,81 |
| Введение прикорма с 6<br>месяцев                                     | 82                  | 71,3 | 116        | 87,9 | 0,001*  | 0,34; 0,18-0,66 |
| Смешанное кормление                                                  | 37                  | 30,8 | 42         | 31,8 | 0,866   | 0,96; 0,56-1,63 |
| Искусственное<br>вскармливание                                       | 24                  | 20   | 11         | 8,3  | 0,007*  | 2,75; 1,28-5,89 |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                     |      |            |      |         |                 |

*Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.*

В соответствии с полученными данными, частота ГВ до 6 месячного возраста и введения прикорма с 6 месяцев были статистически значимо выше в группе детей, зачатых спонтанно, по сравнению с группой детей, рожденных с

помощью ВРТ ( $p < 0,001$  и  $p = 0,001$ , соответственно). Шансы ГВ первые 6 месяцев детей, рожденных с помощью ВРТ, были в 2,8 раза ниже, чем у ЕЗ детей (95% ДИ: 0,21-0,63). Шансы введения прикорма с 6 месяцев детям, рожденным с помощью ВРТ, были в 2,9 раза ниже, чем у ЕЗ детей (95% ДИ: 0,21-0,63).

При сравнении частоты других особенностей кормления детей статистически значимые различия отсутствовали.

### 3.6 Родительские характеристики детей, рожденных с помощью ВРТ в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно

Характеристики родителей были подвержены анализу. Данные отражены в таблице 18.

Таблица 18 – Родительские характеристики детей в группах исследования

| Характеристики                                                       | Группы исследования |           |                  |           | p       |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|------------------|-----------|---------|
|                                                                      | BPT (n=120)         |           | E3 (n=132)       |           |         |
|                                                                      | Me [IQR]            | min-max   | Me [IQR]         | min-max   |         |
| 1                                                                    | 2                   | 3         | 4                | 5         | 6       |
| Возраст матери на момент рождения ребенка (полных лет)               | 34 [30-38]          | 23-50     | 28 [25-32]       | 21-46     | <0,001* |
| Возраст отца на момент рождения ребенка (полных лет)                 | 36 [32-41]          | 27-77     | 30 [28-35]       | 21-47     | <0,001* |
| Рост матери (см)                                                     | 165 [160-168]       | 150-183   | 165 [162-168]    | 150-178   | 0,313   |
| Вес матери до беременности (кг)                                      | 61 [55-69]          | 41-105    | 58 [52-63]       | 40-110    | 0,002*  |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) до беременности                             | 22,6 [20,7-25,7]    | 16,6-38,2 | 20,8 [19,6-23,4] | 15,2-39,0 | <0,001* |
| Паритет                                                              | 0 [0-1]             | 0-2       | 1 [0-2]          | 0-5       | <0,001* |
| Уровень ТТГ матери (мЕд/л)                                           | 2,3 [1,71-2,86]     | 0,15-30,0 | 2,49 [1,53-3,27] | 0-22,51   | 0,554   |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0.05). |                     |           |                  |           |         |

При сравнении возраста родителей были установлены статистически значимые различия в исследуемых группах ( $p < 0,001$ ). Возраст матерей и отцов оказался значительно выше в группе детей, зачатых с помощью ВРТ, чем в контрольной группе (медианы составили 34, 36 и 28, 30 лет, соответственно). Медианы веса и ИМТ также были статистически значимо ниже у матерей,

зачавших детей естественным путем, нежели в основной группе (58 и 61 кг, 20,8 и 22,6 кг/м<sup>2</sup>, соответственно;  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ , соответственно), однако находились в пределах нормы. Паритет был статистически значимо выше в контрольной группе при одинаковом количестве предыдущих беременностей в анамнезе ( $p<0,001$ ). Различия показателей роста и уровня ТТГ в зависимости от группы исследования были статистически незначимыми ( $p=0,313$ ,  $p=0,483$ , соответственно).

Нами была сопоставлена частота различных патологических состояний у матерей детей, в зависимости от способа их зачатия (таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение частоты патологических состояний матерей у исследуемых групп

| Патологические состояния      | Группы исследования |      |            |      | p       | ОШ; 95% ДИ           |
|-------------------------------|---------------------|------|------------|------|---------|----------------------|
|                               | ВРТ (n=120)         |      | ЕЗ (n=132) |      |         |                      |
|                               | Абс.                | %    | Абс.       | %    |         |                      |
| 1                             | 2                   | 3    | 4          | 5    | 6       | 7                    |
| Вредные привычки              |                     |      |            |      |         |                      |
| Курение                       | 5                   | 4,2  | 14         | 10,6 | 0,059   | 0,98; 0,36-2,62      |
| Алкоголь                      | 0                   | 0    | 8          | 6,1  | 0,055   | 0,06; 0-1,06         |
| Гинекологический анамнез      |                     |      |            |      |         |                      |
| Самопроизвольный выкидыш      | 12                  | 10   | 19         | 14,4 | 0,339   | 0,661; 0,31-1,43     |
| Неразвивающиеся беременности  | 13                  | 10,8 | 27         | 20,5 | 0,037*  | 0,47; 0,23-0,97      |
| Внематочные беременности      | 23                  | 19,2 | 4          | 3    | <0,001* | 7,59; 2,54-22,66     |
| Медицинские аборты            | 11                  | 9,2  | 35         | 26,5 | <0,001* | 0,28; 0,14-0,58      |
| Эндометриоз                   | 11                  | 9,2  | 19         | 14,4 | 0,201   | 0,6; 0,27-1,32       |
| Миома матки                   | 7                   | 5,8  | 9          | 6,8  | 0,801   | 0,85; 0,31-2,35      |
| Полип эндометрия              | 14                  | 11,7 | 7          | 5,3  | 0,068   | 2,36; 0,92-6,06      |
| Гиперплазия эндометрия        | 6                   | 5    | 2          | 1,5  | 0,156   | 3,42; 0,68-17,29     |
| Кисты яичников                | 12                  | 10   | 18         | 13,6 | 0,373   | 0,7; 0,32-1,53       |
| Хронический сальпингоофорит   | 25                  | 20,8 | 5          | 3,8  | <0,001* | 6,68; 2,47-18,1      |
| Спаечный процесс ОМТ          | 36                  | 30   | 9          | 6,8  | <0,001* | 5,86; 2,68-12,79     |
| Непроходимость маточных труб  | 52                  | 43,3 | 1          | 0,8  | <0,001* | 100,18; 13,55-740,42 |
| ВПР половой системы           | 3                   | 2,5  | 0          | 0    | 0,173   | 7,89; 0,4-154,42     |
| Экстрагенитальная патология   |                     |      |            |      |         |                      |
| Артериальная гипертензия      | 5                   | 4,2  | 4          | 3    | 0,740   | 1,39; 0,37-5,31      |
| СД 1 и 2 типа                 | 0                   | 0    | 2          | 1,5  | 0,325   | 0,22; 0,01-4,56      |
| Заболевания щитовидной железы | 25                  | 20,8 | 36         | 27,3 | 0,233   | 0,7; 0,39-1,26       |
| ХП                            | 23                  | 19,2 | 44         | 33,3 | 0,011*  | 0,47; 0,27-0,85      |
| Гломерулонефрит               | 0                   | 0    | 3          | 2,3  | 0,217   | 0,15; 0,01-3,0       |
| Мочекаменная болезнь          | 3                   | 2,5  | 3          | 2,3  | 1,000   | 1,1; 0,22-5,57       |
| ЖКБ                           | 10                  | 8,3  | 1          | 0,8  | 0,004*  | 11,91; 1,5-94,5      |

Продолжение таблицы 19

| 1                                                                                                                        | 2  | 3    | 4  | 5    | 6       | 7                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|----|------|---------|--------------------|
| Другие заболевания ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь, панкреатит, колит и др.)                                              | 9  | 7,5  | 52 | 39,4 | <0,001* | 0,13; 0,06-0,27    |
| Патологии молочных желез (фиброзно-кистозная мастопатия, кисты, фиброаденомы и др. доброкачественные заболевания)        | 4  | 3,3  | 16 | 21,1 | 0,010*  | 0,25; 0,08-0,77    |
| Гиперпролактинемия, в том числе пролактиномы                                                                             | 1  | 0,8  | 4  | 3    | 0,373   | 0,27; 0,03-2,44    |
| Аллергические заболевания (кожные проявления, аллергический ринит, лекарственная и пищевая аллергия, бронхиальная астма) | 14 | 11,7 | 5  | 3,8  | 0,029*  | 3,36; 1,17-9,62    |
| Анемия в анамнезе                                                                                                        | 10 | 8,3  | 14 | 10,6 | 0,539   | 0,77; 0,33-1,8     |
| Ревматическая болезнь сердца                                                                                             | 0  | 0    | 1  | 0,8  | 0,537   | 0,36; 0,01-9,02    |
| Ожирение                                                                                                                 | 8  | 6,7  | 9  | 6,8  | 1,000   | 0,98; 0,36-2,62    |
| Вирусные гепатиты (В или С)                                                                                              | 2  | 1,7  | 2  | 1,5  | 1,000   | 1,1; 0,15-7,95     |
| Хронический цистит                                                                                                       | 3  | 2,5  | 1  | 0,8  | 0,350   | 3,36; 0,35-32,74   |
| ВПР костной системы (синдактилия)                                                                                        | 0  | 0    | 2  | 1,5  | 0,325   | 0,22; 0,01-4,56    |
| Хронический бронхит                                                                                                      | 2  | 1,7  | 2  | 1,5  | 1,000   | 1,1; 0,15-7,95     |
| Перенесенные операции                                                                                                    |    |      |    |      |         |                    |
| Односторонняя тубэктомия                                                                                                 | 18 | 15   | 4  | 3    | 0,001*  | 5,65; 1,85-17,21   |
| Двухсторонняя тубэктомия                                                                                                 | 21 | 17,5 | 0  | 0    | 0,005*  | 57,26; 3,43-956,77 |
| Резекция яичников                                                                                                        | 4  | 3,3  | 5  | 3,8  | 1,000   | 0,88; 0,23-3,34    |
| Полипэктомия                                                                                                             | 13 | 10,8 | 3  | 2,3  | 0,008*  | 5,22; 1,45-18,81   |
| Аднексэктомия                                                                                                            | 2  | 1,7  | 0  | 0    | 0,268   | 5,59; 0,27-117,64  |
| Лечебная лапароскопия                                                                                                    | 48 | 40   | 7  | 5,3  | <0,001* | 11,91; 5,12-27,7   |
| Диагностическая лапароскопия                                                                                             | 29 | 24,2 | 2  | 1,5  | <0,001* | 20,71; 4,82-89     |
| Миомэктомия                                                                                                              | 4  | 3,3  | 2  | 1,5  | 0,428   | 2,24; 0,4-12,46    |
| Сальпингоовариолизис                                                                                                     | 20 | 16,7 | 3  | 2,3  | <0,001* | 8,6; 2,49-29,76    |
| Разъединение спаек                                                                                                       | 22 | 18,3 | 2  | 1,5  | <0,001* | 14,59; 3,35-63,53  |
| Гистероскопия                                                                                                            | 7  | 5,8  | 0  | 0    | 0,051   | 17,51; 0,99-309,99 |
| Осложнения беременности и родов                                                                                          |    |      |    |      |         |                    |
| Анемия беременных                                                                                                        | 39 | 32,5 | 71 | 53,8 | 0,001*  | 0,41; 0,25-0,69    |
| Патологическая тошнота и рвота беременных                                                                                | 5  | 4,2  | 20 | 15,2 | 0,004*  | 0,24; 0,09-0,67    |
| Эклампсия                                                                                                                | 0  | 0    | 1  | 0,8  | 0,537   | 0,36; 0,01-9,02    |
| Преэклампсия                                                                                                             | 10 | 8,3  | 4  | 3    | 0,097   | 2,91; 0,89-9,54    |
| УПБ                                                                                                                      | 39 | 32,5 | 44 | 33,3 | 0,888   | 0,96; 0,57-1,63    |

Продолжение таблицы 19

| 1                                                                                      | 2  | 3    | 4  | 5    | 6       | 7                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|------|----|------|---------|--------------------|
| Плацентарная недостаточность                                                           | 1  | 0,8  | 3  | 2,3  | 0,624   | 0,36; 0,04-3,52    |
| Многоводие                                                                             | 3  | 2,5  | 5  | 3,8  | 0,725   | 0,65; 0,15-2,79    |
| Предлежание плаценты                                                                   | 9  | 7,5  | 17 | 12,9 | 0,161   | 0,55; 0,24-1,28    |
| Отслойка плаценты                                                                      | 0  | 0    | 2  | 1,5  | 0,325   | 0,22; 0,01-4,56    |
| Многоплодие                                                                            | 22 | 18,3 | 3  | 2,3  | <0,001* | 9,65; 2,81-33,18   |
| COVID, ОРВИ                                                                            | 1  | 0,8  | 5  | 3,8  | 0,216   | 0,21; 0,03-1,85    |
| Гипертензия беременных                                                                 | 1  | 0,8  | 2  | 1,5  | 1,000   | 0,55; 0,05-6,1     |
| ГСД                                                                                    | 3  | 2,5  | 2  | 1,5  | 0,671   | 1,67; 0,27-10,15   |
| Маловодие                                                                              | 2  | 1,7  | 4  | 3    | 0,686   | 0,54; 0,1-3,02     |
| ИЦН                                                                                    | 5  | 4,2  | 0  | 0    | 0,087   | 12,62; 0,69-230,68 |
| Гестационный тиреотоксикоз                                                             | 1  | 0,8  | 0  | 0    | 0,463   | 3,33; 0,13-82,44   |
| КС                                                                                     | 84 | 70   | 43 | 32,6 | <0,001* | 4,83; 2,83-8,24    |
| Преждевременные роды                                                                   | 30 | 25   | 9  | 6,8  | <0,001* | 4,56; 2,06-10,07   |
| Слабость родовой деятельности                                                          | 0  | 0    | 27 | 20,5 | 0,004*  | 0,02; 0-0,26       |
| Роды, осложненные кровотечением                                                        | 3  | 2,5  | 8  | 6,1  | 0,222   | 0,4; 0,1-1,53      |
| Раннее излитие околоплодных вод                                                        | 14 | 11,7 | 8  | 6,1  | 0,115   | 2,05; 0,83-5,07    |
| Индукцированные роды                                                                   | 0  | 0    | 5  | 3,8  | 0,114   | 0,1; 0,01-1,76     |
| Экстренное КС                                                                          | 0  | 0    | 9  | 6,8  | 0,045   | 0,05; 0-0,94       |
| Тазовое или затылочное предлежание плода                                               | 1  | 0,8  | 3  | 2,3  | 0,624   | 0,03; 0,04-3,52    |
| Внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах, дыхательные расстройства у новорождённого | 3  | 2,5  | 6  | 4,5  | 0,504   | 0,54; 0,13-2,2     |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05).                   |    |      |    |      |         |                    |

Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.

В соответствии с полученными данными гинекологического анамнеза, частота неразвивающейся беременности (ОШ=0,47; 95% ДИ: 0,23-0,97) и аборт (ОШ=0,28; 95% ДИ: 0,14-0,58) была статистически значимо выше среди женщин, беременность которых наступила без вмешательств, а частота эктопической беременности (ОШ=7,59; 95% ДИ: 2,54-22,66), хронического сальпингоофорита (ОШ=6,68; 95% ДИ: 2,47-18,1), спаечных процессов ОМТ (ОШ=5,86; 95% ДИ: 2,68-12,79) и непроходимости маточных труб статистически значимо выше у женщин, прибегших к ВРТ.

Из экстрагенитальных заболеваний в группе ВРТ статистически значимо встречались ЖКБ (ОШ=11,91; 95% ДИ: 1,5-94,5) и аллергические заболевания (ОШ=3,36; 95% ДИ: 1,17-9,62), а в группе женщин, зачавших детей без помощи

ВРТ, отмечалась высокая частота ХП (ОШ=0,47; 95% ДИ: 0,27-0,85), заболеваний ЖКТ (ОШ=0,13; 95% ДИ: 0,06-0,27) и патологии молочных желез (ОШ=0,25; 95% ДИ: 0,08-0,77).

В результате сравнения частоты перенесенных операций в анамнезе матерей обеих групп было установлено, что у женщин из группы ВРТ шансы односторонней тубэктомии были выше в 5,65 раз (95% ДИ: 1,85-17,21), двухсторонней тубэктомия в 57,26 раз (95% ДИ: 3,43-956,77), полипэктомии в 5,22 раза (95% ДИ: 1,45-18,81), терапевтической лапароскопии в 11,91 раз (95% ДИ: 5,12-27,7), диагностической лапароскопии в 20,71 раз (95% ДИ: 4,82-89), сальпингоовариолизиса в 8,6 раз (95% ДИ: 2,49-29,76), и операций по разъединению спаек в 14,59 раз (95% ДИ: 3,35-63,53).

При сравнении частоты многоплодной беременности в зависимости от способа зачатия были получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Шансы многоплодия в группе женщин, прибегших к ВРТ, были в 9,65 раз выше, чем в группе женщин, зачавших детей естественным путем (95% ДИ: 2,81-33,18). Связь между многоплодием и ВРТ была средней ( $V = 0,268$ ).

При анализе частоты осложнений беременности и родов было обнаружено, что у матерей, беременность которых была получена с помощью ВРТ, встречались реже в 2,43 раза анемия беременных (95% ДИ: 0,25-0,69), в 4,17 раз патологическая тошнота и рвота беременных (95% ДИ: 0,09-0,67) и в 50 раз слабость родовой деятельности (95% ДИ: 0-0,26). Однако, преждевременные роды в 4,56 раз чаще встречались в основной группе (95% ДИ: 2,06-10,07). Следует отметить, что шансы того, что женщины, которые получили беременность с помощью ВРТ, прибегнут к родам путем КС были в 4,8 раз выше, чем у женщин, зачавших детей естественным путем (95% ДИ: 2,83-8,24). При сравнении частоты других данных анамнеза матерей обеих групп статистически значимые различия отсутствовали.

Данные нами были проведен анализ значимых факторов риска преждевременных родов, результаты которого отображены в таблице 20. Таблица 20 – Сравнение частоты значимых патологических состояний матерей с преждевременными родами в анамнезе у исследуемых групп

| Факторы риска | Преждевременные роды |      |                    |      | p       | ОШ; 95% ДИ        |
|---------------|----------------------|------|--------------------|------|---------|-------------------|
|               | Наличие (n=39)       |      | Отсутствие (n=213) |      |         |                   |
|               | Абс.                 | %    | Абс.               | %    |         |                   |
| 1             | 2                    | 3    | 4                  | 5    | 6       | 7                 |
| Многоплодие   | 24                   | 61,5 | 26                 | 12,2 | <0,001* | 11,51; 5,36-24,72 |
| КС            | 26                   | 66,7 | 101                | 47,4 | 0,027*  | 2,22; 1,08-4,55   |
| Преэклампсия  | 4                    | 10,3 | 10                 | 4,7  | 0,242   | 2,32; 0,69-7,81   |
| Маловодие     | 3                    | 7,7  | 3                  | 1,4  | 0,049*  | 5,83; 1,13-30,04  |
| ГСД           | 2                    | 5,1  | 3                  | 1,4  | 0,172   | 3,78; 0,61-23,42  |

Продолжение таблицы 20

| 1                                                                          | 2  | 3    | 4   | 5    | 6       | 7                  |
|----------------------------------------------------------------------------|----|------|-----|------|---------|--------------------|
| Сердечно-сосудистые заболевания у матери в анамнезе                        | 2  | 5,1  | 2   | 0,9  | 0,114   | 5,7; 0,78-41,75    |
| Низкая масса тела при рождении                                             | 27 | 69,2 | 6   | 2,8  | <0,001* | 77,63; 26,92-223,8 |
| ВПР ССС                                                                    | 16 | 41   | 19  | 8,9  | <0,001* | 7,1; 3,21-15,7     |
| ГВ до 6 месяцев                                                            | 14 | 35,9 | 159 | 74,6 | <0,001* | 0,19; 0,09-0,39    |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). |    |      |     |      |         |                    |

Данные выражены в  $n$  (%). Значения  $P$  определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.

В соответствии с полученными данными, шансы преждевременных родов в группе ВРТ были выше при многоплодии (ОШ=11,51; 95% ДИ: 5,36-24,72) и маловодии во время беременности (ОШ=5,83 раза; 95% ДИ: 1,13-30,04). Шансы рождения недоношенного ребенка увеличивались в случае родов путем КС в 2,22 раза (95% ДИ: 1,08-4,55). При этом в случае преждевременных родов дети рождались с низкой массой тела (ОШ=77,63; 95% ДИ: 26,92-223,8) и с ВПР ССС (ОШ=7,1; 95% ДИ: 3,21-15,7). Дети, рожденные раньше срока, статистически значимо реже находились на ГВ первые 6 месяцев ( $p < 0,001$ ). Шансы ГВ до 6-месячного возраста были в 5,26 раз ниже среди недоношенных детей (95% ДИ: 0,09-0,39).

При сравнении частоты приема гормональных препаратов в период беременности в зависимости от способа зачатия были получены следующие данные (таблица 21):

Таблица 21 – Оценка применения гормонов во время беременности в группах исследования

| Группы исследования                                                  | Использование гормонов во время беременности |             |                        | p                                   |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|------------------------|-------------------------------------|
|                                                                      | нет                                          | прогестерон | Эстроген + Прогестерон |                                     |
| ВРТ (n=120)                                                          | 14,2% (17)                                   | 31,7% (38)  | 54,2% (65)             | <0,001*<br>p <sub>1-2</sub> <0,001* |
| ЕЗ (n=132)                                                           | 69,7% (92)                                   | 30,3% (40)  | 0,0% (0)               |                                     |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                                              |             |                        |                                     |

При сравнении частоты приема гормональных препаратов в период беременности в зависимости от того беременность была получена естественным

путем или с помощью ВРТ были обнаружены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой использования прогестерона во время беременности среди женщин, получивших беременность с помощью ВРТ ( $p < 0,001$ ).

### 3.7 Обсуждение

При анализе анамнестических данных матерей статистически значимыми оказались старший возраст родителей в группе детей, зачатых с помощью ВРТ, что подтверждает данные предыдущих исследований [163] и отражает общемировую тенденцию обращения к вспомогательным репродуктивным технологиям парами более старшего репродуктивного возраста.

Как известно, к субфертильности могут приводить хронический сальпингоофорит, спаечные процессы ОМТ, непроходимость маточных труб и эктопические беременности [164-166], которые статистически значимо преобладали в группе женщин, прибегших к ВРТ. Это закономерное следствие того, что именно эти патологические состояния часто являются прямым показанием к применению ВРТ. Среди статистически незначимых показателей гинекологического анамнеза частота пролиферативных изменений органов малого таза, таких как гиперплазия и полипы матки, также чаще встречались в группе ВРТ, что подтверждает данные исследований [167,168]. При этом статистически значимо чаще женщины из группы ВРТ подвергались оперативным вмешательствам в области ОМТ (односторонние/ двусторонние тубэктомии, полипэктомии, лечебные/диагностические лапароскопии, сальпигоовариолизис, разъединение спаек), что является ожидаемым следствием наличия тяжелой гинекологической патологии, приведшей к бесплодию.

Анализ экстрагенитальной патологии показал, что хронические соматические заболевания в группе ВРТ встречались реже, кроме аллергических заболеваний ( $p=0.004$ , 95% ДИ: 1,17-9,62). В ранее проведенных исследованиях была обнаружена взаимосвязь аллергических заболеваний у женщин и бесплодия, которая увеличивает риск иммунных патологий у потомства [169-171]. В основной группе чаще встречались ЖКБ ( $p=0.029$ ), что может быть связано с использованием эстрогенсодержащих препаратов в протоколах стимуляции, учитывая ранее подтвержденную взаимосвязь при эстроген-индуцированном холестериновом холелитиазе [172,173].

Важным наблюдением стало то, что беременность у женщин из группы ВРТ протекала лучше в сравнении с женщинами, зачавшими детей естественным путем: в основной группе статистически значимо реже встречались анемия и патологическая тошнота и рвота беременных ( $p=0.001$  и  $p=0.004$ , соответственно). Это может объясняться более тщательным предгравидарным обследованием и подготовкой, а также более внимательным мониторингом во время беременности у пациенток после ВРТ.

Согласно данным акушерского анамнеза, в когорте ВРТ отмечался повышенный риск преждевременных родов, многоплодия, недоношенности и

рождения детей с низкой массой тела, что подтверждает результаты предыдущих исследований [174]. Следует особо подчеркнуть, что повышенная частота многоплодия при ВРТ является в первую очередь следствием медицинской практики переноса более одного эмбриона, а не естественных репродуктивных механизмов.

Кроме того, дети, зачатые с помощью ВРТ, реже находились на ГВ в первые 6 месяцев, что соответствует данным других авторов [175]. При анализе анамнестических данных детей обеих групп, рожденных преждевременно, мы обнаружили высокую частоту маловодия, многоплодия и родов путем КС. Недоношенные дети чаще имели низкую массу тела при рождении, ВПР системы кровообращения и реже находились на ГВ первые 6 месяцев. Это подтверждает взаимосвязь преждевременных родов и недоношенности не с самой процедурой ВРТ, а с другими акушерскими и перинатальными факторами риска.

Что касается антропометрических характеристик наши результаты подтвердили международные данные об отсутствии отличий между детьми, рожденными в результате применения ВРТ, и зачатыми спонтанно [6, с.137; 7, с. 148]. Кроме того, вес при рождении детей, родившихся в результате FET, был немного выше в сравнении с детьми, родившимися после Fresh-ET (медианы составили 3310 г и 2940 г), однако показатели были в пределах нормы в обеих группах и данные оказались статистически незначимы, что не подтвердило противоречивые данные некоторых авторов в отношении риска рождения крупных детей относительно гестационного возраста, родившихся в результате FET [76, с.4331]. Оценка весоростовых данных на момент осмотра в соответствии с возрастом и полом, показала преобладание высокорослых (на 4,9% больше) и детей с лишним весом в 2 раза чаще (8,3% и 4,5%, соответственно) в группе детей, зачатых с помощью ВРТ, однако данные оказались статистически незначимыми ( $p=0,327$  и  $p=0,467$ , соответственно). При оценке веса по возрасту связи с ГСД обнаружено не было, что не исключает алиментарный характер данного состояния и конституциональную предрасположенность. У матерей детей с ожирением определялся высокий показатель ИМТ, характерный для ожирения. Антропометрические показатели на момент осмотра детей, зачатых в результате Fresh-ET, были немного выше в сравнении с детьми, зачатыми в результате FET, однако данные оказались статистически незначимыми. Наши результаты подтверждают данные Ainsworth et al. об отсутствии влияния Fresh-ET, по сравнению с FET, на антропометрические данные потомства [80, с.684].

Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в практиках вскармливания между детьми, зачатыми с помощью ВРТ, и ЕЗ детьми. Результаты демонстрируют, что дети после ВРТ реже находились на ГВ в первые 6 и 12 месяцев жизни, а также реже получали прикорм, введенный в рекомендованные сроки (с 6 месяцев). Эти результаты согласуются с данными систематического обзора и мета-анализа Youseflu et al. (2022), который показал, что спонтанное зачатие ассоциируется с более высокой

продолжительностью ГВ (до 6 месяцев: ОР = 0,66, 95% ДИ: 0,46–0,87; после 6 месяцев: ОР = 0,65, 95% ДИ: 0,32–0,98) [176].

Учитывая полученные в нашем исследовании данные, при педиатрическом осмотре детей, зачатых с помощью ВРТ, можно ожидать влияния известных факторов риска, таких как старший возраст матерей, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (выкидыши, эктопические беременности, спаечный процесс органов малого таза, непроходимость маточных труб, хронический сальпингоофорит), экстрагенитальные заболевания (аллергические заболевания, ЖКБ), акушерские риски (многоплодие, преждевременные роды, КС), недоношенность, низкой частоты ГВ с соответствующими последствиями для здоровья потомства. Полученные результаты исследования свидетельствуют, что дополнительные риски для матери и новорожденного связаны не с самой технологией, а с факторами, непосредственно сопряженными с бесплодием, а также с более старшим возрастом родителей.

Современная практика реализации программы «Ансаган Саби» подтверждает, что несмотря на рост числа квотных программ, в них сохраняется высокая потребность, в силу стабильно высокой частоты бесплодия и отсутствия финансовых возможностей у семейных пар для лечения при помощи дорогостоящих технологий. Средняя заработная плата в стране составляет 434982 тенге (<https://stat.gov.kz/ru/industries/labor-and-income/stat-wags/>), для выполнения программы ЭКО и подготовки к ней необходимо до 3-6 месячных зарплат.

Кроме того, пациенты с бесплодием проходят длительный путь до постановки диагноза, в результате чего поступают к репродуктологу несвоевременно, что требует отработки с гинекологами на уровне ПМСП. Для решения проблемы старшего возраста женщин на момент родов в данной когорте необходимо повысить доступность ВРТ с целью ранней диагностики бесплодия и проведения своевременного лечения.

Важным положительным аспектом является то, что в группе пациенток, прошедших программу ВРТ, отмечалась лучшая подготовка к беременности: у женщин из данной когорты реже встречались патологии молочных желез, ХП, анемия во время беременности, слабость родовой деятельности. Таким образом, лучшее понимание особенностей когорты ВРТ с идентификацией факторов риска различных патологий у потомства может служить инструментом коррекции в будущем и улучшать исходы для детей, зачатых с помощью ВРТ.

## 4 ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ [177]

### 4.1 Анализ распространенности врожденных пороков развития среди детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно

Нами была сопоставлена частота ВПР у детей в зависимости от способа их зачатия (таблица 22). Для оценки связи между применением ВРТ и врожденными пороками развития были рассчитаны показатели через таблицы сопряженности.

Таблица 22 – Сравнение частоты ВПР у детей исследуемых групп

| Виды ВПР                                                                                                            | Группы исследования |      |            |      | p     | ОШ; 95% ДИ       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|------------|------|-------|------------------|
|                                                                                                                     | ВРТ (n=120)         |      | ЕЗ (n=132) |      |       |                  |
|                                                                                                                     | Абс.                | %    | Абс.       | %    |       |                  |
| 1                                                                                                                   | 2                   | 3    | 4          | 5    | 6     | 7                |
| Наличие ВПР                                                                                                         | 24                  | 20   | 15         | 11,4 | 0,058 | 1,95; 0,97-3,92  |
| Синдром Дауна                                                                                                       | 0                   | 0    | 1          | 0,8  | 0,537 | 0,36; 0,01-9,02  |
| ВПР ССС (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток)                        | 22                  | 18,3 | 13         | 9,8  | 0,052 | 2,06; 0,98-4,29  |
| ВПР ЖКТ (атрезия пищевода, аноректальные мальформации)                                                              | 1                   | 0,8  | 1          | 0,8  | 1,000 | 1,1; 0,07-17,8   |
| Расщелина твердого и мягкого неба                                                                                   | 1                   | 0,8  | 0          | 0    | 0,463 | 3,33; 0,13-82,44 |
| Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** С поправкой на возраст матери и возраст отца. |                     |      |            |      |       |                  |

Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.

Частота ВПР была выше в основной группе, однако данные оказались статистически незначимы ( $p = 0,058$ ). Из всех ВПР наиболее часто встречались ВПР ССС ( $p = 0,052$ ).

### 4.2 Обсуждение

Анализ частоты ВПР не выявил статистически значимых различий между группой детей после ВРТ и контрольной группой (20% vs 11,4%;  $p = 0,058$ ). Это согласуется с рядом других исследований, где также не было выявлено достоверного увеличения риска ВПР у детей, зачатых с применением ВРТ [35, с. 116]. Таким образом, наблюдаемые различия могут объясняться случайными колебаниями выборки.

Примечательно, что в нашем исследовании, как и в работе Fauque et al. (2021) [28, с. 808], такие ВПР, как синдром Дауна встречались реже в группе ВРТ.

Это может быть связано с применением преимплантационного генетического тестирования (ПГТ), позволяющего исключить эмбрионы с крупными хромосомными аномалиями и некоторыми моногенными заболеваниями. Однако важно учитывать, что ПГТ не исключает полностью риск врожденной патологии, так как не предотвращает мозаицизм, новые мутации, эпигенетические нарушения и осложнения беременности. Кроме того, женщины, прибегающие к ВРТ, как правило, более тщательно готовятся к беременности, внимательнее относятся к прегравидарной подготовке и реже имеют вредные привычки, что также может снижать риск ВПР.

Особого внимания заслуживает тенденция к более частому выявлению ВПР сердечно-сосудистой системы в группе ВРТ (18,3% vs 9,8%;  $p=0,052$ ), хотя данное различие не достигло статистической значимости. Этот результат требует осторожной интерпретации, так как мог быть обусловлен более высокой частотой недоношенности и меньшим возрастом детей на момент обследования, что повышает вероятность гипердиагностики функциональных состояний (например, открытого артериального протока) как врожденных пороков.

Полученные в нашем исследовании результаты подчеркивают необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с увеличенной выборкой, что позволит повысить статистическую мощность анализа и минимизировать риск ошибок II рода. Особое методологическое значение приобретает стратифицированный учет потенциальных конфаундеров, способных оказывать модулирующее влияние на частоту врожденных пороков развития. К числу таких факторов относятся: возраст родителей (как матери, так и отца), наличие многоплодной беременности, сопутствующая соматическая патология у матери, нозологическая форма и длительность бесплодия, а также срок гестации на момент родоразрешения. Учет этих переменных представляется необходимым в свете современных данных об их значительном вкладе в формирование риска врожденных аномалий развития [9, с. 4914]. Кроме того, целесообразным представляется проведение стратифицированного анализа в зависимости от применявшейся методики ВРТ (ИКСИ, криоконсервация гамет и эмбрионов, использование донорских программ), поскольку различные технологические подходы могут иметь неидентичные профили безопасности.

Таким образом, проведенное исследование не выявило статистически значимого увеличения частоты ВПР среди детей, зачатых с применением ВРТ. Современные методы ПГТ позволяют существенно снижать риски хромосомных аномалий, что, вероятно, вносит вклад в нивелирование различий между группами. Однако для формирования окончательных выводов о безопасности различных методов ВРТ необходима организация многоцентровых проспективных исследований с тщательным контролем вмешивающихся факторов и стратификацией по типам применяемых репродуктивных технологий.

## 5 СРАВНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПСИХОМОТОРНОГО И КОГНИТИВНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ЗАЧАТИЯ

### 5.1 Сравнительная оценка психомоторного развития детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно [178]

Нами была проведена оценка нервно-психического развития детей обеих групп с использованием эмпирического метода, основанного на определении наличия у ребенка минимального количества навыков, характеризующих каждый подуровень оценки в соответствующем возрасте. Данный подход, широко применяемый в педиатрической практике, обладает высокой клинической значимостью и сопоставим с общепринятыми стандартизированными шкалами развития (такими как шкалы Бейли-III и Денверский скрининговый тест развития), что обеспечивает валидность полученных результатов. Полученные результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнение параметров психомоторного развития детей исследуемых групп

| Параметры психомоторного развития                                    | Группы исследования |          |            |         | p      |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|----------|------------|---------|--------|
|                                                                      | BPT (n=120)         |          | E3 (n=132) |         |        |
|                                                                      | Me [IQR]            | min-max  | Me [IQR]   | min-max |        |
| Удержание головы (мес)                                               | 3 [2-3]             | 1-8      | 2 [2-3]    | 0-9     | 0,091  |
| Сидение (мес)                                                        | 7 [6-8]             | 4,5-11,5 | 6,5 [6-7]  | 4-12    | 0,099  |
| Ползание (мес)                                                       | 7 [6-8]             | 4-11     | 7 [6-8]    | 3-12    | 0,600  |
| Стояние (мес)                                                        | 9 [8-10]            | 4-16     | 9 [9-11]   | 5-18    | 0,365  |
| Ходжение с поддержкой (мес)                                          | 10 [9-12]           | 4-21     | 11 [10-12] | 7,5-19  | 0,015* |
| Ходжение без поддержки (мес)                                         | 12 [11-14]          | 9-24     | 12 [12-14] | 8-22    | 0,382  |
| Понимание речи (мес)                                                 | 12 [8-12]           | 2-29     | 10 [8-15]  | 3-27    | 0,648  |
| Активная речь (мес)                                                  | 14 [12-21]          | 3-36     | 17 [12-24] | 8-36    | 0,208  |
| Выполнение команд (мес)                                              | 12 [11-15,5]        | 6-30     | 12 [12-18] | 8-36    | 0,047* |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0.05). |                     |          |            |         |        |

На основе данных оценки дети контрольной группы стали ходить с поддержкой статистически значимо позже детей, зачатых с помощью ВРТ (медианы составили 11 и 10 месяцев, соответственно,  $p = 0,015$ ). При этом выполнять команды стали дети обеих групп в одинаковом возрасте (медиана

составила 12 месяцев,  $p=0,047$ ). Различия в других показателях физического и нервно-психического развития оказались статистически незначимыми.

## 5.2 Распространенность патологий нервной системы у детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми естественным путем [92, с. 78]

Нами была сопоставлена частота патологий нервной системы, а также различных состояний, имеющих потенциал влияния на нервную систему, у детей, в зависимости от способа их зачатия (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение частоты значимых патологических состояний, влияющих на состояние нервной системы, выявленных из анамнеза у исследуемых групп

| Патологические состояния                                             | Группы исследования |      |               |      | p      | ОШ; 95% ДИ       |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|------|---------------|------|--------|------------------|
|                                                                      | ВРТ<br>(n=120)      |      | ЕЗ<br>(n=132) |      |        |                  |
|                                                                      | Абс.                | %    | Абс.          | %    |        |                  |
| ЗВУР                                                                 | 7                   | 5,8  | 3             | 2,3  | 0,200  | 2,66; 0,67-10,54 |
| Наличие родовой травмы                                               | 6                   | 5    | 5             | 3,8  | 0,761  | 1,34; 0,4-4,5    |
| Асфиксия новорожденного                                              | 8                   | 6,7  | 14            | 10,6 | 0,269  | 0,6; 0,24-1,5    |
| Незрелость структур головного мозга на НСГ                           | 16                  | 13,3 | 7             | 5,3  | 0,027* | 2,75; 1,09-6,93  |
| Патологические гипербилирубинемии периода новорожденности            | 43                  | 35,8 | 42            | 31,8 | 0,501  | 1,2; 0,7-2,02    |
| ДЦП                                                                  | 0                   | 0    | 1             | 0,8  | 0,537  | 0,36; 0,01-9,02  |
| Когнитивные нарушения                                                | 3                   | 2,5  | 7             | 5,3  | 0,340  | 0,46; 0,12-1,81  |
| СДВГ                                                                 | 6                   | 5    | 8             | 6,1  | 0,788  | 0,82; 0,28-2,42  |
| РАС                                                                  | 3                   | 2,5  | 2             | 1,5  | 0,671  | 1,67; 0,27-10,15 |
| Психические расстройства                                             | 1                   | 0,8  | 2             | 1,5  | 1,000  | 0,55; 0,49-6,1   |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0.05). |                     |      |               |      |        |                  |

*Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.*

В соответствии с полученными данными, частота незрелости структур головного мозга, обнаруженная с помощью НСГ была статистически значимо выше в основной группе ( $p=0,027$ ). Шансы незрелости структур головного мозга детей, рожденных с помощью ВРТ, были в 2,75 раз выше, чем у детей, зачатых спонтанно (95% ДИ: 1,09-6,93). При сравнении частоты других патологических состояний у детей обеих групп статистически значимые различия отсутствовали.

### 5.3 Анализ влияния ВРТ и других факторов риска на развитие патологии со стороны нервной системы и когнитивных нарушений у детей, зачатых с помощью ВРТ [92, с. 78]

Учитывая полученные результаты, нами была сопоставлена частота влияния различных факторов на незрелость структур головного мозга в исследуемых группах, определяемая на НСГ (таблица 25).

Таблица 25 – Сравнение влияния различных факторов риска на развитие незрелости структур головного мозга у ЕЗ и детей, зачатых с помощью ВРТ

| Факторы риска                     | Наличие незрелости<br>структур головного<br>мозга |      |                       |      | p       | ОШ; 95%<br>ДИ        | p**   | ОШ; 95%<br>ДИ       |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------|------|-----------------------|------|---------|----------------------|-------|---------------------|
|                                   | Наличие<br>(n=23)                                 |      | Отсутствие<br>(n=229) |      |         |                      |       |                     |
|                                   | Абс.                                              | %    | Абс.                  | %    |         |                      |       |                     |
| 1                                 | 2                                                 | 3    | 4                     | 5    | 6       | 7                    | 8     | 9                   |
| Многоплодная<br>беременность      | 12                                                | 52,2 | 38                    | 16,6 | <0,001* | 5,48; 2,25-<br>13,34 | 0,736 | 1,22; 0,38-<br>3,94 |
| Неразвивающиеся<br>беременности   | 4                                                 | 17,4 | 36                    | 15,7 | 0,769   | 1,13; 0,36-<br>3,51  | 0,029 | 2,84; 1,11-<br>7,26 |
| Аборты в анамнезе                 | 6                                                 | 26,1 | 40                    | 17,5 | 0,393   | 1,67; 0,62-<br>4,49  | 0,015 | 3,38; 1,27-<br>9,03 |
| Заболевания<br>щитовидной железы  | 3                                                 | 13   | 58                    | 25,3 | 0,305   | 0,44; 0,13-<br>1,54  | 0,039 | 2,65; 1,05-<br>6,72 |
| ХП                                | 9                                                 | 39,1 | 58                    | 25,3 | 0,213   | 1,9; 0,78-<br>4,61   | 0,016 | 3,22; 1,24-<br>8,35 |
| УПБ                               | 10                                                | 43,5 | 73                    | 31,9 | 0,256   | 1,64; 0,69-<br>3,92  | 0,031 | 2,78; 1,1-<br>7,02  |
| Преждевременные<br>роды           | 16                                                | 69,6 | 23                    | 10   | <0,001* | 20,47;<br>7,63-54,94 | 0,688 | 1,25; 0,43-<br>3,66 |
| Низкая масса тела<br>при рождении | 14                                                | 60,9 | 19                    | 8,3  | <0,001* | 17,19;<br>6,58-44,91 | 0,435 | 1,51; 0,54-<br>4,28 |
| Внутриутробная<br>пневмония       | 7                                                 | 30,4 | 9                     | 3,9  | <0,001* | 10,69;<br>3,52-32,47 | 0,042 | 2,74;<br>1,04-7,22  |
| РДС                               | 9                                                 | 39,1 | 13                    | 5,7  | <0,001* | 10,68; 3,9-<br>29,25 | 0,057 | 2,58;<br>0,97-6,82  |
| Асфиксия<br>новорожденного        | 8                                                 | 34,8 | 14                    | 6,1  | <0,001* | 8,19; 2,97-<br>22,58 | 0,011 | 3,78;1,36-<br>10,51 |
| Пневмопатия у<br>ребенка          | 5                                                 | 21,7 | 7                     | 3,1  | 0,002*  | 8,81; 2,54-<br>30,57 | 0,042 | 2,68;<br>1,04-6,94  |
| ЗВУР                              | 4                                                 | 17,4 | 6                     | 2,6  | 0,008*  | 7,83; 2,03-<br>30,16 | 0,056 | 2,51;<br>0,98-6,44  |

Продолжение таблицы 25

| 1                                                                                                                                                                                                     | 2  | 3    | 4  | 5    | 6      | 7                | 8     | 9               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|----|------|--------|------------------|-------|-----------------|
| Патологическая гипербилирубинемия                                                                                                                                                                     | 13 | 56,5 | 72 | 31,4 | 0,020* | 2,84; 1,19-6,77  | 0,038 | 2,69; 1,06-6,84 |
| ВПР ССС                                                                                                                                                                                               | 8  | 34,8 | 27 | 11,8 | 0,007* | 3,99; 1,55-10,29 | 0,064 | 2,43; 0,95-6,24 |
| Примечание: * различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). ** Оценки влияния ВРТ на частоту незрелости структур головного мозга, скорректированные на влияние соответствующего фактора. |    |      |    |      |        |                  |       |                 |

*Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.*

В соответствии с полученными данными, незрелость структур головного мозга, диагностированная с помощью НСГ, была статистически значимо выше в группе детей от многоплодной беременности (ОШ=5,48; 95% ДИ: 2,25-13,34), родившихся преждевременно (ОШ=20,47; 95% ДИ: 7,63-54,94), с низкой массой тела (ОШ=17,19; 95% ДИ: 46,58-44,91), с внутриутробной пневмонией (ОШ=10,69; 95% ДИ: 3,52-32,47), с РДС (ОШ=10,68; 95% ДИ: 3,9-29,25), с асфиксией новорожденного (ОШ=8,19; 95% ДИ: 2,97-22,58), с пневмопатией (ОШ=8,81; 95% ДИ: 2,54-30,57), с ЗВУР (ОШ=7,83; 95% ДИ: 2,03-30,16), с патологической гипербилирубинемией в период новорожденности (ОШ=2,84; 95% ДИ: 1,19-6,77), с ВПР ССС (ОШ=3,99; 95% ДИ: 1,55-10,29).

При устранении влияния многоплодной беременности, преждевременных родов, низкой масса тела при рождении, РДС, ЗВУР и ВПР ССС с помощью метода бинарной логистической регрессии, статистическая значимость для фактора применения ВРТ исчезла, что свидетельствовало о практически полной определенности связи между применением ВРТ и развитием незрелости структур головного мозга такими факторами, как многоплодная беременность, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, РДС, ЗВУР и ВПР ССС.

При построении логистической регрессии с принудительным включением ВРТ в регрессионную модель со значимыми факторами риска само применение ВРТ потеряло свою значимость ( $p=0,690$ ; ОШ =1,33; 95% ДИ: 0,33-5,36), что говорит об отсутствии самостоятельного влияния ВРТ на развитие незрелости структур головного мозга. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наблюдаемая ассоциация между применением ВРТ и незрелостью мозговых структур является опосредованной и реализуется через осложнения перинатального периода.

Далее мы проанализировали влияние факторов риска на развитие незрелости структур головного мозга в когорте детей, зачатых с помощью ВРТ (таблица 26). Данный анализ позволил идентифицировать ключевые предикторы

нарушения созревания церебральных структур в данной группе пациентов и оценить их относительный вклад в развитие изучаемой патологии.

Таблица 26 – Сравнение частоты влияния различных факторов на вероятность развития незрелости структур головного мозга у детей, рожденных с применением ВРТ

| Факторы риска                                                                                                         | Наличие незрелости структур<br>головного мозга у детей,<br>рожденных с помощью ВРТ |      |                       |      | p       | ОШ; 95% ДИ            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------|------|---------|-----------------------|
|                                                                                                                       | Наличие (n=16)                                                                     |      | Отсутствие<br>(n=104) |      |         |                       |
|                                                                                                                       | Абс.                                                                               | %    | Абс.                  | %    |         |                       |
| Многоплодная<br>беременность                                                                                          | 11                                                                                 | 68,8 | 37                    | 35,6 | 0,015*  | 3,98; 1,29-12,34      |
| Аборты в анамнезе                                                                                                     | 3                                                                                  | 18,8 | 8                     | 7,7  | 0,164   | 2,77; 0,65-11,78      |
| Заболевания<br>щитовидной железы                                                                                      | 0                                                                                  | 0    | 25                    | 24   | 0,105   | 0,09; 0,01-1,63       |
| ХП                                                                                                                    | 6                                                                                  | 37,5 | 17                    | 16,3 | 0,080   | 3,07; 0,98-9,58       |
| УПБ                                                                                                                   | 8                                                                                  | 50   | 31                    | 29,8 | 0,151   | 2,36; 0,81-6,84       |
| Преждевременные роды                                                                                                  | 13                                                                                 | 81,3 | 17                    | 16,3 | <0,001* | 22,18; 5,7-86,29      |
| ИКСИ                                                                                                                  | 8                                                                                  | 50   | 65                    | 62,5 | 0,413   | 0,6; 0,21-1,73        |
| FET                                                                                                                   | 10                                                                                 | 62,5 | 81                    | 77,9 | 0,212   | 0,47; 0,16-1,44       |
| Прием прогестерона во<br>время беременности                                                                           | 6                                                                                  | 37,5 | 15                    | 14,4 | 0,035*  | 3,56; 1,13-11,25      |
| Прием эстрогена и<br>прогестерона                                                                                     | 4                                                                                  | 25   | 53                    | 51   | 0,063   | 0,32; 0,1-1,06        |
| Низкая масса тела при<br>рождении                                                                                     | 11                                                                                 | 68,8 | 14                    | 13,5 | <0,001* | 14,14; 4,27-<br>46,85 |
| Внутриутробная<br>пневмония                                                                                           | 5                                                                                  | 31,3 | 4                     | 3,8  | 0,002*  | 11,36; 2,65-<br>48,68 |
| РДС                                                                                                                   | 6                                                                                  | 37,5 | 7                     | 6,7  | 0,002*  | 8,31; 2,34-29,6       |
| Асфиксия<br>новорожденного                                                                                            | 4                                                                                  | 25   | 4                     | 3,8  | 0,011*  | 8,33; 1,84-37,71      |
| Пневмопатия у ребенка<br>(ателектазы легких,<br>болезнь гиалиновых<br>мембран, отечно-<br>геморрагический<br>синдром) | 3                                                                                  | 18,8 | 4                     | 3,8  | 0,049*  | 5,77; 1,16-28,71      |
| ЗВУР                                                                                                                  | 3                                                                                  | 18,8 | 3                     | 2,3  | 0,049*  | 5,77; 1,16-28,71      |
| Патологическая<br>гипербилирубинемия                                                                                  | 9                                                                                  | 56,3 | 34                    | 32,7 | 0,093   | 2,65; 0,91-7,71       |
| ВПР ССС                                                                                                               | 5                                                                                  | 31,3 | 17                    | 16,3 | 0,170   | 2,33; 0,72-7,56       |
| Примечание: * различия показателей статистически значимы (p<0.05).                                                    |                                                                                    |      |                       |      |         |                       |

Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.

В соответствии с полученными данными, незрелость структур головного мозга, диагностированная с помощью НСГ, была статистически значимо выше в группе детей, зачатых благодаря ВРТ, от многоплодной беременности (ОШ=3,98; 95% ДИ: 1,29-12,34), матери которых принимали прогестерон во время беременности (ОШ=3,56; 95% ДИ: 1,13-11,25), родившихся преждевременно (ОШ=22,18; 95% ДИ: 5,7-86,29), с низкой массой тела (ОШ=14,14; 95% ДИ: 4,27-46,85), с внутриутробной пневмонией (ОШ=11,36; 95% ДИ: 2,65-48,68), с РДС (ОШ=8,31; 95% ДИ: 2,34-29,6), с асфиксией новорожденного (ОШ=8,33; 95% ДИ: 1,84-37,71), с пневмопатией (ОШ=5,77; 95% ДИ: 1,16-28,71) и с ЗВУР (ОШ=5,77; 95% ДИ: 1,16-28,71). При сравнении частоты других факторов риска статистически значимые различия отсутствовали. Важно отметить, что выявленные ассоциации демонстрируют комплексное взаимодействие перинатальных факторов, которые могут потенцировать друг друга, создавая кумулятивный эффект на процесс созревания церебральных структур. Полученные результаты подчеркивают необходимость тщательного мониторинга детей из группы риска с целью своевременного выявления отклонений в неврологическом развитии.

#### **5.4 Разработка прогностической модели для определения вероятности незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ**

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ, в зависимости от анамнестических факторов методом бинарной логистической регрессии. Разработка модели включала несколько этапов: отбор клинически значимых предикторов, проверку мультиколлинеарности, оценку калибровочных характеристик и валидацию модели. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (7):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = - 3,89 + 3,29 * X_{\text{ПР}} + 1,7 * X_{\text{П}} \quad (7)$$

где P - вероятность незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ (%),  $X_{\text{ПР}}$  - преждевременные роды (0 - отсутствие, 1 - наличие),  $X_{\text{П}}$  - прием прогестерона во время беременности (0 - отсутствие, 1 - наличие).

Модель демонстрирует хорошие дискриминационные способности, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой ( $AUC = 0,82$ ; 95% ДИ: 0,74-0,89), что указывает на ее высокую прогностическую ценность в клинической практике. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 42,8% дисперсии вероятности выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ, определяются факторами, включенными в модель (3).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, преждевременные роды и прием прогестерона во время беременности имели прямую связь с вероятностью выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Характеристики связи предикторов модели (3) с вероятностью выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ

| Предикторы                                                         | Нескорректированные |         | Скорректированные  |         |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|--------------------|---------|
|                                                                    | ОШ; 95% ДИ          | p       | сОШ; 95% ДИ        | p       |
| Преждевременные роды                                               | 22,18; 5,7-86,29    | <0,001* | 26,92; 6,18-117,31 | <0,001* |
| Применение прогестерона во время беременности                      | 3,56; 1,13-11,25    | 0,035*  | 5,46; 1,18-25,25   | 0,030*  |
| Примечание: * - влияние предиктора статистически значимы (p<0,05). |                     |         |                    |         |

На рисунке 5 сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (3).

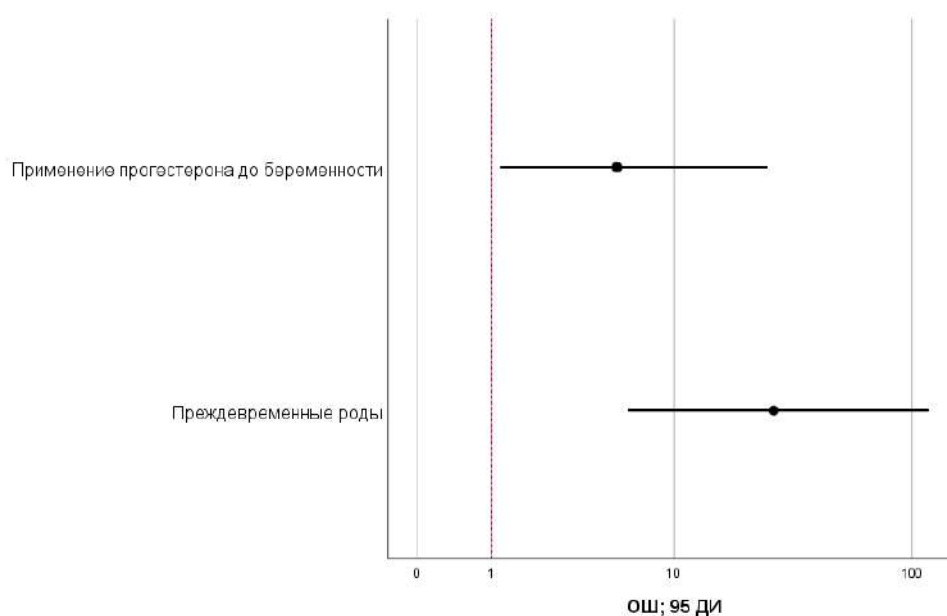


Рисунок 5 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 6.

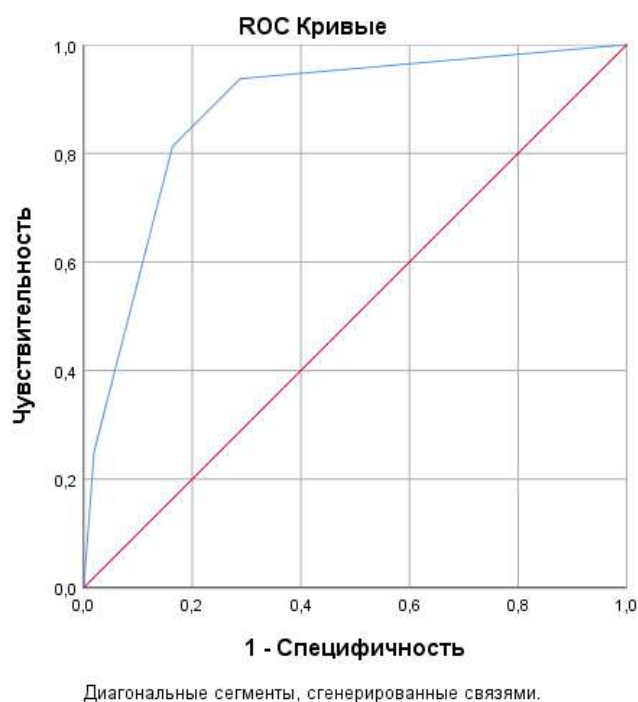


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ, от значений прогностической функции (3)

Площадь под ROC-кривой составила  $0,88 \pm 0,05$  (95% ДИ: 0,79-0,97). Значение логистической функции (3) в точке cut-off составило 6%. При значениях Р выше или равных 6% определялся высокий риск выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ, а при значениях Р <6% - низкий риск выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ. Чувствительность и специфичность модели (3) при данном пороговом значении составили 93,8% и 71,2%, соответственно.

Примером использования прогностической функции (3) для расчета вероятности выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у детей, рожденных с помощью ВРТ, может служить случай наблюдения ребенка, описанный ниже.

Мальчик Т., 06.10.2020 г.р. (30 месяцев на момент осмотра). Ребенок от 3 беременности, 3 родов путем КС. Ребенок родился преждевременно на 34 неделе с весом 2125 г, ростом 44, ОГ 32 см, ОГК 30 см

Из анамнеза матери: образование высшее, трудоустроена. Рост 165 см, вес 51 кг, ИМТ=18,73 кг/м<sup>2</sup>. В гинекологическом анамнезе имели место быть внематочные беременности, односторонняя тубэктомия, диагностическая лапароскопия, вторичное бесплодие трубного происхождения продолжительностью 60 месяцев, 1 попытка ВРТ, 1 беременность, 1 роды.

Данная беременность от второй попытки ЭКО, метод оплодотворения в данной программе - классическое ЭКО с FET. Беременность одноплодная, протекла без осложнений. Роды 16.07.2022 преждевременные на 36 неделе, естественным путем. Рост при рождении- 52 см, вес - 2957 г, оценка по шкале Апгар - 8-9 баллов. Ребенок осмотрен 28.03.2023 в 8-месячном возрасте. Из анамнеза: затяжная неонатальная желтуха, патологическая гипербилирубинемия, анемия, иммунизация по календарю прививок, частота заболеваемости 2 раза в год. Голову держать стал в 3 месяца, ползать и сидеть в 6 месяцев, в 8 месяцев стоять и ходить при поддержке. При осмотре кожные покровы обычной окраски, чистые, увеличены подчелюстные и паховые лимфатические узлы. На момент осмотра: вес 8630 г, рост 68 см, ОГ 47 см, ОГК 49 см, ЧСС=120/мин, ЧД=40/мин. Параметры при оценке веса, роста к возрасту и полу, а также веса к росту на момент осмотра в соответствии со стандартами ВОЗ вошли в коридор от 3-го до 97-го перцентиля. Ребенок находится на ГВ, прикорм был введен с 6-месячного возраста, отмечается склонность к запорам.

В данном случае были установлены следующие значения благоприятных и неблагоприятных факторов:

- Преждевременные роды ( $X_{\text{ПР}} = 1$ )
- Применение прогестерона во время беременности ( $X_{\text{П}} = 1$ )

Исходя из выявленных факторов, вероятность выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у ребенка, рассчитанная по формуле (3), составила 75%. В связи с тем, что полученное значение превышает 6%, было сделано предположение вероятности выявления незрелости структур головного мозга на НСГ у данного ребенка.

Факт: Из анамнеза известно, что у ребенка при проведении НСГ была обнаружена незрелость структур головного мозга. Таким образом, можно сделать вывод о том, что прогностическая модель (3) позволяет предсказать риск возникновения незрелости структур головного мозга на НСГ у ребенка на основании сведений о факторах риска на основе данных материнского анамнеза, что поможет своевременно откорректировать данное патологическое состояние на этапе постнатального ухода.

## 5.5 Обсуждение [92, с. 78]

Результаты проведенного исследования показали, что показатели психомоторного развития детей в группах ВРТ и ЕЗ статистически значимо не различались. Вместе с тем, дети из группы ВРТ несколько раньше начинали ходить с поддержкой (медиана 10 мес. против 11 мес.,  $p=0,015$ ), что, вероятно, отражает не биологическое преимущество, а особенности родительского ухода: семьи, для которых рождение ребёнка стало результатом длительного лечения бесплодия, как правило, уделяют больше внимания развитию детей и активно стимулируют их моторные навыки [93, с. 1948].

Основным статистически значимым результатом стало более частое выявление незрелости структур головного мозга по данным НСГ у детей после ВРТ (13,3% против 5,3% в группе ЕЗ; ОШ=2,75; 95% ДИ: 1,09–6,93;  $p=0,027$ ).

При многофакторном анализе было установлено, что данная ассоциация полностью объясняется влиянием перинатальных факторов риска: многоплодной беременности, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, асфиксии новорождённого и патологической гипербилирубинемии. Таким образом, само применение ВРТ не является независимым предиктором незрелости мозга, а выявленная связь опосредована акушерскими и неонатальными осложнениями, что согласуется с данными других исследований [35, с. 116; 38, с.817; 106, с. 73].

Полученная прогностическая модель показала, что наибольшее влияние на вероятность выявления незрелости структур головного мозга оказывают преждевременные роды (сОШ=26,92; 95% ДИ: 6,18–117,31;  $p<0,001$ ) и применение прогестерона во время беременности (сОШ=5,46; 95% ДИ: 1,18–25,25;  $p=0,030$ ). Это подчёркивает важность не только медицинских технологий, но и индивидуальных характеристик беременности в формировании неврологического прогноза.

При этом роль материнских факторов — ожирения, курения, соматической и экстрагенитальной патологии, а также социально-экономического статуса — остаётся важным направлением для дальнейших исследований, так как они могут определять неблагоприятный исход наряду с осложнениями беременности [78, с. 12; 81, с. 31]. Недоношенность, низкая масса тела при рождении, асфиксия, внутриутробные инфекции являются универсальными факторами риска, определяющими степень зрелости органов и систем у новорождённых [179].

Интересным наблюдением стало отсутствие детей с ДЦП в группе ВРТ, а также более высокая (хотя статистически незначимая) частота СДВГ и когнитивных нарушений среди детей после естественного зачатия. Это может быть связано с более тщательной прегравидарной подготовкой и наблюдением женщин, участвующих в программах ВРТ, что согласуется с выводами Fauque et al. (2021) [28, с. 808].

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что неврологическое развитие детей, рождённых с помощью ВРТ, в целом сопоставимо с когортой ЕЗ, а выявленные различия обусловлены перинатальными факторами риска, а не самим методом зачатия. В то же время выявление и контроль этих факторов имеет принципиальное значение: ранняя профилактика и своевременная реабилитация позволяют нивелировать возможные неблагоприятные последствия и обеспечивают благоприятные перспективы адаптации ребёнка в обществе [178, с. 5]:

## 6 ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ С ПОМОЩЬЮ ВРТ, В СРАВНЕНИИ С ЕЗ ДЕТЬМИ

### 6.1 Сравнительная оценка встречаемости иммунных патологий у детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми [180]

Проведенный анализ частоты развития патологии иммунной системы у детей в зависимости от способа их зачатия продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий исследуемых групп по патологиям иммунной системы (таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительные данные частоты патологии иммунной системы в исследуемых группах

| Иммунные патологические состояния                                    | Группы исследования |      |            |      | p     | ОШ; 95% ДИ      |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|------|------------|------|-------|-----------------|
|                                                                      | ВРТ (n=120)         |      | ЕЗ (n=132) |      |       |                 |
|                                                                      | Абс.                | %    | Абс.       | %    |       |                 |
| Врожденная пневмония                                                 | 9                   | 7,5  | 7          | 5,3  | 0,607 | 1,45; 0,52-4,02 |
| Внутриутробная инфекция                                              | 6                   | 5    | 3          | 2,3  | 0,316 | 2,26; 0,55-9,26 |
| Анемия                                                               | 33                  | 27,5 | 36         | 27,3 | 0,968 | 1,01; 0,58-1,76 |
| Заболевания вилочковой железы                                        | 0                   | 0    | 2          | 1,5  | 0,325 | 0,22; 0,01-4,56 |
| Аутоиммунная патология                                               | 0                   | 0    | 4          | 3    | 0,154 | 0,12; 0,01-2,22 |
| Аллергия                                                             | 39                  | 32,5 | 40         | 30,3 | 0,707 | 0,11; 0,65-1,89 |
| Лекарственная аллергия                                               | 13                  | 10,8 | 6          | 4,5  | 0,092 | 2,55; 0,94-6,94 |
| Иммунизация, согласно календарю вакцинации                           | 44                  | 36,7 | 48         | 36,4 | 0,960 | 1,01; 0,61-1,69 |
| Реакция на вакцинацию                                                | 11                  | 9,2  | 7          | 5,3  | 0,328 | 1,8; 0,68-4,81  |
| Лимфаденопатия                                                       | 4                   | 3,3  | 10         | 7,6  | 0,174 | 0,42; 0,13-1,38 |
| Спленомегалия                                                        | 2                   | 1,7  | 1          | 0,8  | 0,606 | 2,22; 0,2-24,8  |
| Гепатомегалия                                                        | 4                   | 3,3  | 1          | 0,8  | 0,195 | 4,52; 0,5-41    |
| Периферическая лимфаденопатия                                        | 9                   | 7,5  | 12         | 9,1  | 0,648 | 0,81; 0,33-2    |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0.05). |                     |      |            |      |       |                 |

Врожденная пневмония, ВУИ, аллергические заболевания, реакция на вакцинацию чаще встречались в группе ВРТ, в то время как аутоиммунная патология и заболевания вилочковой железы были обнаружены только в контрольной группе. Однако, данные оказались статистически незначимыми. Ни у одного из пациентов не было выявлено тяжелых изменений клеточного и гуморального звена иммунитета.

### 6.2 Сравнительная оценка основных показателей ОАК у детей исследуемых групп

В рамках исследования у всех детей был проведен ОАК с целью проведения сравнительного анализа показателей в зависимости от способа зачатия (таблица

29). Медианы уровня лимфоцитов в крови были статистически значимо выше в основной группе ( $p < 0,001$ ), в то время как медианы уровня нейтрофилов и СОЭ в крови оказались ниже ( $p < 0,001$  и  $p = 0,007$ , соответственно). Не было обнаружено статистически значимых различий по остальным показателям ОАК.

Таблица 29 – Показатели ОАК в группах исследования

| Показатели<br>ОАК                                                    | Группы исследования |            |                   |                | p       |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------------------|----------------|---------|
|                                                                      | BPT (n=120)         |            | E3 (n=132)        |                |         |
|                                                                      | Me [IQR]            | min-max    | Me [IQR]          | min-max        |         |
| Гемоглобин<br>(г/л)                                                  | 117 [112-123]       | 90-140     | 116 [110-121,5]   | 85-140         | 0,615   |
| Эритроциты<br>(RBC) * 10 <sup>12</sup> /л                            | 4,54 [4,33-4,85]    | 3,20-6,26  | 4,63 [4,40-4,93]  | 3,78-5,71      | 0,201   |
| МСН                                                                  | 25,9 [24,6-26,8]    | 17,5-30    | 25,5 [24,15-26,5] | 17-34,6        | 0,99    |
| Лейкоциты<br>(WBC) * 10 <sup>9</sup> /л                              | 9,34 [7,19-11,60]   | 4,07-23,31 | 9,41 [7,30-11,58] | 4,19-<br>25,63 | 0,696   |
| Лимфоциты (%)                                                        | 62,4 [54,2-70,0]    | 2,1-84,3   | 53,7 [41,9-60,25] | 3,9-77,7       | <0,001* |
| Эозинофилы<br>(%)                                                    | 2,1 [1,2-3,3]       | 0-11,2     | 2,6 [1,6-4,0]     | 0,1-22,5       | 0,030   |
| Моноциты (%)                                                         | 7 [6,0-8,5]         | 0,3-13,6   | 7,1 [6,0-8,8]     | 0,5-17,2       | 0,794   |
| Нейтрофилы<br>(%)                                                    | 25,65 [18,05-31,35] | 1,43-57,7  | 32,5 [24,2-43,0]  | 1,45-64,6      | <0,001* |
| СОЭ (мм/ч)                                                           | 8 [5-14]            | 2-37       | 11 [6,5-18,0]     | 2-50           | 0,007*  |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                     |            |                   |                |         |

Оценка ОАК проводилась в соответствии с возрастными нормативами лаборатории и классифицировалась как норма, то есть попадающие в референтные диапазоны, а также высокие или низкие уровни. При интерпретации результатов учитывались физиологические особенности гемопоэза у детей раннего возраста, которые характеризуются лабильностью показателей и возрастными транзиторными состояниями. В таблице 30 представлены результаты оценки ОАК исследуемых групп.

Таблица 30 – Сравнительные данные результатов основных показателей ОАК в исследуемых группах в соответствии с нормативами лаборатории

| Показатели ОАК                                                       | n           | Результаты |                |               | p                                                                |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|------------|----------------|---------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                      |             | норма      | высокие уровни | низкие уровни |                                                                  |
| Гемоглобин                                                           | BPT (n=117) | 99(84,6)   | 0(0)           | 18(15,4)      | 0,054                                                            |
|                                                                      | E3 (n=131)  | 121(92,4)  | 0(0)           | 10(7,6)       |                                                                  |
| Эритроциты (RBC)                                                     | BPT (n=117) | 109(93,2)  | 8(6,8)         | 0(0)          | 0,791                                                            |
|                                                                      | E3 (n=131)  | 124(94,7)  | 7(5,3)         | 0(0)          |                                                                  |
| МСН                                                                  | BPT (n=117) | 89(76,1)   | 7(6)           | 21(17,9)      | 0,161                                                            |
|                                                                      | E3 (n=131)  | 101(77,1)  | 2(1,5)         | 28(21,4)      |                                                                  |
| Лейкоциты (WBC)                                                      | BPT (n=117) | 95(81,2)   | 12(10,3)       | 10(8,5)       | 0,031*                                                           |
|                                                                      | E3 (n=131)  | 121(92,4)  | 6(4,6)         | 4(3,1)        |                                                                  |
| Лимфоциты                                                            | BPT (n=117) | 50(42,7)   | 60(51,3)       | 7(6)          | 0,001*<br>p <sub>1-2</sub> = 0,005*<br>p <sub>2-3</sub> = 0,005* |
|                                                                      | E3 (n=131)  | 73(55,7)   | 39(29,8)       | 19(14,5)      |                                                                  |
| Эозинофилы                                                           | BPT (n=119) | 93(78,2)   | 7(5,9)         | 19(16)        | 0,593                                                            |
|                                                                      | E3 (n=129)  | 105(81,4)  | 9(7)           | 15(11,6)      |                                                                  |
| Моноциты                                                             | BPT (n=117) | 102(87,2)  | 5(4,3)         | 10(8,5)       | 0,599                                                            |
|                                                                      | E3 (n=130)  | 108(83,1)  | 9(6,9)         | 13(10)        |                                                                  |
| Нейтрофилы                                                           | BPT (n=116) | 61(52,6)   | 4(3,4)         | 51(44)        | 0,025*<br>p <sub>2-3</sub> = 0,030*                              |
|                                                                      | E3 (n=131)  | 76(58)     | 14(10,7)       | 41(31,3)      |                                                                  |
| СОЭ                                                                  | BPT (n=117) | 70(59,8)   | 37(31,6)       | 10(8,5)       | 0,093                                                            |
|                                                                      | E3 (n=131)  | 64(48,9)   | 59(45)         | 8(6,1)        |                                                                  |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |             |            |                |               |                                                                  |

*Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.*

В результате сравнения результатов оценки в соответствии с возрастными нормативами лаборатории уровня лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов у детей в зависимости от способа зачатия были установлены статистически

значимые различия ( $p=0,031$ ,  $p=0,001$  и  $p=0,025$ , соответственно). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой отклонений уровня лейкоцитов, как в сторону повышения, так и понижения, в сравнении с ЕЗ детьми. Кроме того, среди детей, зачатых с помощью ВРТ, чаще наблюдался лимфоцитоз и сниженный уровень нейтрофилов. Обнаруженные изменения могут отражать особенности адаптации иммунной системы у детей после ВРТ и требуют дальнейшего изучения для определения их клинической значимости. Частота отклонений других показателей ОАК в зависимости от способа зачатия статистически значимых различий не имела.

Следует отметить определенную тенденцию к снижению гемоглобина и СОЭ среди детей, зачатых с помощью ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем ( $p=0,054$  и  $p=0,093$ , соответственно).

Влияние ВРТ на ОАК было оценено с учетом устранения влияния конфаундеров (многоплодия, КС, ГВ до 6-месячного возраста ребенка) на статистически значимые показатели ОАК путем применения порядковой логистической регрессии (таблица 31).

Таблица 31 – Оценки положения, характеризующие влияние факта применения ВРТ на относительные оценки показателей ОАК по сравнению с референсными значениями

| Показатели ОАК                                                           | Оценки положения<br>нескорректированные |         | Оценки положения<br>скорректированные на влияние<br>многоплодия, способа<br>родоразрешения, ГВ |         |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                          | $\beta$ (95% ДИ)                        | p       | $\beta$ (95% ДИ)                                                                               | p       |
| Гемоглобин                                                               | -0,78 (-1,61; 0,29)                     | 0,059   | -0,77 (-1,78; 0,23)                                                                            | 0,132   |
| Лимфоциты                                                                | 0,92 (0,43; 1,42)                       | <0,001* | 1,13 (0,53; 1,73)                                                                              | <0,001* |
| Лейкоциты (WBC)                                                          | 0,02 (-0,72; 0,77)                      | 0,951   | 0,34 (-0,85; 0,92)                                                                             | 0,940   |
| Нейтрофилы                                                               | -0,64 (-1,13; -0,14)                    | 0,013*  | -0,74 (-1,33; 0,14)                                                                            | 0,015*  |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). |                                         |         |                                                                                                |         |

При устранении влияния конфаундеров статистически значимое влияние ВРТ на уровень лимфоцитов и нейтрофилов в крови сохранялось ( $p<0,001$  и  $p=0,015$ , соответственно). Данное наблюдение свидетельствует о наличии прямого или опосредованного воздействия ВРТ на процессы гемопоэза и иммунологического созревания у детей раннего возраста.

Было проведено сравнение медиан показателей ОАК у детей, рожденных с помощью ВРТ, в зависимости от метода (ИКСИ или классическое ЭКО) (таблица 32).

Таблица 32 – Показатели ОАК детей в зависимости от метода ВРТ (стандартное ЭКО или ИКСИ)

| Показатели ОАК                                                       | Группы исследования |            |                   |            | p      |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------------------|------------|--------|
|                                                                      | Классическое ЭКО    |            | ИКСИ              |            |        |
|                                                                      | Me [IQR]            | min-max    | Me [IQR]          | min-max    |        |
| Гемоглобин (г/л)                                                     | 120 [113-127]       | 94-136     | 115 [109,5-120]   | 90-140     | 0,004* |
| Эритроциты * 10 <sup>12</sup> /л                                     | 4,68 [4,38-5,01]    | 3,60-5,30  | 4,51 [4,30-4,77]  | 3,20-6,26  | 0,049* |
| МСН                                                                  | 25,75 [24,7-26,8]   | 18,7-29,8  | 26 [24,6-26,8]    | 17,5-30    | 0,772  |
| Лейкоциты * 10 <sup>9</sup> /л                                       | 9,89 [7,56-11,74]   | 4,07-17,32 | 9,11 [7,11-11,53] | 4,48-23,31 | 0,651  |
| Лимфоциты (%)                                                        | 60,4 [53,4-67,6]    | 2,11-80,4  | 64,0 [57,0-71,0]  | 4-84,3     | 0,162  |
| Эозинофилы (%)                                                       | 2,05 [1,1-3,5]      | 0-11,2     | 2,2 [1,2-3,2]     | 0,1-10,4   | 0,772  |
| Моноциты (%)                                                         | 7,0 [6,0-8,3]       | 0,32-13,60 | 7,2 [6,1-8,5]     | 0,46-13,6  | 0,780  |
| Нейтрофилы (%)                                                       | 28,5 [23,4-31,7]    | 1,43-49,4  | 23,4 [17,0-30,7]  | 2,26-57,7  | 0,046* |
| СОЭ (мм/ч)                                                           | 9 [6-14]            | 2-26       | 8 [5-14]          | 2-37       | 0,409  |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                     |            |                   |            |        |

Медианы уровня гемоглобина, эритроцитов и нейтрофилов в крови были статистически значимо ниже в группе детей, рожденных с помощью ИКСИ (p=0,004, p=0,049, p=0,046, соответственно). Не было обнаружено статистически значимых различий по остальным показателям ОАК.

При оценке результатов ОАК детей в соответствии с референсными значениями лаборатории в зависимости от метода ВРТ статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 33).

Таблица 33 – Оценка ОАК у детей, рожденных с помощью ВРТ, в зависимости от метода (ИКСИ или классическое ЭКО) в соответствии с нормативами лаборатории

| Показатели ОАК | n           | Результаты |                |               | p     |
|----------------|-------------|------------|----------------|---------------|-------|
|                |             | норма      | высокие уровни | низкие уровни |       |
| 1              | 2           | 3          | 4              | 5             | 6     |
| Гемоглобин     | ЭКО (n=46)  | 38(82,6)   | 0(0)           | 8(17,4)       | 0,628 |
|                | ИКСИ (n=71) | 61(85,9)   | 0(0)           | 10(14,1)      |       |

Продолжение таблицы 33

| 1                                                                                                                                                                           | 2           | 3        | 4        | 5        | 6     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|----------|----------|-------|
| Эритроциты (RBC)                                                                                                                                                            | ЭКО (n=46)  | 45(97,8) | 1(2,2)   | 0(0)     | 0,145 |
|                                                                                                                                                                             | ИКСИ (n=71) | 64(90,1) | 7(9,9)   | 0(0)     |       |
| МСН                                                                                                                                                                         | ЭКО (n=46)  | 36(78,3) | 4(8,7)   | 6(13)    | 0,379 |
|                                                                                                                                                                             | ИКСИ (n=71) | 53(74,6) | 3(4,2)   | 15(21,1) |       |
| Лейкоциты (WBC)                                                                                                                                                             | ЭКО (n=46)  | 35(76,1) | 6(13)    | 5(10,9)  | 0,553 |
|                                                                                                                                                                             | ИКСИ (n=71) | 60(84,5) | 6(8,5)   | 5(7)     |       |
| Лимфоциты                                                                                                                                                                   | ЭКО (n=46)  | 21(45,7) | 24(52,2) | 1(2,2)   | 0,401 |
|                                                                                                                                                                             | ИКСИ (n=71) | 29(40,8) | 36(50,7) | 6(8,5)   |       |
| Эозинофилы                                                                                                                                                                  | ЭКО (n=46)  | 33(71,7) | 3(6,5)   | 10(21,7) | 0,363 |
|                                                                                                                                                                             | ИКСИ (n=73) | 60(82,2) | 4(5,5)   | 9(12,3)  |       |
| Моноциты                                                                                                                                                                    | ЭКО (n=46)  | 39(84,8) | 3(6,5)   | 4(8,7)   | 0,686 |
|                                                                                                                                                                             | ИКСИ (n=71) | 63(88,7) | 2(2,8)   | 6(8,5)   |       |
| Нейтрофилы                                                                                                                                                                  | ЭКО (n=45)  | 26(57,8) | 0(0)     | 19(42,2) | 0,297 |
|                                                                                                                                                                             | ИКСИ (n=71) | 35(49,3) | 4(5,6)   | 32(45,1) |       |
| СОЭ                                                                                                                                                                         | ЭКО (n=46)  | 29(63)   | 15(32,6) | 2(4,3)   | 0,424 |
|                                                                                                                                                                             | ИКСИ (n=71) | 41(57,7) | 22(31)   | 8(11,3)  |       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05), ** С поправкой на следующие факторы: возраст матери, возраст ребенка, КС, недоношенность, многоплодие. |             |          |          |          |       |

*Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.*

Было проведено сравнение показателей ОАК у детей, рожденных после FET или Fresh-ET (таблица 34). Следует отметить, что представленные значения отражают описательные статистические характеристики исследуемых групп. Медианы уровня эритроцитов и нейтрофилов в крови были статистически значимо выше в группе детей, рожденных после FET ( $p=0,029$ ,  $p=0,009$ , соответственно), в то время как уровень МСН и лейкоцитов в крови оказались выше в группе детей, рожденных после Fresh-ET ( $p=0,007$ ,  $p=0,022$ , соответственно).

Таблица 34 – Показатели ОАК детей, зачатых в результате FET или Fresh-ET

| Показатели ОАК                                                       | Группы исследования |            |                   |            | p      |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------------------|------------|--------|
|                                                                      | Fresh-ET            |            | FET               |            |        |
|                                                                      | Me [IQR]            | min-max    | Me [IQR]          | min-max    |        |
| Гемоглобин (г/л)                                                     | 116 [112-123]       | 96-130     | 117 [111-123,5]   | 90-140     | 0,830  |
| Эритроциты (RBC) *<br>10 <sup>12</sup> /л                            | 4,41 [4,21-4,71]    | 3,20-5,28  | 4,60 [4,35-4,89]  | 3,60-6,26  | 0,029* |
| MCH                                                                  | 26,5 [24,7-26,8]    | 25,5-27,3  | 25,5 [24,5-26,6]  | 17,5-29,8  | 0,007* |
| Лейкоциты (WBC) *<br>10 <sup>9</sup> /л                              | 10,50 [8,67-12,40]  | 5,73-23,31 | 8,82 [7,04-11,49] | 4,07-17,48 | 0,022* |
| Лимфоциты (%)                                                        | 65,0 [62,4-72,0]    | 4,0-82,5   | 64,0 [53,5-69,1]  | 2,1-84,3   | 0,058  |
| Эозинофилы (%)                                                       | 2,0 [0,9-2,6]       | 0,1-5,2    | 2,2 [1,4-3,5]     | 0-11,2     | 0,165  |
| Моноциты (%)                                                         | 6,8 [6,0-7,8]       | 0,5-11,0   | 7,2 [6,1-8,7]     | 0,3-13,6   | 0,248  |
| Нейтрофилы (%)                                                       | 20,8 [15,1-27,8]    | 2,26-57,70 | 27,0 [20,2-33,0]  | 1,43-56,90 | 0,009* |
| СОЭ (мм/ч)                                                           | 8 [5-14]            | 3-35       | 8,5 [5-14]        | 2-37       | 0,790  |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                     |            |                   |            |        |

В таблице 35 представлены результаты оценки ОАК у детей, рожденных после FET или Fresh-ET, в соответствии с нормативами лаборатории.

Таблица 35 – Оценка ОАК у детей, зачатых после FET или Fresh-ET в соответствии с нормативами лаборатории

| Показатели ОАК   | n               | Результаты |                |               | p     |
|------------------|-----------------|------------|----------------|---------------|-------|
|                  |                 | норма      | высокие уровни | низкие уровни |       |
| 1                | 2               | 3          | 4              | 5             | 6     |
| Гемоглобин       | Fresh-ET (n=29) | 25(86,2)   | 0(0)           | 4(13,8)       | 1,000 |
|                  | FET (n=88)      | 74(84,1)   | 0(0)           | 14(15,9)      |       |
| Эритроциты (RBC) | Fresh-ET (n=29) | 27 (93,1)  | 2(6,9)         | 0(0)          | 1,000 |
|                  | FET (n=88)      | 82(93,2)   | 6(6,8)         | 0(0)          |       |
| MCH              | Fresh-ET (n=29) | 23(79,3)   | 3(10,3)        | 3(10,3)       | 0,283 |
|                  | FET (n=88)      | 66(75)     | 4(4,5)         | 18(20,5)      |       |

Продолжение таблицы 35

| 1                                                                    | 2               | 3         | 4        | 5        | 6     |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|----------|----------|-------|
| Лейкоциты (WBC)                                                      | Fresh-ET (n=29) | 22(75,9)  | 6(20,7)  | 1(3,4)   | 0,088 |
|                                                                      | FET (n=88)      | 73(83)    | 6(6,8)   | 9(10,2)  |       |
| Лимфоциты                                                            | Fresh-ET (n=29) | 13 (44,8) | 12(41,4) | 4(13,8)  | 0,095 |
|                                                                      | FET (n=88)      | 37(42)    | 48(54,5) | 3(3,4)   |       |
| Эозинофилы                                                           | Fresh-ET (n=29) | 19(65,5)  | 2(6,9)   | 8(27,6)  | 0,115 |
|                                                                      | FET (n=90)      | 74(82,2)  | 5(5,6)   | 11(12,2) |       |
| Моноциты                                                             | Fresh-ET (n=29) | 26(89,7)  | 0(0)     | 3(10,3)  | 0,490 |
|                                                                      | FET (n=88)      | 76(86,4)  | 5(5,7)   | 7(8)     |       |
| Нейтрофилы                                                           | Fresh-ET (n=29) | 17(58,6)  | 2(6,9)   | 10(34,5) | 0,243 |
|                                                                      | FET (n=87)      | 44(50,6)  | 2(2,3)   | 41(47,1) |       |
| СОЭ                                                                  | Fresh-ET (n=29) | 17(58,6)  | 10(34,5) | 2(6,9)   | 0,891 |
|                                                                      | FET (n=88)      | 53(60,2)  | 27(30,7) | 8(9,1)   |       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                 |           |          |          |       |

*Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.*

В результате сравнения результатов оценки показателей ОАК у детей, рожденных после FET или Fresh-ET, статистически значимых различий обнаружено не было. Следует отметить определенную тенденцию к лейкоцитозу и лимфопении в группе Fresh-ET и наоборот лейкопении и лимфоцитозу в группе FET ( $p=0,088$  и  $p=0,095$ , соответственно). Полученные данные требуют дальнейшего изучения на расширенной выборке для подтверждения или опровержения наблюдаемых закономерностей.

### 6.3 Сравнительная оценка параметров иммунограммы детей в группах исследования

Для комплексной оценки иммунологического статуса детей, родившихся с помощью ВРТ и ЕЗ, проводилось исследование основных показателей иммунограммы. Полученные результаты представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Иммунный статус детей, зачатых в результате ВРТ, в сравнении с детьми, рожденных естественным путем

| Параметры иммунограммы                                                           | Группы исследования |           |                     |           | p       |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|---------|
|                                                                                  | BPT (n=120)         |           | E3 (n=132)          |           |         |
|                                                                                  | Me [IQR]            | min-max   | Me [IQR]            | min-max   |         |
| Т-лимфоциты (CD3+CD19-)                                                          | 67,3 [63,3-71,0]    | 45,9-81,2 | 66,8 [62,4-72,2]    | 25,9-82,8 | 0,823   |
| В- лимфоциты (CD3-CD19+)                                                         | 20,1 [17,4-25,8]    | 4,5-43,8  | 18,9 [15,1-22,8]    | 2,7-33,7  | 0,010*  |
| Th (CD4+CD8-)                                                                    | 38,4 [34,6-44,3]    | 19,1-61,7 | 36,9 [31,4-42,1]    | 20,4-57,8 | 0,008*  |
| Т-цитотоксические лимфоциты (CD4-CD8+)                                           | 23,1 [19,0-28,0]    | 11,4-44,3 | 24,4 [20,6-29,7]    | 11,8-44,3 | 0,052   |
| ИРИ                                                                              | 1,7 [1,3-2,3]       | 0,6-4,5   | 1,5 [1,1-1,9]       | 0,5-4,1   | 0,008*  |
| Активные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+)                                               | 8,6 [5,1-14,0]      | 1,6-31,9  | 11,5 [7,7-14,6]     | 2,8-40,0  | 0,002*  |
| CD3-HLA-DR+                                                                      | 22,65 [19,50-27,80] | 4,5-45,2  | 22,55 [18,20-26,15] | 2,9-35,2  | 0,147   |
| Натуральные киллеры NK (CD16+56+)                                                | 8,3 [5,8-12,1]      | 1,4-23,2  | 9,9 [6,7-15,7]      | 1,1-37,5  | 0,007*  |
| Т-NK (CD3+/CD16+56+)                                                             | 1,3 [0,8-1,7]       | 0,2-9,3   | 1,4 [1,0-2,0]       | 0,4-6,5   | 0,089   |
| Активированные Т-лимфоциты,экспрессирующие альфа-цепь рецептора ИЛ-2,% CD3+CD25+ | 6,8 [4,0-8,1]       | 0,2-12,2  | 7,9 [6,8-9,6]       | 0,4-13,1  | <0,001* |
| Маркер активации лимфоцитов,% CD95+                                              | 3,2 [1,9-5,1]       | 0,1-74    | 5,5 [3,9-6,8]       | 0,6-14,8  | <0,001* |
| IgM                                                                              | 0,69 [0,47-0,98]    | 0,25-2,53 | 0,92 [0,62-1,20]    | 0,25-3,28 | <0,001* |
| IgA                                                                              | 0,38 [0,25-0,60]    | 0,25-1,18 | 0,60 [0,38-0,82]    | 0,25-1,52 | <0,001* |
| IgG                                                                              | 6,42 [4,21-8,1]     | 3,20-17,2 | 7,77 [6,04-9,55]    | 3,20-16,0 | <0,001* |
| Частота заболеваемости в год                                                     | 2 [1-4]             | 0-11      | 4 [2-6]             | 0-15      | <0,001* |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05).             |                     |           |                     |           |         |

В соответствии с полученными данными, уровни В-лимфоцитов (CD3-CD19+) и Th (CD4+CD8-) были статистически значимо выше в группе детей, рожденных с помощью ВРТ (p=0,010\* и p=0,008\*, соответственно), а такие показатели как активные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) (p= 0,002), натуральные киллеры NK CD16- CD56+ (p<0,001), активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие альфа-цепь рецептора ИЛ-2, % CD3+CD25+

( $p < 0,001$ ), маркеры активации лимфоцитов, % CD95+ ( $p < 0,001$ ), уровни IgM( $p < 0,001$ ), IgA( $p < 0,001$ ) и IgG ( $p < 0,001$ ) оказались ниже, чем в контрольной группе.

Различия при сравнении остальных параметров иммунной системы не были статистически значимы.

Далее была проведена оценка анализов иммунного статуса в соответствии с нормативами лаборатории. Показатели иммунограммы классифицировалась как норма, то есть попадающие в референтные диапазоны, а также высокие или низкие уровни.

В таблице 37 представлены результаты оценки клеточного и гуморального иммунитета исследуемых групп.

Таблица 37 – Оценка иммунных клеток в исследуемых группах в соответствии с нормативами лаборатории

| Иммунные индикаторы                    | n           | Результаты |                |               | p      |
|----------------------------------------|-------------|------------|----------------|---------------|--------|
|                                        |             | норма      | высокие уровни | низкие уровни |        |
| Лимфоциты                              | BPT (n=117) | 50(42,7)   | 60(51,3)       | 7(6)          | 0,001* |
|                                        | E3 (n=131)  | 73(55,7)   | 39(29,8)       | 19(14,5)      |        |
| Т-лимфоциты (CD3+CD19-)                | BPT (n=118) | 99(83,9)   | 1(0,8)         | 18(15,3)      | 0,568  |
|                                        | E3 (n=132)  | 104(78,8)  | 2(1,5)         | 26(19,7)      |        |
| В- лимфоциты (CD3-CD19+)               | BPT (n=118) | 77(65,3)   | 38(32,2)       | 3(2,5)        | 0,241  |
|                                        | E3 (n=132)  | 93(70,5)   | 32(24,2)       | 7(5,3)        |        |
| Th (CD4+CD8-)                          | BPT (n=118) | 95(80,5)   | 14(11,9)       | 9(7,6)        | 0,004* |
|                                        | E3 (n=132)  | 100(75,8)  | 6(4,5)         | 26(19,7)      |        |
| Т-цитотоксические лимфоциты (CD4-CD8+) | BPT (n=118) | 50(42,4)   | 46(39)         | 22(18,6)      | 0,260  |
|                                        | E3 (n=132)  | 54(40,9)   | 62(47)         | 16(12,1)      |        |
| ИРИ                                    | BPT (n=118) | 66(55,9)   | 30(25,4)       | 22(18,6)      | 0,051  |
|                                        | E3 (n=132)  | 74(56,1)   | 20(15,2)       | 38(28,8)      |        |

Продолжение таблицы 37

| 1                                                                                | 2           | 3         | 4        | 5        | 6       |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|----------|----------|---------|
| Активные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+)                                               | BPT (n=118) | 41(34,7)  | 49(41,5) | 28(23,7) | 0,001*  |
|                                                                                  | E3 (n=132)  | 37(28)    | 82(62,1) | 13(9,8)  |         |
| CD3-HLA-DR+                                                                      | BPT (n=118) | 59(50)    | 56(47,5) | 3(2,5)   | 0,697   |
|                                                                                  | E3 (n=132)  | 65(49,2)  | 61(46,2) | 6(4,5)   |         |
| Натуральные киллеры NK (CD16+56+)                                                | BPT (n=118) | 58(49,2)  | 10(8,5)  | 50(42,4) | 0,059   |
|                                                                                  | E3 (n=132)  | 64(48,5)  | 24(18,2) | 44(33,3) |         |
| Т-NK (CD3+/CD16+56+)                                                             | BPT (n=118) | 118(100)  | 0(0)     | 0(0)     | -       |
|                                                                                  | E3 (n=132)  | 132(100)  | 0(0)     | 0(0)     |         |
| Маркер активации лимфоцитов, CD95+                                               | BPT (n=118) | 111(94,1) | 7(5,9)   | 0(0)     | 0,802   |
|                                                                                  | E3 (n=132)  | 123(93,2) | 9(6,8)   | 0(0)     |         |
| Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие альфа-цепь рецептора ИЛ-2, CD3+CD25+ | BPT (n=118) | 105(89)   | 13(11)   | 0(0)     | 0,030*  |
|                                                                                  | E3 (n=132)  | 104(78,8) | 28(21,2) | 0(0)     |         |
| IgM                                                                              | BPT (n=120) | 120(100)  | 0(0)     | 0(0)     | 0,499   |
|                                                                                  | E3 (n=132)  | 130(98,5) | 2(1,5)   | 0(0)     |         |
| IgA                                                                              | BPT (n=120) | 29(24,2)  | 0(0)     | 91(75,8) | <0,001* |
|                                                                                  | E3 (n=132)  | 61(46,2)  | 0(0)     | 71(53,8) |         |
| IgG                                                                              | BPT (n=120) | 73(60,8)  | 0(0)     | 47(39,2) | <0,001* |
|                                                                                  | E3 (n=132)  | 110(83,3) | 0(0)     | 22(16,7) |         |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0.05).             |             |           |          |          |         |

Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.

При сравнении абсолютного количества лимфоцитов в крови и Th (CD4+CD8-), активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих альфа-цепь рецептора ИЛ-2 (CD3+CD25+), IgA

и IgG в крови между исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия ( $p=0,001$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,030$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , соответственно). Различия объяснялись абсолютным лимфоцитозом, повышенным уровнем Th (CD4+CD8-), патологическим уровнем активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), снижением уровней IgA и IgG у детей, зачатых с помощью ВРТ.

Далее было оценено влияние ВРТ с учетом устранения конфаундеров (многоплодия, КС, ГВ до 6-месячного возраста ребенка) на статистически значимые показатели оценки результатов иммунограммы путем применения порядковой логистической регрессии (таблица 38).

Таблица 38 – Оценки положения, характеризующие влияние факта применения ВРТ на относительные оценки показателей иммунного статуса по сравнению с референсными значениями

| Иммунные индикаторы                                                              | Оценки положения нескорректированные |            | Оценки положения скорректированные на влияние многоплодия, способа родоразрешения, ГВ |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                                  | $\beta$ (95% ДИ)                     | p          | $\beta$ (95% ДИ)                                                                      | p          |
| Лимфоциты                                                                        | 0,92 (0,43; 1,42)                    | $<0,001^*$ | 1,13 (0,53; 1,73)                                                                     | $<0,001^*$ |
| Th (CD4+CD8-)                                                                    | 1,07 (0,42; 1,72)                    | 0,001*     | 1,47 (0,67; 2,28)                                                                     | $<0,001^*$ |
| Активные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+)                                               | -0,89 (-1,37; -0,4)                  | $<0,001^*$ | -0,99 (-1,56; -0,41)                                                                  | 0,001*     |
| Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие альфа-цепь рецептора ИЛ-2, CD3+CD25+ | -0,78 (-1,49; -0,07)                 | 0,032*     | -0,44 (-1,28; 0,39)                                                                   | 0,299      |
| IgA                                                                              | -0,99 (-1,53; -0,45)                 | $<0,001^*$ | -0,98 (-1,62; -0,33)                                                                  | 0,003*     |
| IgG                                                                              | -1,17 (-1,76; -0,58)                 | $<0,001^*$ | -1,04 (-1,73; -0,36)                                                                  | 0,003*     |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).         |                                      |            |                                                                                       |            |

При устранении влияния конфаундеров статистически значимое влияние ВРТ на показатели лимфоцитов, Th (CD4+CD8-), активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), IgA, IgG сохранялось ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,003$  и  $p=0,003$ , соответственно). Однако, статистически значимое влияние ВРТ на уровень активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих альфа-цепь рецептора ИЛ-2, CD3+CD25+ исчезло ( $p=0,299$ ).

В исследовании проводили оценку иммунного статуса детей, рожденных с помощью ВРТ, в зависимости от метода (ИКСИ или классическое ЭКО). Результаты отражены в таблице 39.

Таблица 39 – Иммунный статус детей в зависимости от метода ВРТ (классическое ЭКО или ИКСИ)

| Параметры<br>иммунограммы                                                                         | Группы исследования |           |                  |           | p     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|------------------|-----------|-------|
|                                                                                                   | Классическое ЭКО    |           | ИКСИ             |           |       |
|                                                                                                   | Me [IQR]            | min-max   | Me [IQR]         | min-max   |       |
| Т-лимфоциты<br>(CD3+CD19-)                                                                        | 68,0 [63,3-71,8]    | 25,9-82,8 | 66,9 [63,4-70,0] | 45,9-81,2 | 0,321 |
| В- лимфоциты (CD3-<br>CD19+)                                                                      | 19,9 [17,9-23,5]    | 2,7-33,7  | 20,3 [17,4-26,2] | 4,5-43,8  | 0,865 |
| Th (CD4+CD8-)                                                                                     | 38,1 [33,8-44,2]    | 20,4-57,8 | 38,7 [35,8-44,4] | 19,1-61,7 | 0,229 |
| Т-цитотоксические<br>лимфоциты (CD4-<br>CD8+)                                                     | 24,2 [19,9-28,4]    | 11,8-44,3 | 22,1 [17,8-26,2] | 11,4-44,3 | 0,094 |
| ИРИ                                                                                               | 1,6 [1,2-2,0]       | 0,5-4,1   | 1,8 [1,4-2,6]    | 0,6-4,5   | 0,085 |
| Активные Т-лимфоци-<br>ты (CD3+HLA-DR+)                                                           | 9,8 [4,8-15,9]      | 2,8-40,0  | 8,0 [5,2-12,2]   | 1,6-31,9  | 0,176 |
| CD3-HLA-DR+                                                                                       | 22,6 [19,8-27,5]    | 2,9-35,2  | 23,0 [19,2-27,9] | 4,5-45,2  | 0,796 |
| Натуральные киллеры<br>NK (CD16+56+)                                                              | 8,0 [6,0-11,5]      | 1,1-37,5  | 8,7 [5,7-12,8]   | 1,4-23,2  | 0,547 |
| Т-NK<br>(CD3+/CD16+56+)                                                                           | 1,4 [0,8-1,9]       | 0,4-6,5   | 1,2 [0,8-1,7]    | 0,2-9,3   | 0,694 |
| Активированные Т-<br>лимфоциты, экспрес-<br>сирующие альфа-цепь<br>рецептора ИЛ-2, %<br>CD3+CD25+ | 6,7 [2,7-7,7]       | 0,4-13,1  | 7,0 [4,3-8,3]    | 0,2-12,2  | 0,220 |
| Маркер активации<br>лимфоцитов,% CD95+                                                            | 3,6 [1,7-5,4]       | 0,6-14,8  | 2,9 [2,2-4,9]    | 0,1-74    | 0,678 |
| IgM                                                                                               | 0,7 [0,5-1,0]       | 0,3-3,3   | 0,7 [0,5-1,0]    | 0,3-2,5   | 0,458 |
| IgA                                                                                               | 0,4 [0,3-0,7]       | 0,3-1,5   | 0,4 [0,3-0,6]    | 0,3-1,2   | 0,091 |
| IgG                                                                                               | 6,8 [4,9-8,1]       | 3,2-16,0  | 6,0 [3,7-8,1]    | 3,2-17,2  | 0,188 |
| Частота<br>заболеваемости в год                                                                   | 4 [2-6]             | 0-15      | 2 [1-4]          | 0-11      | 0,252 |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы (p<0.05).                               |                     |           |                  |           |       |

Согласно полученным данным, в иммунологическом статусе между детьми, зачатыми с помощью классического ЭКО или ИКСИ, статистически значимых различий выявлено не было.

Кроме того, в исследовании была проведена оценка иммунного статуса детей, рожденных после FET или Fresh-ET. Результаты отражены в таблице 40.

Таблица 40 – Параметры иммунного статуса детей, зачатых после FET или Fresh-ET

| Параметры иммунограммы                                                           | Группы исследования |           |                  |           | p      |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|------------------|-----------|--------|
|                                                                                  | Fresh-ET            |           | FET              |           |        |
|                                                                                  | Me [IQR]            | min-max   | Me [IQR]         | min-max   |        |
| Т-лимфоциты (CD3+CD19-)                                                          | 69,3 [64,7-73,9]    | 47,6-79,3 | 67,0 [61,7-70,1] | 45,9-81,2 | 0,077  |
| В- лимфоциты (CD3-CD19+)                                                         | 19,7 [18,1-23,1]    | 4,5-36,1  | 20,5 [17,4-26,0] | 5,8-43,8  | 0,719  |
| Th (CD4+CD8-)                                                                    | 43,8 [38,0-50,3]    | 28,8-61,7 | 37,9 [33,8-42,4] | 19,1-58,0 | 0,001* |
| Т-цитотоксические лимфоциты (CD4-CD8+)                                           | 21,0 [16,3-24,4]    | 12,4-34,5 | 24,2 [19,5-28,5] | 11,4-44,3 | 0,018* |
| ИРИ                                                                              | 2,1 [1,6-3,2]       | 0,9-4,5   | 1,7 [1,2-2,2]    | 0,6-4,0   | 0,006* |
| Активные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+)                                               | 6,9 [3,7-8,7]       | 1,6-21,9  | 9,8 [5,8-15,0]   | 1,9-31,9  | 0,003* |
| CD3-HLA-DR+                                                                      | 21,6 [18,9-26,6]    | 7,3-37,5  | 23,9 [19,7-27,8] | 4,5-45,2  | 0,237  |
| Натуральные киллеры NK (CD16+56+)                                                | 6,7 [4,6-12,9]      | 1,4-23,2  | 8,3 [6,2-12,1]   | 2,7-22,4  | 0,152  |
| T-NK (CD3+/CD16+56+)                                                             | 1,4 [1,0-1,6]       | 0,2-4,9   | 1,2 [0,8-1,8]    | 0,2-9,3   | 0,752  |
| Активированные Т-лимфоциты,экспрессирующие альфа-цепь рецептора ИЛ-2,% CD3+CD25+ | 7,0 [4,7-7,8]       | 1,7-11,8  | 6,8 [3,1-8,2]    | 0,2-12,2  | 0,418  |
| Маркер активации лимфоцитов,% CD95+                                              | 2,5 [1,9-3,7]       | 0,1-8,9   | 3,5 [2,2-5,5]    | 0,1-74    | 0,086  |
| IgM                                                                              | 0,6 [0,4-0,8]       | 0,3-1,7   | 0,7 [0,5-1,0]    | 0,3-2,5   | 0,205  |
| IgA                                                                              | 0,4 [0,3-0,4]       | 0,3-1,1   | 0,4 [0,3-0,7]    | 0,3-1,2   | 0,074  |
| IgG                                                                              | 5,2 [3,3-7,6]       | 3,2-11,0  | 6,5 [4,5-8,2]    | 3,2-17,2  | 0,073  |
| Частота заболеваемости в год                                                     | 1 [0-3]             | 0-11      | 2 [1-4]          | 0-10      | 0,032* |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы (p<0,05).              |                     |           |                  |           |        |

В группе детей, рожденных в результате FET, уровни Т-цитотоксических лимфоцитов (CD4-CD8+), активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), а также частота заболеваемости в год были статистически значимо выше в группе детей, рожденных после FET ( $p=0,018$ ,  $p=0,003$  и  $p=0,032$ , соответственно), а такие показатели как Th (CD4+CD8-) и ИРИ оказались выше в группе детей, рожденных после Fresh-ET, чем в контрольной группе ( $p=0,001$ ,  $p=0,006$ , соответственно). Различия при сравнении остальных параметров иммунной системы не были статистически значимы.

Кроме того, была проведена сравнительная оценка иммунного статуса детей, рожденных после FET или Fresh-ET (таблица 41). В целом из группы детей, кому была проведена иммунограмма, 24,2% ( $n=29$ ) детей зачали с помощью Fresh-ET, а 75,8% — с помощью FET ( $n=91$ ).

Таблица 41 – Сравнительная оценка иммунного статуса детей, рожденных после FET или Fresh-ET

| Иммунные индикаторы                    | n               | Результаты |                |               | p      | p**    |
|----------------------------------------|-----------------|------------|----------------|---------------|--------|--------|
|                                        |                 | норма      | высокие уровни | низкие уровни |        |        |
| 1                                      | 2               | 3          | 4              | 5             | 6      | 7      |
| Лимфоциты                              | Fresh-ET (n=29) | 13(44,8)   | 12(41,4)       | 4(13,8)       | 0,095  | 0,103  |
|                                        | FET (n=88)      | 37(42)     | 48(54,5)       | 3(3,4)        |        |        |
| Т-лимфоциты (CD3+CD19-)                | Fresh-ET (n=29) | 26(89,7)   | 0(0)           | 3(10,3)       | 0,581  | 0,577  |
|                                        | FET (n=89)      | 73(82)     | 1(1,1)         | 15(16,9)      |        |        |
| В- лимфоциты (CD3-CD19+)               | Fresh-ET (n=29) | 20(69)     | 8(27,6)        | 1(3,4)        | 0,795  | 0,437  |
|                                        | FET (n=89)      | 57(64)     | 30(33,7)       | 2(2,2)        |        |        |
| Th (CD4+CD8-)                          | Fresh-ET (n=29) | 20(69)     | 8(27,6)        | 1(3,4)        | 0,009* | 0,008* |
|                                        | FET (n=89)      | 75(84,3)   | 6(6,7)         | 8(9)          |        |        |
| Т-цитотоксические лимфоциты (CD4-CD8+) | Fresh-ET (n=29) | 11(37,9)   | 7(24,1)        | 11(37,9)      | 0,007* | 0,006* |
|                                        | FET (n=89)      | 39(43,8)   | 39(43,8)       | 11(12,4)      |        |        |

Продолжение таблицы 41

| 1                                                                                | 2               | 3        | 4        | 5        | 6      | 7      |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|--------|--------|
| ИРИ                                                                              | Fresh-ET (n=29) | 19(65,5) | 9(31)    | 1(3,4)   | 0,053  | 0,133  |
|                                                                                  | FET (n=89)      | 47(52,8) | 21(23,6) | 21(23,6) |        |        |
| Активные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+)                                               | Fresh-ET (n=29) | 12(41,4) | 6(20,7)  | 11(37,9) | 0,020* | 0,011* |
|                                                                                  | FET (n=89)      | 29(32,6) | 43(48,3) | 17(19,1) |        |        |
| CD3-HLA-DR+                                                                      | Fresh-ET (n=29) | 19(65,5) | 9(31)    | 1(3,4)   | 0,125  | 0,065  |
|                                                                                  | FET (n=89)      | 40(44,9) | 47(52,8) | 2(2,2)   |        |        |
| Натуральные киллеры NK (CD16+56+)                                                | Fresh-ET (n=29) | 10(34,5) | 3(10,3)  | 16(55,2) | 0,189  | 0,204  |
|                                                                                  | FET (n=89)      | 48(53,9) | 7(7,9)   | 34(38,2) |        |        |
| T-NK (CD3+/CD16+56+)                                                             | Fresh-ET (n=29) | 29(100)  | 0(0)     | 0(0)     | -      | -      |
|                                                                                  | FET (n=89)      | 89 (100) | 0(0)     | 0(0)     |        |        |
| Маркер активации лимфоцитов, CD95+                                               | Fresh-ET (n=29) | 29(100)  | 0(0)     | 0(0)     | 0,192  | -      |
|                                                                                  | FET (n=89)      | 82(92,1) | 7(7,9)   | 0(0)     |        |        |
| Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие альфа-цепь рецептора ИЛ-2, CD3+CD25+ | Fresh-ET (n=29) | 26(89,7) | 3(10,3)  | 0(0)     | 1,000  | 0,864  |
|                                                                                  | FET (n=89)      | 79(88,8) | 10(11,2) | 0(0)     |        |        |
| IgM                                                                              | Fresh-ET (n=29) | 29(100)  | 0(0)     | 0(0)     | -      | -      |
|                                                                                  | FET (n=91)      | 91(100)  | 0(0)     | 0(0)     |        |        |
| IgA                                                                              | Fresh-ET (n=29) | 3(10,3)  | 0(0)     | 26(89,7) | 0,046* | 0,033* |
|                                                                                  | FET (n=91)      | 26(28,6) | 0(0)     | 65(71,4) |        |        |
| IgG                                                                              | Fresh-ET (n=29) | 14(48,3) | 0(0)     | 15(51,7) | 0,112  | 0,107  |
|                                                                                  | FET (n=91)      | 59(64,8) | 0(0)     | 32(35,2) |        |        |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05).             |                 |          |          |          |        |        |

Данные выражены в  $n$  (%). Значения  $P$  определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.

Уровни Т-цитотоксических (CD4-CD8+) и активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) были достоверно выше в группе FET в сравнении с группой Fresh-ET ( $p=0,007$  и  $p=0,020$ , соответственно). Уровень Th (CD4+CD8-) был выше в группе Fresh-ET ( $p=0,009$ ), тогда как уровень IgA был статистически значимо ниже в обеих группах. Далее было оценено влияние зачатия в результате Fresh-ET с учетом устранения конфаундеров (многоплодия, КС, ГВ до 6-месячного возраста ребенка) на статистически значимые показатели иммуннограммы путем применения порядковой логистической регрессии (таблица 42).

Таблица 42 – Оценки положения, характеризующие влияние факта зачатия в результате Fresh-ET на относительные оценки показателей иммунного статуса по сравнению с референсными значениями

| Иммунные индикаторы                                                      | Оценки положения<br>нескорректированные |            | Оценки положения<br>скорректированные на влияние<br>многоплодия, способа<br>родоразрешения, ГВ |        |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                                                          | $\beta$ (95% ДИ)                        | $p$        | $\beta$ (95% ДИ)                                                                               | $p$    |
| Th (CD4+CD8-)                                                            | 1,55 (0,47; 2,63)                       | 0,005<br>* | 1,51 (0,39; 2,63)                                                                              | 0,008* |
| Т-цитотоксические<br>лимфоциты (CD4-CD8+)                                | -1,18 (-2,0; -0,37)                     | 0,004<br>* | -1,16 (-1,99; -0,34)                                                                           | 0,006* |
| Активные Т-лимфоциты<br>(CD3+HLA-DR+)                                    | -1,1 (-1,89; -0,3)                      | 0,007<br>* | -1,04 (-1,84; -0,24)                                                                           | 0,011* |
| IgA                                                                      | -1,24 (-2,52; 0,04)                     | 0,057      | -1,42 (-2,72; -0,12)                                                                           | 0,033* |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). |                                         |            |                                                                                                |        |

При устранении влияния конфаундеров статистически значимое влияние факта зачатия в результате Fresh-ET на показатели Th (CD4+CD8-), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD4-CD8+), активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и IgA сохранялось ( $p=0,008$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,011$  и  $p=0,033$ , соответственно).

#### 6.4 Обсуждение

Ключевые результаты нашего исследования относительно состояния иммунитета детей, зачатых с помощью ВРТ, заключаются в следующем:

- в ОАК отмечались сниженный уровень нейтрофилов с лимфоцитозом в группе ВРТ;

- у детей, зачатых с помощью ВРТ, была обнаружена статистически значимая разница в иммуннограмме;

- при удалении конфаундеров статистически значимая разница в иммунном статусе сохранялась.

Низкие уровни IgA и IgG наблюдались в обеих группах ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно); однако дисиммуноглобулинемия превалировала в группе ВРТ, что подтвердило данные Михеевой Е.М. [36, с. 41]. Важно отметить, что IgG играет ключевую роль во вторичном иммунном ответе, и его дефицит сопровождается снижением эффективности вакцинации, что ранее было показано в экспериментальных моделях: у мышей, зачатых с помощью ВРТ, наблюдалось ослабление вакцинального ответа и преобладание Th-иммунного ответа [116, с. 103117].

Абсолютный лимфоцитоз и повышение уровня Th статистически значимо превалировали в группе ВРТ, тогда как в ОАК отмечались снижение лейкоцитов и нейтрофилов, что может свидетельствовать о более частой вирусной этиологии у детей, зачатых с помощью ВРТ [36, с. 41]. Кроме того, в обеих группах наблюдались высокие уровни активных Т-лимфоцитов и активированных Т-клеток, экспрессирующих альфа-цепи рецептора IL-2 (CD3+CD25+), что также характерно для вирусной инфекции. У 23,7% детей в группе ВРТ наблюдались пониженные уровни активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), однако это не имеет существенного практического применения.

При оценке параметров ОАК, согласно лабораторным нормативам, в зависимости от метода ВРТ статистически значимых различий обнаружено не было. Уровни Т-цитотоксических (CD4-CD8+) и активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) были статистически значимо выше в группе детей, рожденных в результате FET, в сравнении с детьми, зачатыми в результате Fresh-ET ( $p = 0,007$  и  $p = 0,020$  соответственно). Это характерно для иммунного ответа на вирусную инфекцию [180]. Уровень Th был выше в группе Fresh-ET ( $p = 0,009$ ), тогда как уровень IgA был статистически значимо ниже в обеих группах ( $p = 0,046$ ). Снижение уровня IgA может быть обусловлено нарушением процессов его синтеза, ускоренным катаболизмом или повышенной адсорбцией на иммунных комплексах, что согласуется с данными о большей частоте инфекционных и воспалительных заболеваний у детей, зачатых с помощью ВРТ [181]. Это подтверждает, что наблюдается повышенный риск иммунной дисфункции в детстве в зависимости от зачатия путем FET или Fresh-ET. Выявлена активация клеточного иммунитета, что указывает на более частые инфекционные и респираторные заболевания в группе FET, чем в группе Fresh-ET, подтверждая результаты предыдущих исследований [182].

Наши данные о частоте заболеваемости ОРВИ в год у детей, зачатых с помощью ВРТ, отличаются от данных исследования Михеевой Е. М. и соавторов [36], где дети, зачатые с помощью ВРТ, были отнесены к часто болеющим. По данным нашего исследования, частота заболеваемости в год была ниже в группе

ВРТ, чем в контрольной группе, что может отражать парадоксальное снижение клинической выраженности вирусных инфекций на фоне иммунной дисфункции.

Следует подчеркнуть, что исследований, посвящённых иммунному статусу детей, зачатых с помощью ВРТ, крайне мало. Большинство работ ограничиваются экспериментальными моделями или анализом отдельных параметров. Это делает актуальными полученные нами результаты и подчёркивает необходимость дальнейших исследований.

Предыдущие исследования иммунного статуса детей, зачатых с помощью ВРТ, не учитывали в своем анализе другие факторы риска, кроме использования ВРТ. В нашем исследовании были учтены данные истории болезни и выяснилось, что дети, зачатые с помощью ВРТ, в большинстве случаев рождались путем КС (95% ДИ: 2,83-8,24) и значительно реже находились на ГВ в течение, по крайней мере, первых 6 месяцев (95% ДИ: 0,21-0,63). Кроме того, дети, зачатые с помощью ВРТ, чаще рождались преждевременно по сравнению с группой ЕЗ детей ( $p < 0,001$ ).

Развитие кишечной микробиоты в раннем возрасте имеет решающее значение для сбалансированного развития и подготовки иммунной системы, которые происходят на ранних этапах жизни в так называемом «окне возможностей» [183,184]. Рождение с помощью КС связано с неблагоприятным воздействием на развитие иммунитета, особенно в отношении развития воспалительной реакции на инфекцию и в отношении клеток, участвующих в аллергической реакции в младенчестве и раннем детстве [185,186]. Известно, что недоношенность связана с высоким риском дисбактериоза и задержкой колонизации с уменьшением их разнообразия [187]. Кроме того, снижение успешности ГВ усугубляет изменения микробиоты кишечника на раннем этапе развития [188,189]. Несоответствия в этих тонко настроенных взаимодействиях микробиоты на каждом этапе развития приводит к иммунной дисфункции у потомства в будущем. Мы предполагаем, что повышенная тревожность при наступлении долгожданной беременности на фоне ВРТ приводит к злоупотреблению КС и искусственным вскармливанию, что имеет долгосрочные последствия для иммунитета потомства. КС обычно используется в акушерских случаях высокого риска, но его более широкое использование не привело к значительному улучшению исходов для матерей и новорожденных, что поднимает вопросы об его оправданности [190]. Мы рекомендуем при оказании помощи в дородовом и послеродовом периоде в случае применения ВРТ учитывать важность естественных родов и ГВ для развития иммунитета у их потомства. Тем не менее, даже после статистического устранения влияния этих факторов различия в иммунограмме сохранялись, что свидетельствует либо о самостоятельном влиянии ВРТ, либо о наличии других, пока неучтённых факторов.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что дети, зачатые с помощью ВРТ, имеют изменённый иммунный профиль: у них чаще выявляются более низкие уровни IgA и IgG, абсолютный лимфоцитоз и повышенное количество Th, что может приводить к нарушению иммунного ответа и

снижению эффективности вакцинации. Учитывая комплексное влияние перинатальных факторов, необходимы дальнейшие исследования для разграничения вклада самих ВРТ и сопутствующих факторов риска в формирование иммунного статуса потомства. Работа в независимых когортах позволит оптимизировать ведение беременности, родов и послеродового периода у пациенток, прибегающих к ВРТ, и снизить потенциальные риски для здоровья их детей.

## 7 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ [191]

### 7.1 Сравнительная оценка частоты встречаемости эндокринной патологии в анамнезе детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми

При сравнении частоты эндокринных патологических состояний у детей в зависимости от способа их зачатия (таблица 43) статистически значимые различия отсутствовали. Ни у одного из пациентов не было выявлено полного преждевременного полового созревания, нанизма, СД, транзиторного тиреоидита, гипотиреоза и неонатальной гипергликемии.

Таблица 43 – Сравнение частоты патологических состояний эндокринной системы у исследуемых групп

| Эндокринная патология                                               | Группы исследования |     |            |     | p     | ОШ; 95% ДИ      |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|------------|-----|-------|-----------------|
|                                                                     | ВРТ (n=120)         |     | ЕЗ (n=132) |     |       |                 |
|                                                                     | Абс.                | %   | Абс.       | %   |       |                 |
| Паратрофия                                                          | 8                   | 6,7 | 9          | 6,8 | 1,000 | 0,98; 0,36-2,62 |
| Неонатальная гипогликемия                                           | 9                   | 7,5 | 4          | 3   | 0,154 | 2,6; 0,78-8,66  |
| Ожирение                                                            | 1                   | 0,8 | 2          | 1,5 | 1,000 | 0,55; 0,05-6,1  |
| Врожденная дисфункция коры надпочечников                            | 0                   | 0   | 1          | 0,8 | 0,537 | 0,36; 0,01-9,02 |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                     |     |            |     |       |                 |

*Данные выражены в n (%). Значения P определялись с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера для категориальных данных.*

### 7.2 Оценка полового развития детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми

При сравнительной оценке полового развития мальчиков в зависимости от способа зачатия статистически значимые различия отсутствовали (таблица 44).

Таблица 44 – Оценка полового развития мальчиков в исследуемых группах

| Оценка полового развития мальчиков                                   | Группы исследования       |      |                          |      | p     |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|------|--------------------------|------|-------|
|                                                                      | Мальчики после ВРТ (n=70) |      | Мальчики после ЕЗ (n=71) |      |       |
|                                                                      | Абс.                      | %    | Абс.                     | %    |       |
| Норма                                                                | 66                        | 94,3 | 68                       | 95,3 | 0,508 |
| Односторонний крипторхизм (n=2)                                      | 2                         | 2,9  | 2                        | 2,8  |       |
| Двусторонний крипторхизм (n=2)                                       | 0                         | 0    | 1                        | 1,4  |       |
| Гипоплазия полового члена (микропенис) (n=2)                         | 2                         | 2,9  | 0                        | 0    |       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                           |      |                          |      |       |

В результате сравнения частоты патологий полового развития у мальчиков в зависимости от зачатия путем классического ЭКО или ИКСИ статистически значимых различий установлено не было (таблица 45).

Таблица 45 – Результаты сравнения частоты патологий со стороны половых органов у мальчиков, зачатых с помощью ВРТ (абс. (%)), в зависимости от применения классического ЭКО или ИКСИ

| Оценка полового развития мальчиков                                  | Группы исследования     |      |             |      | p     |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|------|-------------|------|-------|
|                                                                     | Классическое ЭКО (n=29) |      | ИКСИ (n=41) |      |       |
|                                                                     | Абс.                    | %    | Абс.        | %    |       |
| Норма                                                               | 28                      | 96,6 | 38          | 92,7 | 0,758 |
| Односторонний крипторхизм (n=2)                                     | 0                       | 0    | 2           | 4,9  |       |
| Гипоплазия полового члена (микропенис) (n=2)                        | 1                       | 3,4  | 1           | 2,4  |       |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                         |      |             |      |       |

Нами была проведена сравнительная оценка полового развития девочек в зависимости от способа зачатия (таблица 46).

Таблица 46 – Результаты сравнения частоты телархе (абс. (%)) в зависимости от образования способа зачатия

| Оценка<br>полового<br>развития<br>девочек                           | Группы исследования      |      |                         |      | p     |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|-------------------------|------|-------|
|                                                                     | Девочки после ВРТ (n=51) |      | Девочки после ЕЗ (n=57) |      |       |
|                                                                     | Абс.                     | %    | Абс.                    | %    |       |
| Норма                                                               | 48                       | 94,1 | 55                      | 96,5 | 0,665 |
| Телархе                                                             | 3                        | 5,9  | 2                       | 3,5  |       |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                          |      |                         |      |       |

Частота телархе в зависимости от того были дети зачаты естественным путем или с использованием ВРТ статистически значимых различий не имела (p=0,665). Следует отметить определенную тенденцию к большей частоте встречаемости телархе среди девочек, зачатых с помощью ВРТ.

### 7.3 Сравнительная оценка лабораторных данных эндокринного статуса детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с ЕЗ детьми

Объем лабораторных исследований эндокринного статуса детей был оценен на основе результатов зарубежных исследований по возможному влиянию препаратов, используемых в период прегравидарной подготовки и во время беременности у женщин, прибегших к использованию ВРТ, на развитие ГСД [69, с. 514], а также установленных данных ретроспективного изучения медицинских карт женщин, включенных в текущую научно-техническую программу. Сравнительная оценка эндокринной системы детей, зачатых с помощью ЭКО и спонтанно, представлена в таблице 47.

Таблица 47 – Параметры эндокринного статуса детей, зачатых с помощью ВРТ, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно

| Параметры<br>эндокринного<br>статуса        | Группы исследования |           |                  |           | p      |
|---------------------------------------------|---------------------|-----------|------------------|-----------|--------|
|                                             | BPT (n=120)         |           | E3 (n=132)       |           |        |
|                                             | Me [IQR]            | min-max   | Me [IQR]         | min-max   |        |
| 1                                           | 2                   | 3         | 4                | 5         | 6      |
| Уровень<br>свободного Т4 в<br>крови (мЕд/л) | 1,02 [0,92-1,08]    | 0,78-4,09 | 1,02 [0,94-1,09] | 0,81-3,88 | 0,352  |
| Уровень<br>свободного Т3 в<br>крови (мЕд/л) | 3,65 [3,39-3,98]    | 2,69-4,69 | 3,48 [3,17-3,79] | 1,04-4,59 | 0,002* |
| Уровень ТТГ в<br>крови (мЕд/л)              | 1,99 [1,53-3,01]    | 0,59-9,86 | 2,12 [1,59-2,83] | 0,58-5,61 | 0,877  |

Продолжение таблицы 47

| 1                                                                          | 2                 | 3          | 4                 | 5          | 6      |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|-------------------|------------|--------|
| Уровень инсулина в крови (мЕд/мл)                                          | 2,8 [1,7-3,9]     | 0,7-17,0   | 2,5 [1,6-3,5]     | 0,3-16,2   | 0,212  |
| Уровень ИФР-1 (нг/мл)                                                      | 96,6 [66,5-151,2] | 28,8-259,3 | 93,9 [68,0-137,7] | 27,7-230,4 | 0,612  |
| Уровень СТГ (нг/мл)                                                        | 2,65 [1,56-4,35]  | 0,28-18,9  | 2,36 [1,31-4,35]  | 0,34-17,00 | 0,356  |
| Уровень глюкозы в крови (мг/дл)                                            | 4,45 [4,20-4,70]  | 2,49-5,82  | 4,29 [3,96-4,62]  | 2,79-5,77  | 0,010* |
| Уровень калия в крови (ммоль/л)                                            | 4,8 [4,5-5,1]     | 4,0-6,4    | 4,7 [4,4-4,9]     | 3,9-6,3    | 0,013* |
| Уровень натрия в крови (ммоль/л)                                           | 139 [137-140]     | 121-151    | 139 [138-140,5]   | 134-149    | 0,064  |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). |                   |            |                   |            |        |

Уровень свободного Т3, глюкозы и калия оказались статистически значимо выше в основной группе ( $p=0,002$ ,  $p=0,010$ ,  $p=0,013$  соответственно), однако показатели медиан укладывались в референсные значения. Уровни других исследованных гормонов не показали статистически значимую разницу у детей, рожденных с помощью ЭКО, в сравнении с детьми, зачатыми спонтанно.

Оценка эндокринного статуса проводилась в соответствии с возрастными нормативами лаборатории и классифицировалась как норма, то есть попадающие в референтные диапазоны, а также высокие или низкие уровни. В таблице 48 представлены результаты оценки эндокринного статуса исследуемых групп.

Таблица 48 – Оценка эндокринного статуса в исследуемых группах в соответствии с нормативами лаборатории

| Показатели эндокринного статуса       | n           | Результаты |                |               | p     |
|---------------------------------------|-------------|------------|----------------|---------------|-------|
|                                       |             | норма      | высокие уровни | низкие уровни |       |
| 1                                     | 2           | 3          | 4              | 5             | 6     |
| Уровень свободного Т4 в крови (мЕд/л) | ВРТ (n=119) | 117(98,3)  | 2(1,7)         | 0(0)          | 1,000 |
|                                       | ЕЗ (n=131)  | 129(98,5)  | 2(1,5)         | 0(0)          |       |
| Уровень свободного Т3 в крови (мЕд/л) | ВРТ (n=119) | 71(59,7)   | 48(40,3)       | 0(0)          | 0,105 |
|                                       | ЕЗ (n=131)  | 91(69,5)   | 40(30,5)       | 0(0)          |       |

Продолжение таблицы 48

| 1                                                                                            | 2           | 3         | 4        | 5        | 6      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|----------|----------|--------|
| Уровень ТТГ в крови (мЕд/л)                                                                  | BPT (n=120) | 118(98,3) | 1(0,8)   | 1(0,8)   | 0,738  |
|                                                                                              | E3 (n=132)  | 131(99,2) | 0(0)     | 1(0,8)   |        |
| Уровень инсулина в крови (мЕд/мл)                                                            | BPT (n=119) | 50(42)    | 0(0)     | 69(58)   | 0,385  |
|                                                                                              | E3 (n=131)  | 48(36,6)  | 0(0)     | 83(63,4) |        |
| Уровень ИФР-1 (нг/мл)                                                                        | BPT (n=100) | 81(81)    | 19(19)   | 0(0)     | 1,000  |
|                                                                                              | E3 (n=106)  | 86(81,1)  | 19(17,9) | 1(0,9)   |        |
| Уровень СТГ (нг/мл)                                                                          | BPT (n=107) | 100(93,5) | 7(6,5)   | 0(0)     | 0,103  |
|                                                                                              | E3 (n=106)  | 92(86,8)  | 14(13,2) | 0(0)     |        |
| Уровень глюкозы в крови (мг/дл)                                                              | BPT (n=120) | 106(88,3) | 1(0,8)   | 13(10,8) | 0,097  |
|                                                                                              | E3 (n=132)  | 104(78,8) | 2(1,5)   | 26(19,7) |        |
| Уровень калия в крови (ммоль/л)                                                              | BPT (n=120) | 93(77,5)  | 27(22,5) | 0(0)     | 0,045* |
|                                                                                              | E3 (n=132)  | 115(87,1) | 17(12,9) | 0(0)     |        |
| Уровень натрия в крови (ммоль/л)                                                             | BPT (n=120) | 110(91,7) | 2(1,7)   | 8(6,7)   | 0,938  |
|                                                                                              | E3 (n=132)  | 119(90,2) | 3(2,3)   | 10(7,6)  |        |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы (p<0,05). Данные выражены в n (%). |             |           |          |          |        |

В результате сравнения результатов оценки уровня калия в крови у детей в зависимости от способа зачатия были установлены статистически значимые различия ( $p=0,045$ ). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой гиперкалиемии в сравнении с детьми, зачатыми естественным путем.

Частота отклонений других показателей эндокринного статуса в зависимости от способа зачатия статистически значимых различий не имела. Следует отметить определенную тенденцию к гипертрийодтиронинемии у детей, зачатых с помощью ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем.

Далее было оценено влияние ВРТ с учетом устранения конфаундеров (многоплодия, КС, ГВ до 6-месячного возраста ребенка) на статистически значимые показатели оценки результатов эндокринного статуса путем применения порядковой логистической регрессии (таблица 49).

Таблица 49 – Оценки положения, характеризующие влияние факта применения ВРТ на относительные оценки показателей эндокринного статуса по сравнению с референсными значениями

| Показатели<br>эндокринного<br>статуса                                     | Оценки положения<br>нескорректированные |        | Оценки положения<br>скорректированные на влияние<br>многоплодия, способа<br>родоразрешения, ГВ |       |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                           | $\beta$ (95% ДИ)                        | p      | $\beta$ (95% ДИ)                                                                               | p     |
| Уровень<br>свободного Т3 в<br>крови (мЕд/л)                               | 0,43 (-0,09; 0,95)                      | 0,106  | 0,49 (-0,13; 1,11)                                                                             | 0,121 |
| Уровень глюкозы в<br>крови (мг/дл)                                        | 0,6 (-0,08; 1,29)                       | 0,085  | 0,64 (-0,19; 1,47)                                                                             | 0,128 |
| Уровень калия в<br>крови (ммоль/л)                                        | 0,68 (0,01; 1,34)                       | 0,047* | 0,34 (-0,47; 1,15)                                                                             | 0,412 |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). |                                         |        |                                                                                                |       |

При устранении влияния конфаундеров статистически значимое влияние ВРТ на показатели эндокринного статуса не сохранялось.

Кроме того, в рамках исследования были взяты анализы на ряд гормонов с целью проведения сравнительной оценки эндокринного статуса детей, рожденных с помощью ВРТ, в зависимости от метода (ИКСИ или классическое ЭКО) (таблица 50).

Таблица 50 – Эндокринный статус детей в зависимости от метода ВРТ (классическое ЭКО или ИКСИ)

| Параметры<br>эндокринного<br>статуса     | Группы исследования |           |                  |           | p     |
|------------------------------------------|---------------------|-----------|------------------|-----------|-------|
|                                          | Классическое ЭКО    |           | ИКСИ             |           |       |
|                                          | Me [IQR]            | min-max   | Me [IQR]         | min-max   |       |
| 1                                        | 2                   | 3         | 4                | 5         | 6     |
| Уровень свободного<br>Т4 в крови (мЕд/л) | 0,99 [0,91-1,06]    | 0,78-4,09 | 1,04 [0,95-1,09] | 0,83-4,09 | 0,221 |
| Уровень свободного<br>Т3 в крови (мЕд/л) | 3,68 [3,42-4,0]     | 2,71-4,69 | 3,63 [3,38-3,93] | 2,69-4,68 | 0,095 |
| Уровень ТТГ в крови<br>(мЕд/л)           | 2,14 [1,68-2,95]    | 1,19-7,27 | 1,88 [1,44-2,95] | 0,59-9,86 | 0,504 |
| Уровень инсулина в<br>крови (мЕд/мл)     | 2,9 [1,7-4,2]       | 0,7-7,6   | 2,7 [1,7-3,7]    | 0,9-17,0  | 0,699 |

Продолжение таблицы 50

| 1                                                                          | 2                  | 3          | 4                | 5          | 6     |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|------------------|------------|-------|
| Уровень ИФР-1 (нг/мл)                                                      | 100,4 [72,7-159,1] | 28,8-238,5 | 96 [66,2-144,3]  | 30,2-259,3 | 0,338 |
| Уровень СТГ (нг/мл)                                                        | 2,06 [1,3-4,48]    | 0,40-18,9  | 2,8 [1,74-4,29]  | 0,28-10,2  | 0,443 |
| Уровень глюкозы в крови (мг/дл)                                            | 4,44 [4,22-4,71]   | 2,49-5,35  | 4,47 [4,19-4,76] | 2,96-5,82  | 0,593 |
| Уровень калия в крови (ммоль/л)                                            | 4,7 [4,5-5,0]      | 4,0-6,2    | 4,8 [4,5-5,1]    | 4,0-6,4    | 0,439 |
| Уровень натрия в крови (ммоль/л)                                           | 139 [137-140]      | 121-151    | 138 [137-140]    | 134-145    | 0,363 |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). |                    |            |                  |            |       |

Согласно полученным данным, в эндокринном статусе между детьми, зачатыми с помощью классического ЭКО или ИКСИ, статистически значимых различий выявлено не было.

В таблице 51 представлены результаты оценки эндокринного статуса детей, рожденных с помощью ВРТ, в зависимости от метода (ИКСИ или классическое ЭКО).

Таблица 51 – Оценка эндокринного статуса в зависимости от метода ВРТ (классическое ЭКО или ИКСИ) в соответствии с нормативами лаборатории

| Показатели эндокринного статуса       | n           | Результаты |                |               | p     |
|---------------------------------------|-------------|------------|----------------|---------------|-------|
|                                       |             | норма      | высокие уровни | низкие уровни |       |
| 1                                     | 2           | 3          | 4              | 5             | 6     |
| Уровень свободного Т4 в крови (мЕд/л) | ЭКО (n=46)  | 45(97,8)   | 1(2,2)         | 0(0)          | 1,000 |
|                                       | ИКСИ (n=73) | 72(98,6)   | 1(1,4)         | 0(0)          |       |
| Уровень свободного Т3 в крови (мЕд/л) | ЭКО (n=46)  | 26(56,5)   | 20(43,5)       | 0(0)          | 0,579 |
|                                       | ИКСИ (n=73) | 45(61,6)   | 28(38,4)       | 0(0)          |       |
| Уровень ТТГ в крови (мЕд/л)           | ЭКО (n=47)  | 46(97,9)   | 1(2,1)         | 0(0)          | 0,632 |
|                                       | ИКСИ (n=73) | 72(98,6)   | 0(0)           | 1(1,4)        |       |
| Уровень инсулина в крови (мЕд/мл)     | ЭКО (n=47)  | 23(48,9)   | 0(0)           | 24(51,1)      | 0,217 |
|                                       | ИКСИ (n=72) | 27(37,5)   | 0(0)           | 45(62,5)      |       |

Продолжение таблицы 51

| 1                                                                                             | 2           | 3        | 4        | 5       | 6     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|----------|---------|-------|
| Уровень ИФР-1<br>(нг/мл)                                                                      | ЭКО (n=38)  | 28(73,7) | 10(26,3) | 0(0)    | 0,144 |
|                                                                                               | ИКСИ (n=62) | 53(85,5) | 9(14,5)  | 0(0)    |       |
| Уровень СТГ<br>(нг/мл)                                                                        | ЭКО (n=40)  | 37(92,5) | 3(7,5)   | 0(0)    | 1,000 |
|                                                                                               | ИКСИ (n=67) | 63(94)   | 4(6)     | 0(0)    |       |
| Уровень глюкозы в<br>крови (мг/дл)                                                            | ЭКО (n=47)  | 43(91,5) | 0(0)     | 4(8,5)  | 0,734 |
|                                                                                               | ИКСИ (n=73) | 63(86,3) | 1(1,4)   | 9(12,3) |       |
| Уровень калия в<br>крови (ммоль/л)                                                            | ЭКО (n=47)  | 38(80,9) | 9(19,1)  | 0(0)    | 0,481 |
|                                                                                               | ИКСИ (n=73) | 55(75,3) | 18(24,7) | 0(0)    |       |
| Уровень натрия в<br>крови (ммоль/л)                                                           | ЭКО (n=47)  | 41(87,2) | 2(4,3)   | 4(8,5)  | 0,938 |
|                                                                                               | ИКСИ (n=73) | 69(94,5) | 0(0)     | 4(5,5)  |       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). Данные выражены в n (%). |             |          |          |         |       |

Частота показателей эндокринного статуса детей в зависимости от метода ВРТ (классическое ЭКО или ИКСИ) статистически значимых различий не имела.

Нами были проанализированы гормональный статус детей, рожденных после FET или Fresh-ET (таблица 52).

Таблица 52 – Эндокринный статус детей, зачатых после FET или Fresh-ET

| Параметры<br>эндокринного статуса        | Группы исследования     |                |                      |                | p     |
|------------------------------------------|-------------------------|----------------|----------------------|----------------|-------|
|                                          | Fresh-ET                |                | FET                  |                |       |
|                                          | Me [IQR]                | min-max        | Me [IQR]             | min-max        |       |
| 1                                        | 2                       | 3              | 4                    | 5              | 6     |
| Уровень свободного Т4<br>в крови (мЕд/л) | 1,01 [0,93-1,09]        | 0,81-<br>1,19  | 1,03 [0,92-<br>1,08] | 0,78-<br>4,09  | 0,865 |
| Уровень свободного Т3<br>в крови (мЕд/л) | 3,62 [3,47-4,06]        | 3,10-<br>4,68  | 3,66 [3,39-<br>3,93] | 2,69-<br>4,69  | 0,755 |
| Уровень ТТТ в крови<br>(мЕд/л)           | 1,76 [1,56-2,59]        | 0,99-<br>4,69  | 2,07 [1,52-<br>3,04] | 0,59-<br>9,86  | 0,334 |
| Уровень инсулина в<br>крови (мЕд/мл)     | 2,9 [1,8-5,5]           | 0,9-17,0       | 2,6 [1,6-3,7]        | 0,7-9,3        | 0,166 |
| Уровень ИФР-1 (нг/мл)                    | 81,6 [59,55-<br>113,35] | 31,7-<br>158,6 | 102 [68,6-159]       | 28,8-<br>259,3 | 0,058 |

Продолжение таблицы 52

| 1                                                                    | 2                | 3         | 4                | 5         | 6     |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------|------------------|-----------|-------|
| Уровень СТГ (нг/мл)                                                  | 2,39 [1,58-3,78] | 0,41-7,26 | 2,7 [1,55-4,56]  | 0,28-18,9 | 0,502 |
| Уровень глюкозы в крови (мг/дл)                                      | 4,45 [4,24-4,60] | 4,03-5,82 | 4,45 [4,18-4,75] | 2,49-5,35 | 0,607 |
| Уровень калия в крови (ммоль/л)                                      | 4,9 [4,6-5,4]    | 4,0-5,8   | 4,7 [4,5-5,0]    | 4,0-6,4   | 0,130 |
| Уровень натрия в крови (ммоль/л)                                     | 139 [137-140]    | 136-143   | 139 [137-140]    | 121-151   | 0,785 |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                  |           |                  |           |       |

Согласно полученным данным, в эндокринном статусе между детьми, рожденными после FET или Fresh-ET, статистически значимых различий выявлено не было.

В таблице 53 представлены результаты оценки эндокринного статуса детей, рожденных после FET или Fresh-ET.

Таблица 53 – Оценка эндокринного статуса детей, зачатых после FET или Fresh-ET в соответствии с нормативами лаборатории

| Показатели эндокринного статуса       | n               | Результаты |                |               | p     |
|---------------------------------------|-----------------|------------|----------------|---------------|-------|
|                                       |                 | норма      | высокие уровни | низкие уровни |       |
| 1                                     | 2               | 3          | 4              | 5             | 6     |
| Уровень свободного Т4 в крови (мЕд/л) | Fresh-ET (n=29) | 29(100)    | 0(0)           | 0(0)          | 1,000 |
|                                       | FET (n=90)      | 88(97,8)   | 2(2,2)         | 0(0)          |       |
| Уровень свободного Т3 в крови (мЕд/л) | Fresh-ET (n=29) | 18(62,1)   | 11(37,9)       | 0(0)          | 0,761 |
|                                       | FET (n=90)      | 53(58,9)   | 37(41,1)       | 0(0)          |       |
| Уровень ТТГ в крови (мЕд/л)           | Fresh-ET (n=29) | 29(100)    | 0(0)           | 0(0)          | 1,000 |
|                                       | FET (n=91)      | 89(97,8)   | 1(1,1)         | 1(1,1)        |       |
| Уровень инсулина в крови (мЕд/мл)     | Fresh-ET (n=29) | 14(48,3)   | 0(0)           | 15(51,7)      | 0,432 |
|                                       | FET (n=90)      | 36(40)     | 0(0)           | 54(60)        |       |
| Уровень ИФР-1 (нг/мл)                 | Fresh-ET (n=23) | 22(95,7)   | 1(4,3)         | 0(0)          | 0,065 |
|                                       | FET (n=77)      | 59(76,6)   | 18(23,4)       | 1(0,9)        |       |

Продолжение таблицы 53

| 1                                                                                             | 2               | 3        | 4        | 5        | 6      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|--------|
| Уровень СТГ<br>(нг/мл)                                                                        | Fresh-ET (n=28) | 28(100)  | 0(0)     | 0(0)     | 0,186  |
|                                                                                               | FET (n=79)      | 72(91,1) | 7(8,9)   | 0(0)     |        |
| Уровень глюкозы<br>в крови (мг/дл)                                                            | Fresh-ET (n=29) | 28(96,6) | 1(3,4)   | 0(0)     | 0,011* |
|                                                                                               | FET (n=91)      | 78(85,7) | 0(0)     | 13(14,3) |        |
| Уровень калия в<br>крови (ммоль/л)                                                            | Fresh-ET (n=29) | 19(65,5) | 10(34,5) | 0(0)     | 0,076  |
|                                                                                               | FET (n=91)      | 74(81,3) | 17(18,7) | 0(0)     |        |
| Уровень натрия в<br>крови (ммоль/л)                                                           | Fresh-ET (n=29) | 29(100)  | 0(0)     | 0(0)     | 0,242  |
|                                                                                               | FET (n=91)      | 81(89)   | 2(2,2)   | 8(8,8)   |        |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). Данные выражены в n (%). |                 |          |          |          |        |

В результате сравнения результатов оценки уровня глюкозы в крови у детей, рожденных после FET или Fresh-ET были установлены статистически значимые различия ( $p=0,011$ ). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой гипогликемии среди детей, зачатых после FET в сравнении с детьми, зачатыми после Fresh-ET.

Частота отклонений других показателей эндокринного статуса детей, рожденных после FET или Fresh-ET, статистически значимых различий не имела. Следует отметить определенную тенденцию к повышенному уровню ИФР-1 и СТГ среди детей, зачатых после FET по сравнению с детьми, зачатыми после Fresh-ET.

#### 7.4 Анализ данных эндокринного статуса в соответствии с антропометрическими данными в исследуемых группах

При сравнении групп детей по ростовым показателям [159] в зависимости от наличия отклонений в анализах у детей обеих исследуемых групп значимых различий установлено не было (таблица 54).

Таблица – 54 Результаты сравнения ростовых показателей (абс. (%)) в зависимости от значимых показателей эндокринного статуса в крови у детей обеих исследуемых групп

| Значимые показатели эндокринного статуса                                 | Группы роста к возрасту     |                   |                  | p     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|-------|
|                                                                          | От 3-го до 97-го перцентиля | >97-го перцентиля | <3-го перцентиля |       |
| Повышенный уровень свободного Т3 в крови                                 | 75 (34,7)                   | 11 (47,8)         | 2 (18,2)         | 0,220 |
| Сниженный уровень инсулина в крови                                       | 133 (61,6)                  | 10 (43,5)         | 9 (81,8)         | 0,083 |
| Повышенный уровень гормона роста                                         | 19 (10,4)                   | 0 (0)             | 2 (22,2)         | 0,120 |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). |                             |                   |                  |       |

При сравнении групп детей по ростовым показателям [159] в зависимости от наличия отклонений в анализах у детей, зачатых с помощью ВРТ, были получены следующие данные (таблица 55). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой повышенного уровня свободного Т3 в крови среди детей с высоким ростом при осмотре по сравнению с детьми с нормальными показателями роста ( $p=0,016$ ). Другие показатели эндокринного статуса оказались статистически незначимы.

Таблица 55 – Результаты сравнения ростовых показателей (абс. (%)) в зависимости от значимых показателей эндокринного статуса в крови у детей, зачатых с помощью ВРТ

| Значимые показатели эндокринного статуса                                 | Группы роста к возрасту     |                   |                  | p                           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|-----------------------------|
|                                                                          | От 3-го до 97-го перцентиля | >97-го перцентиля | <3-го перцентиля |                             |
| Повышенный уровень свободного Т3 в крови                                 | 38 (37,6)                   | 10 (71,4)         | 0 (0)            | 0,010*<br>$p_{1-2}=0,016^*$ |
| Сниженный уровень инсулина в крови                                       | 62 (61,4)                   | 4 (28,6)          | 3 (75)           | 0,054                       |
| Повышенный уровень гормона роста                                         | 7 (7,8)                     | 0 (0)             | 0 (0)            | 0,690                       |
| Повышенный уровень ИФР-1                                                 | 16 (19)                     | 3 (23,1)          | 0 (0)            | 0,849                       |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). |                             |                   |                  |                             |

При сравнении группы веса [159] в зависимости от показателей углеводного обмена в крови у детей обеих исследуемых групп были получены следующие данные (таблица 56).

Таблица 56 – Результаты сравнения группы веса (абс. (%)) в зависимости от нарушений углеводного обмена у детей обеих исследуемых групп

| Показатели углеводного обмена                                            | Группы веса к возрасту      |                   |                  | p     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|-------|
|                                                                          | От 3-го до 97-го перцентиля | >97-го перцентиля | <3-го перцентиля |       |
| Сниженный уровень инсулина в крови                                       | 138 (61,9)                  | 6 (37,5)          | 8 (72,7)         | 0,110 |
| Пониженный уровень глюкозы в крови                                       | 31 (13,8)                   | 4 (25)            | 4 (36,4)         | 0,164 |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ). |                             |                   |                  |       |

При сравнении показателей углеводного обмена в крови в зависимости от группы веса у детей обеих исследуемых групп статистически значимых различий установлено не было.

При сравнении группы веса [159] в зависимости от показателей углеводного обмена в крови у детей, зачатых с помощью ВРТ, были получены следующие данные (таблица 57).

Таблица 57 – Результаты сравнения группы веса (абс. (%)) в зависимости от нарушений углеводного обмена у детей, зачатых с помощью ВРТ

| Показатели углеводного обмена                                       | Группы веса к возрасту      |                   |                  | Р                                  |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------|------------------------------------|
|                                                                     | От 3-го до 97-го перцентиля | >97-го перцентиля | <3-го перцентиля |                                    |
| Сниженный уровень инсулина в крови                                  | 62 (59,6)                   | 2 (20)            | 5 (100)          | 0,006*<br>p <sub>1-2</sub> =0,016* |
| Пониженный уровень глюкозы в крови                                  | 9 (8,6)                     | 1 (10)            | 3 (60)           | 0,033*<br>p <sub>1-3</sub> =0,001* |
| Сниженный уровень ИФР-1                                             | 62 (59,6)                   | 2 (20)            | 5 (100)          | 1,000                              |
| Повышенный уровень Т4                                               | 2 (1,9)                     | 0 (0)             | 0 (0)            | 1,000                              |
| Повышенный уровень Т3                                               | 43 (41,3)                   | 5 (50)            | 0 (0)            | 0,174                              |
| Повышенный уровень ТТГ                                              | 1 (1)                       | 0 (0)             | 0 (0)            | 1,000                              |
| Сниженный уровень ТТГ                                               | 1 (1)                       | 0 (0)             | 0 (0)            | 1,000                              |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                             |                   |                  |                                    |

При сравнении сниженного уровня инсулина в крови в зависимости от группы веса у детей, зачатых с помощью ВРТ, были установлены статистически значимые различия (p=0,001). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой сниженного уровня инсулина в крови среди детей с нормальным весом при осмотре по сравнению с детьми с лишним весом (p=0,016).

При сравнении уровня глюкозы в крови в зависимости от группы веса у детей, зачатых с помощью ВРТ, были установлены статистически значимые различия (p=0,033). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой сниженного уровня глюкозы в крови среди детей с низким весом при осмотре по сравнению с детьми с нормальным весом (p=0,001).

Следует отметить, что несмотря на отсутствие статистической значимости отмечалась более высокая частота сниженного уровня ИФР-1 в крови среди детей с низким весом при осмотре по сравнению с детьми с нормальным и лишним весом, а также повышенный уровень Т3 у детей с ожирением.

При сравнении группы веса [159] в зависимости от анамнестических данных детей, зачатых с помощью ВРТ, были получены следующие данные (таблица 58).

Таблица 58 – Результаты сравнения группы веса (абс. (%)) в зависимости от наличия патологических состояний в анамнезе у детей, зачатых с помощью ВРТ

| Патологические состояния в анамнезе у детей, зачатых с помощью ВРТ  | Группы веса к возрасту              |                          |                        | p                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                                                     | От 3-го до 97-го процентиля (n=105) | >97-го процентиля (n=10) | <3-го процентиля (n=5) |                                                                |
| Патологическая гипербилирубинемия новорожденных                     | 35 (33,3)                           | 7 (70)                   | 1 (20)                 | 0,050*                                                         |
| Неонатальная гипогликемия                                           | 6 (5,7)                             | 2 (20)                   | 1 (20)                 | 0,106                                                          |
| Поздняя недоношенность                                              | 20 (19)                             | 2 (20)                   | 4 (80)                 | 0,013*<br>p <sub>1-3</sub> =0,004*<br>p <sub>2-3</sub> =0,038* |
| Низкая масса тела при рождении                                      | 21 (20)                             | 1 (10)                   | 3 (60)                 | 0,074                                                          |
| Примечание:* - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                                     |                          |                        |                                                                |

При сравнении частоты патологической гипербилирубинемии новорожденных в зависимости от группы веса были установлены статистически значимые различия (p=0,050). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой патологической гипербилирубинемии новорожденных в анамнезе среди детей с лишним весом при осмотре по сравнению с детьми с недостаточным и нормальным весом.

Были установлены статистически значимые различия при сравнении частоты рождения поздних недоношенных детей в зависимости от группы веса (p=0,013). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой рождения поздних недоношенных детей среди детей с недостаточным весом при осмотре по сравнению с детьми с нормальным весом (p=0,004) и с детьми, страдающими на момент осмотра лишним весом (p=0,038).

Как видно из таблицы, несмотря на отсутствие статистической значимости, у детей с лишним весом в анамнезе присутствовала неонатальная гипогликемия, а дети с недостаточным весом на момент осмотра чаще рождались с низкой массой тела.

При сравнении группы веса [159] в зависимости от группы роста к возрасту детей, зачатых с помощью ВРТ, были получены следующие данные (таблица 59).

Таблица 59 – Результаты сравнения группы веса (абс. (%)) в зависимости от групп роста детей, зачатых с помощью ВРТ

| Сравнение групп веса и групп роста детей, зачатых с помощью ВРТ      |                                     | Группы веса к возрасту              |                          |                        | p           |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------|
|                                                                      |                                     | От 3-го до 97-го процентиля (n=105) | >97-го процентиля (n=10) | <3-го процентиля (n=5) |             |
| Группы роста к возрасту                                              | От 3-го до 97-го процентиля (n=105) | 96 (91,4)                           | 2 (20)                   | 4 (80)                 | <0,001<br>* |
|                                                                      | >97-го процентиля (n=10)            | 6 (5,7)                             | 8 (80)                   | 0 (0)                  |             |
|                                                                      | <3-го процентиля (n=5)              | 3 (2,9)                             | 2 (20)                   | 1 (20)                 |             |
| Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05). |                                     |                                     |                          |                        |             |

При сравнении групп веса к группам роста были установлены статистически значимые различия (p<0,001). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой высокорослых детей среди детей с лишним весом при осмотре по сравнению с детьми с недостаточным и нормальным весом.

## 7.5 Обсуждение

При анализе анамнестических данных среди матерей, зачавших детей естественным путём, чаще встречались патологии гипофиза (пролактиномы) и щитовидной железы с гипертиреозом, тогда как гипотиреоидные состояния регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах. Частота избыточной массы тела и ожирения также не различалась, однако при беременностях, зачатых с помощью ВРТ, чаще отмечались гестационный сахарный диабет и гестационный тиреотоксикоз, что согласуется с литературными данными [68, с. 1; 69, с. 514].

При индивидуальном анализе в группе высокорослых детей, зачатых с помощью ВРТ, значимых нарушений в профиле гормона роста, инсулина не выявлено. Частота низкорослых детей в обеих группах была статистически незначима и составляла от 3 до 5 %.

Имеются данные проспективных исследований о преобладании ожирения в когорте детей, зачатых с помощью ВРТ [136, с. 100]. В нашем исследовании

ожирение также регистрировалось в 2 раза чаще у детей после ВРТ (преимущественно у мальчиков), но различия не достигли статистической значимости. Связи с ГСД обнаружено не было, что не исключает алиментарный характер данного состояния и конституциональную предрасположенность. У матерей детей с ожирением определялся высокий показатель ИМТ, характерный для ожирения, который, как известно, играет немаловажную роль в ассоциации с развитием ожирения у потомства [192]. В анамнезе у 70% детей наблюдалась патологическая гипербилирубинемия в периоде новорожденности, у 20% неонатальная гипогликемия на фоне поздней недоношенности. При объективном осмотре этих детей ожирение было сопряжено в 80% случаев с высокорослостью на фоне повышенного уровня ИФР-1 (25%) при нормальных показателях гормона роста. Преобладание высокого уровня ИФР-1 у детей, зачатых с помощью ВРТ, было также обнаружено ранее в ряде исследований [193,194]. При этом у детей, зачатых с помощью ВРТ, с недостаточным весом на момент осмотра статистически значимо чаще определялся сниженный уровень ИФР-1. При индивидуальной оценке углеводных нарушений у детей с ожирением в нашем исследовании проявилось в виде гипогликемического состояния (10%) и гипоинсулинемии (20%). У всех детей с ожирением, зачатых с помощью ВРТ, нарушения в тиреоидной регуляции щитовидной железы не выявлено. Однако, у половины детей была определена гипертрийодтиронинемия, что требует дальнейшего изучения.

У детей оценка физического развития проводится с помощью оценки веса к росту. В нашем исследовании правильное распределение веса относительно роста наблюдалось у 85% детей, рожденных с помощью ВРТ, и в 88,6% у детей, зачатых естественным путем. Ожирение определено в обеих группах с одинаковой частотой около 6%. Дефицит массы тела относительно роста выявлен в 9,2% случаев у детей, рожденных с помощью ВРТ. При этом следует отметить, что среди них практически каждый 3 ребенок был высокорослым. Однако, все эти параметры не имели статистической значимости в зависимости от способа зачатия.

Как известно, ВРТ требуют применения гормональной терапии. В рамках исследования у детей оценивались параметры полового развития. Статистических различий выявленных патологий как у мальчиков (крипторхизм, гипоплазия), так и у девочек (телархе) выявлено не было. В ряде исследований была обнаружена связь уrogenитальных пороков у детей с применением метода ИКСИ при их зачатии [32, с. 10; 34, с. 209; 35, с. 116; 141, с.9]. Однако, в нашем исследовании влияние метода ИКСИ на развитие патологии половых органов у мальчиков обнаружено не было ( $p=0,758$ ). Следует отметить, что речь идёт об единичных случаях, и для получения окончательных выводов необходимы исследования с более масштабными когортами. Таким образом, полученные данные имеют скорее ориентировочный характер и указывают лишь на отсутствие достоверных различий в пределах настоящего анализа.

При оценке функций щитовидной железы у большинства обследованных детей выявлено эутиреоидное состояние (при оценке, согласно возрастным

референсным значениям лаборатории, показатели ТТГ, Т3 и Т4 находились в пределах референсных значений по возрасту), что соответствует данным GUHS [19, с. 12].

При изучении углеводного обмена у детей, рожденных с помощью ВРТ, нарушений не выявлено, и они не отличались от детей, зачатых спонтанно, что подтверждает заключение других авторов [136, с. 100]. Показатели гликемии в нашем исследовании находились в пределах референсных значений, но медиана была статистически значимо выше в группе детей, рожденных с помощью ВРТ. В регуляции углеводного обмена у детей в обеих группах отмечается статистически незначимое снижение инсулинемии натошак более чем в половине случаев. При сопоставлении показателей уровня инсулина и гликемии частота гипoinsулинемической гипогликемии наблюдалась в 1,8 случаев чаще в группе детей, зачатых спонтанно. Выявленные результаты требуют более детального изучения особенностей питания, качества продуктов, темпов роста и наследственности у детей, независимо от способа зачатия.

Как известно, регуляторами темпов роста у детей является СТГ и его посредник ИФР-1. Кроме того, гормон СТГ обладает контринсулярным механизмом в регуляции глюкозы. При изучении показателей этих гормонов у детей, зачатых с помощью ВРТ, медиана была в пределах референсных значений и не отличалась между группами сравнения. Персональная оценка повышенного уровня ИФР-1 выявила практически одинаковое соотношение случаев в группе детей, зачатых с помощью ВРТ, относительно детей, зачатых естественным путем (19%:17,9%). Однако, высокорослость и повышенный уровень ИФР-1 превалировали в группе детей, рожденных в результате применения ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми спонтанно (2,5%:1,5%), но данные оказались статистически незначимыми. У всех детей с гипoinsулинемической гипогликемией был выявлен повышенный уровень СТГ с преобладанием в группе детей, зачатых спонтанно (1:3).

Для оценки минералокортикоидной функции надпочечников были определены показатели электролитов в крови (калия и натрия). Статистически значимое повышение уровня калия регистрировалось у детей, зачатых с помощью ВРТ. Однако, при устранении конфаундеров (многоплодия, КС, ГВ до 6-месячного возраста ребенка) статистически значимое влияние ВРТ на показатели эндокринного статуса исчезло, что говорит об отсутствии самостоятельного влияния ВРТ на развитие гиперкалиемии у данной когорты детей. Отсутствие изменений натрия и клинических признаков надпочечниковой недостаточности подтверждает вторичный характер выявленных отклонений.

Таким образом, по изученным параметрам эндокринного статуса дети, зачатые с помощью ВРТ, не имели статистически значимых отклонений по сравнению с контрольной группой. Тем не менее отмеченные тенденции (повышенный ИФР-1, чаще регистрируемое ожирение, гипертрийодтиронинемия) свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований на расширенных выборках для уточнения возможных долгосрочных рисков.

## 8 АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА, ЗАЧАТОГО С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, С ЦЕЛЮ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Ранняя диагностика патологических состояний у детей, зачатых с помощью ВРТ, зависит главным образом от готовности акушерско-неонатальной службы, а также врачей, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения, их знаний и дальнейшей тактики в отношении пациента.

Имея в виду данные, полученные в рамках нашего исследования, во время проведения осмотра и наблюдения за детьми, рожденными при помощи ВРТ, акушер-гинекологами, неонатологами и врачам-педиатрам следует ожидать наличие таких факторов риска, как старший возраст матерей, наличие у них отягощенного гинекологического анамнеза (эктопических беременностей, спаечных процессов в органах малого таза, непроходимости маточных труб, хронического сальпингоофорита), преобладание аллергических заболеваний у матерей, акушерских рисков (многоплодия, преждевременных родов, кесарева сечения), недоношенность, низкую частоту ГВ и связанные с этими факторами последствия для здоровья потомства.

Полученные результаты подтверждают, что *дополнительные риски для матерей и новорожденных связаны не с самой процедурой ВРТ, а с факторами, приведшими к бесплодию.*

Особое внимание необходимо уделить *многоплодию, курению, преэклампсии, преждевременным родам, и применению матерью препаратов прогестерона.* Расчет с помощью регрессионных моделей даст возможность прогнозирования патологических состояний у потомства ВРТ. Целью является своевременное вмешательство и коррекция для сохранения здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ.

Для снижения возраста женщин во время родов необходимо *улучшить доступность методов ВРТ* с целью раннего выявления бесплодия и проведения своевременного лечения. Наблюдения показывают, что несмотря на увеличение квотных программ ВРТ, сохраняется высокая потребность в них из-за распространенности бесплодия и отсутствия финансовых возможностей для лечения у многих семейных пар. Пациенты с бесплодием проходят длительный путь до установления диагноза, что зачастую приводит к запоздалому обращению к репродуктологу и подчеркивает необходимость их сотрудничества с гинекологами уровня ПМСП.

Поскольку многоплодие встречалось часто в группе ВРТ, связанное с преждевременными родами, недоношенностью, низким весом при рождении и незрелостью структур головного мозга, *необходимо внедрить технику переноса одного эмбриона (SET) во всех клиниках ВРТ.*

У пациентов, прибегших к ВРТ, отмечается лучшая подготовка к беременности: у женщин из этой группы реже выявлялись патологии молочных желез, анемия во время беременности и слабая родовая деятельность.

Следовательно, более глубокое понимание особенностей группы пациентов с ВРТ и выявление факторов риска для различных патологий у потомства может *использоваться для коррекции и улучшения исходов* для детей, зачатых с помощью метода ВРТ.

Мы предполагаем, что повышенная тревожность при наступлении долгожданной беременности в результате ВРТ может привести к чрезмерному использованию КС и необоснованному введению докорма с прерыванием ГВ, что может оказать долгосрочное влияние на иммунитет потомства. КС обычно применяется в случаях высокого акушерского риска, однако его распространенное применение не приводит к значимому улучшению для матерей и новорожденных, что поднимает вопросы об его оправданности. Мы рекомендуем учитывать *важность естественных родов и ГВ* для развития иммунитета у потомства при оказании помощи в дородовом и послеродовом периодах в случае применения метода ВРТ.

*В случае преждевременного рождения детей, зачатых с помощью метода ВРТ, и наличия в анамнезе матери факта приема препаратов прогестерона следует провести нейросонографию* в первые 3 месяца после рождения с целью исключения незрелости структур головного мозга и проведения своевременных реабилитационных мероприятий.

С целью снижения рисков для иммунной системы потомства ВРТ, а также эффективности вакцинации руководителям медицинских организаций, предоставляющим медицинскую помощь детям в амбулаторных условиях, необходимо обеспечить проведение мер, направленных на *постоянное наблюдение за состоянием иммунной системы* детей, рожденных с помощью ВРТ, с целью своевременной коррекции изменений.

Отличительная особенность данного алгоритма заключается в том, что он является первым в РК алгоритмом ведения детей, зачатых с помощью ВРТ, разработанный с учетом факторов риска, выявленных в нашем исследовании, значимость которых была установлена в прогностических моделях.

Алгоритм ведения детей, зачатых с помощью ВРТ, разработанный специалистами в рамках гранта научно-технического проекта ИРН АР14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» представлен в виде схемы.

Женщина, беременность которой не наступает в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции

### **Своевременное направление к репродуктологу**

Место проведения: поликлиника, женская консультация, медицинский центр, кабинет планирования семьи

Кем проводится: врачи общей практики, акушеры-гинекологи

### **Внедрение техники переноса одного эмбриона (SET)**

С целью снижения частоты многоплодных беременностей рекомендуется *принудительно внедрить SET во всех клиниках ВРТ*

Место проведения: клиники ВРТ

Кем проводится: МЗ РК (разработка НПА), руководители клиник

### **Прегравидарная подготовка и ведение родов**

*Учет факторов риска:* старший возраст матерей, эктопические беременности в анамнезе, спаечный процесс ОМТ, непроходимость маточных труб, хронический сальпингоофорит, аллергические заболевания, многоплодие, преждевременные роды, КС.

В случае отягощенного наследственного анамнеза *проведение преимплантационного генетического скрининга* с целью профилактики моногенных заболеваний.

*Прегравидарная подготовка:* правильное питание, физические упражнения, отказ от курения и алкоголя, прием фолиевой кислоты, витамина В6, В12, йода. Коррекция железа, кальция, витамина Д при необходимости.

*Снижение частоты КС* путем устранения КС по таким немедицинским показаниям, как «по желанию матери» и «факт проведения ВРТ». Санитарно-просветительская работа в отношении важности родов естественным путем для формирования иммунитета потомства.

Место проведения: поликлиника, женская консультация, медицинский центр, кабинет планирования семьи

Кем проводится: врачи общей практики, акушеры-гинекологи, репродуктологи

### **Консультация по ГВ в группе женщин, у которых беременность наступила вследствие предотвращения бесплодия при помощи ВРТ**

Путем *информированности о важности ГВ* для формирования микробиоты и иммунитета ребенка в будущем.

Место проведения: поликлиника, женская консультация, медицинский центр, родильный дом, кабинет планирования семьи

Кем проводится: врачи общей практики, акушеры-гинекологи, репродуктологи, врачи-педиатры

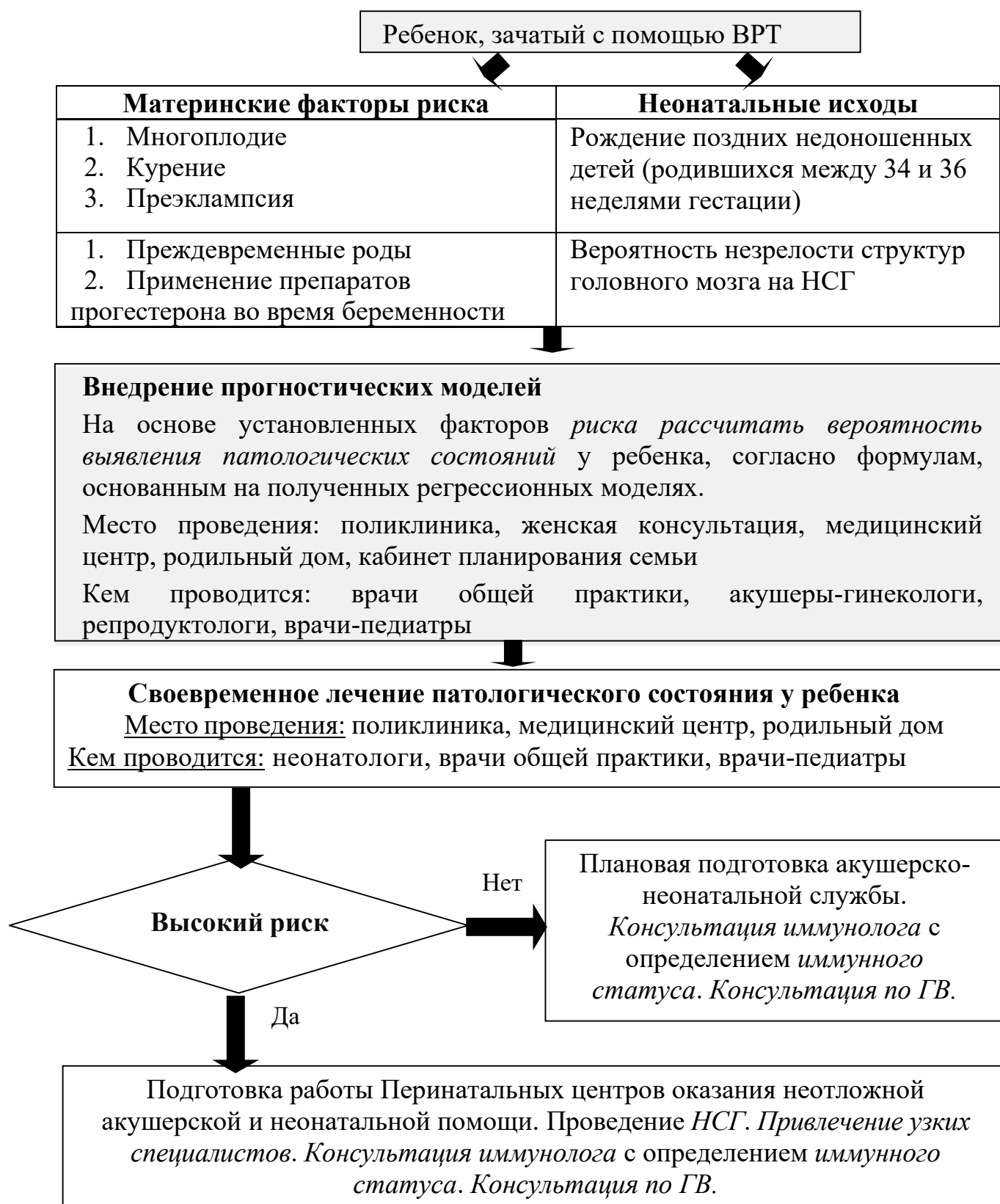


Рисунок 7, лист 2

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что по большинству соматических и эндокринных параметров дети, рождённые в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), сопоставимы с детьми, зачатым естественным путём. Существенные различия касались перинатальных исходов и состояния иммунной системы.

Установлено, что дети, зачатые с помощью ВРТ, чаще рождаются преждевременно (ОШ=4,56; 95% ДИ: 2,06–10,07) и путём кесарева сечения (ОШ=4,8; 95% ДИ: 2,83–8,24), преимущественно между 34 и 36 неделями гестации ( $p<0,001$ ). Наибольшее влияние на вероятность преждевременных родов оказывали многоплодие (сОШ=9,5; 95% ДИ: 2,97–30,36), курение матери (сОШ=12,38; 95% ДИ: 1,42–108,16) и преэклампсия (сОШ=7,36; 95% ДИ: 1,42–38,09). Шансы сохранения грудного вскармливания до 6 месяцев у детей после ВРТ были в 2,8 раза ниже по сравнению с детьми, зачатым естественным путём (95% ДИ: 0,21–0,63).

По антропометрическим показателям (рост, масса тела) дети до 5-летнего возраста, рождённые с помощью ВРТ, не отличались от контрольной группы. Частота врождённых пороков развития также была сопоставима между группами. Однако у детей после ВРТ шансы незрелости структур головного мозга оказались в 2,75 раза выше (95% ДИ: 1,09–6,93), что было связано преимущественно с преждевременными родами (сОШ=26,92; 95% ДИ: 6,18–117,31). При этом статистически значимого отставания в психомоторном развитии и заболеваемости нервной системы выявлено не было.

Особое значение имеет влияние ВРТ на иммунный статус потомства. У детей, зачатых с помощью ВРТ, чаще регистрировались: сниженный уровень IgA и IgG, абсолютный лимфоцитоз, патологический уровень активных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и повышенное количество Th ( $p=0,003$ ;  $p=0,003$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p<0,001$ , соответственно). Эти изменения отражают риск нарушения иммунного ответа и снижения эффективности вакцинации.

Эндокринный статус детей, рождённых с помощью ВРТ, не имел существенных отклонений (рост, масса тела, показатели СТГ, ИФР-1, тиреоидной и углеводной регуляции, электролитов находились в пределах нормы), что подтверждает отсутствие негативного влияния гормональной стимуляции овуляции на данные параметры.

Практическая значимость работы заключается в разработке алгоритма ведения детей после ВРТ, основанного на выявленных факторах риска (многоплодие, курение, преэклампсия, преждевременные роды, применение прогестерона во время беременности) и использовании математической прогностической модели. Алгоритм включает обязательное проведение нейросонографии у недоношенных детей и при приёме матерью прогестерона, оценку иммунного статуса с консультацией иммунолога, а также меры по поддержке грудного вскармливания и профилактике необоснованных кесаревых сечений.

Таким образом, дети, рождённые после применения ВРТ, в целом имеют сопоставимые показатели здоровья с контрольной группой, однако подвержены дополнительным рискам, связанным с материнскими факторами и особенностями вынашивания беременности. Раннее выявление и коррекция этих рисков, совместная работа репродуктологов, акушеров-гинекологов, педиатров и иммунологов, а также внедрение разработанного алгоритма ведения позволят улучшить долгосрочные исходы здоровья у данной когорты детей.

## Выводы

1. Установлено влияние материнских факторов риска — многоплодия (сОШ=9,5; 95% ДИ: 2,97–30,36), курения (сОШ=12,38; 95% ДИ: 1,42–108,16) и преэклампсии (сОШ=7,36; 95% ДИ: 1,42–38,09) — на вероятность недоношенности у детей, зачатых с помощью ВРТ. Дети, зачатые с помощью ВРТ, чаще рождаются преждевременно (ОШ=4,56; 95% ДИ: 2,06–10,07), преимущественно между 34–36 неделями гестации ( $p<0,001$ ), и чаще родоразрешаются путем КС (ОШ=4,8; 95% ДИ: 2,83–8,24). Шансы ГВ в первые 6 месяцев у них были в 2,8 раза ниже, чем у ЕЗ детей (95% ДИ: 0,21–0,63).

2. По частоте ВПР и антропометрическим показателям до 5 лет дети, рожденные с помощью ВРТ, не отличались от контрольной группы. Однако вероятность незрелости структур головного мозга у них была выше в 2,75 раза (95% ДИ: 1,09–6,93), что ассоциировалось с преждевременными родами (сОШ=26,92; 95% ДИ: 6,18–117,31). Психомоторное развитие и заболеваемость нервной системы статистически значимо не различались между группами.

3. ВРТ оказывают самостоятельное влияние на иммунный статус: у детей после ВРТ выявлены снижение уровня IgA и IgG ( $p=0,003$ ), абсолютный лимфоцитоз ( $p<0,001$ ), повышение количества активных Т-лимфоцитов ( $p=0,001$ ) и Th ( $p<0,001$ ), что указывает на риск нарушения иммунного ответа и снижения эффективности вакцинации.

4. Существенных отклонений в эндокринном статусе (СТГ, ИФР-1, тиреоидные гормоны, показатели углеводного обмена и электролиты) у детей, зачатых с помощью ВРТ, не выявлено.

5. На основании выявленных факторов риска и регрессионных моделей разработан алгоритм ведения детей, зачатых с помощью ВРТ. Он позволяет прогнозировать вероятность патологических состояний, обеспечивает их раннюю диагностику и профилактику, что повышает эффективность медицинского сопровождения данной группы пациентов.

## Практические рекомендации

### 1. Оптимизация маршрутизации женщин с бесплодием.

С целью снижения возраста женщин на момент родов в когорте ВРТ целесообразно внедрить мероприятия по сокращению сроков направления пациенток с бесплодием к специалистам-репродуктологам. Для этого рекомендуется разработать и утвердить внутренние приказы о маршрутизации женщин при отсутствии беременности в течение  $\geq 12$  месяцев регулярной половой жизни без контрацепции, а также проводить информационно-образовательную работу среди населения репродуктивного возраста по вопросам своевременного обращения за специализированной помощью.

### 2. Снижение риска многоплодных беременностей.

В целях профилактики многоплодия и связанных с ним перинатальных осложнений необходимо внедрение практики переноса одного эмбриона (SET) во всех клиниках ВРТ. Реализация данной меры требует внесения соответствующих изменений в приказ МЗ РК от 15.12.2020 г. № ҚР ДСМ-272/2020 «Об утверждении правил и условий проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий» (с изменениями и дополнениями от 04.03.2023 г.).

### 3. Факторы риска у детей, зачатых с помощью ВРТ.

Дети после применения ВРТ должны рассматриваться как отдельная когорта, в которой неблагоприятные исходы в значительной степени определяются не самой технологией, а факторами, ассоциированными с состоянием здоровья матери и акушерским анамнезом. Педиатрам при амбулаторном наблюдении необходимо учитывать: старший возраст родителей, отягощённый гинекологический анамнез (эктопическая беременность, спаечный процесс органов малого таза, непроходимость маточных труб, хронический сальпингоофорит), акушерские факторы риска (многоплодие, преждевременные роды, кесарево сечение), а также особенности неонатального периода (недоношенность, низкая масса тела при рождении, незрелость структур головного мозга, низкая частота грудного вскармливания). Выявление указанных факторов должно сопровождаться проведением своевременных профилактических и коррекционных мероприятий.

### 4. Оптимизация частоты оперативного родоразрешения.

Учитывая высокую частоту родов путём кесарева сечения в когорте ВРТ, рекомендуется проведение анализа медицинских показаний для данного метода родоразрешения. Следует исключить практику кесарева сечения при отсутствии обоснованных медицинских показаний (например, по желанию матери или только по факту применения ВРТ), что позволит снизить необоснованную частоту оперативных родов и обеспечить благоприятные условия для формирования микробиоты у новорождённых.

#### 5. Повышение приверженности грудному вскармливанию.

С целью увеличения частоты и продолжительности грудного вскармливания в когорте ВРТ целесообразно внедрить комплекс мероприятий, включающий обязательное консультирование женщин по вопросам ГВ в женских консультациях и родильных домах, организацию школ грудного вскармливания, а также патронажное сопровождение семей в первые 6 месяцев жизни ребёнка.

#### 6. Наблюдение иммунного статуса.

Учитывая выявленные особенности иммунного статуса у детей после ВРТ, рекомендуется включение обязательной консультации иммунолога в программу диспансерного наблюдения. Необходимо осуществлять динамический контроль поствакцинального ответа с целью своевременной коррекции нарушений и профилактики вакциноуправляемых инфекций.

#### 7. Эндокринное обследование.

Проведение исследований эндокринного статуса (ИФР-1, СТГ, тиреоидные гормоны) у детей, зачатых с помощью ВРТ, целесообразно осуществлять только при наличии клинических показаний, исключив необоснованное использование скрининговых методов.

#### 8. Совершенствование регистра ВРТ.

Для обеспечения системного мониторинга состояния здоровья детей после ВРТ целесообразно разработать и утвердить стандартизированные регистрационные карты матерей и детей с последующим внесением данных в действующий Регистр ВРТ, что позволит проводить долговременный анализ исходов и совершенствовать алгоритмы ведения данной когорты.

### Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением дальнейших исследований в области изучения состояния здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ, является изучение отдаленных последствий использования различных лекарственных средств (гормональных препаратов, витаминов, микроэлементов и т.д.) при подготовке и во время беременности, полученной с помощью ВРТ, на закладку и формирование органов и систем, а также состояние здоровья будущих детей.

Учитывая активное развитие и внедрение в практику современных методов ВРТ, представляется перспективным исследование состояния репродуктивной системы, распространенности урогенитальной патологии и гормонального профиля мальчиков, рожденных от женщин, получивших беременность в результате применения ИКСИ в связи с мужским фактором бесплодия, в сравнении с мальчиками, зачатыми путём классического ЭКО, с разработкой прогностической модели и алгоритмов ведения детей, зачатых с помощью различных методов ВРТ.

В настоящее время в таких странах, как Дания, Япония, Швейцария и др., функционируют национальные реестры данных вспомогательной репродуктивной медицины, что позволяет извлекать рекомендации по улучшению текущей практики, предотвращению осложнений, связанных с ВРТ и вносить изменения в действующее законодательство, касающееся данной области медицины. Внедрение в Казахстане национального регистра детей, зачатых с помощью ВРТ, позволит фиксировать полную информацию обо всех процедурах ВРТ в государственных и частных клиниках и осуществлять мониторинг состояния здоровья детей, рожденных после использования ВРТ. Национальный регистр имеет высокий потенциал стать ценным инструментом для исследований и ключевым компонентом Казахстанской информационной системы здравоохранения в области репродукции человека.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Baker V.L. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART): world report for cycles conducted in 2017-2018 // Human Reproduction. Oxford Academic. - 2025. - Vol. 40, № 6. - P. 1110-1126.
- 2 Adamson G.D. et al. How many infants have been born with the help of assisted reproductive technology? // Fertil Steril. Elsevier Inc., 2025. Vol. 124, № 1. P. 40-50.
- 3 Локшин В.Н. et al. Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане (данные Национального регистра ВРТ за 2020 г.) // Репродуктивная медицина (Центральная Азия). KazMedPrint, LLP. - 2024. - № 1. - P. 8-16.
- 4 Шесть лет прогресса: Казахстан на пути устойчивого развития - Официальный информационный ресурс Премьер-министра Республики Казахстан <https://primeminister.kz/ru/news/shest-let-progressa-kazakhstan-na-puti-ustoychivogo-razvitiya-29812>. 26.05.2025.
- 5 Potiris A. et al. Investigating the Association of Assisted Reproduction Techniques and Adverse Perinatal Outcomes // Journal of Clinical Medicine 2024, Vol. 13, Page 328. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. - 2024. - Vol. 13, № 2. - 328 p.
- 6 Berntsen S. et al. The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg?’ // Hum Reprod Update. Oxford Academic, 2019. - Vol. 25, № 2. - P. 137-158.
- 7 Зюзикова З.С. et al. Особенности физического развития детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы Эндокринологии. 2019. - Vol. 65, № 3. - P. 148-154.
- 8 Li D. et al. Neonatal outcomes and congenital malformations in children born after progestin-primed ovarian stimulation protocol // Front Endocrinol (Lausanne). Frontiers Media S.A., 2022. - Vol. 13. - 965863 p.
- 9 Serafin D. et al. Evaluation of the Risk of Birth Defects Related to the Use of Assisted Reproductive Technology: An Updated Systematic Review // International Journal of Environmental Research and Public Health. - 2022. - Vol. 19. - 4914 p.
- 10 Roychoudhury S. et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants conceived by assisted reproductive technology // Am J Obstet Gynecol. Am J Obstet Gynecol, 2021. - Vol. 225, № 3. -P. 2761-2769.
- 11 Goisis A. et al. The demographics of assisted reproductive technology births in a Nordic country // Human Reproduction. Oxford Academic, 2020. - Vol. 35, № 6. - P. 1441-1450.
- 12 Ferreira L. et al. Motor development in school-age children is associated with the home environment including socioeconomic status // Child Care Health Dev. Child Care Health Dev. - 2018. -Vol. 44, № 6. -P. 801-806.
- 13 Bergh C., Wennerholm U.B. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology // Ups J Med Sci. Ups J Med Sci, 2020. - Vol. 125, № 2. - P. 152-157.
- 14 Diop H. et al. Early Autism Spectrum Disorders in Children Born to Fertile, Subfertile, and ART-Treated Women // Matern Child Health J. Matern Child Health J, 2019. - Vol. 23, № 11. - P. 1489-1499.
- 15 Farhi A. et al. Cognitive achievements in school-age children born following assisted reproductive technology treatments: A prospective study // Early Hum Dev. Early Hum Dev, 2021. - Vol. 155.
- 16 Norrman E. et al. School performance in children born after ICSI // Hum Reprod. Hum Reprod, 2020. - Vol. 35, № 2. - P. 340-354.
- 17 Spangmose A.L. et al. Academic performance in adolescents aged 15-16 years born after frozen embryo transfer compared with fresh embryo transfer: a nationwide registry-based cohort study // BJOG. BJOG, 2019. - Vol. 126, № 2. - P. 261-269.
- 18 Asserhøj L.L. et al. Blood pressure and lipid profiles in children born after ART with frozen embryo transfer // Hum Reprod Open. Oxford Academic, 2024. - Vol. 2024. - № 2.

- 19 Hart R.J. et al. Cohort profile: The Growing Up Healthy Study (GUHS)-A prospective and observational cohort study investigating the long-term health outcomes of offspring conceived after assisted reproductive technologies // PLoS One. PLoS One, 2022. - Vol. 17, № 7.
- 20 Belva F. et al. Metabolic Syndrome and Its Components in Young Adults Conceived by ICSI // Int J Endocrinol. Int J Endocrinol, 2018. - Vol. 2018.
- 21 Yeung E.H. et al. Conception by fertility treatment and cardiometabolic risk in middle childhood // Fertil Steril. Fertil Steril, 2022. - Vol. 118, № 2. - P. 349-359.
- 22 Mizrak I. et al. Cardiovascular function in 8- to 9-year-old singletons born after ART with frozen and fresh embryo transfer // Hum Reprod. Hum Reprod, 2022. - Vol. 37, № 3. - P. 600-611.
- 23 Steiner N. et al. Long-term endocrine disorders in children born from pregnancies conceived following fertility treatments // Early Hum Dev. Elsevier, 2020. - Vol. 148. - 105132 p.
- 24 Kyhl F. et al. The risk of Type 1 diabetes in children born after ART: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group // Hum Reprod Open. Oxford Academic, 2024. - Vol. 2024. - № 2.
- 25 Xu X. et al. The altered immunological status of children conceived by assisted reproductive technology // Reprod Biol Endocrinol. Reprod Biol Endocrinol, 2021. - Vol. 19, № 1.
- 26 Terho A.M. et al. Growth of singletons born after frozen embryo transfer until early adulthood: a Finnish register study // Human Reproduction. 2024.
- 27 Liang Z. et al. Effect of Maternal Advanced Endometriosis on Risk of Congenital Malformations for Infants Born After in vitro Fertilization and Frozen-Thawed Embryo Transfer: Analysis of 28,600 Newborns // Front Endocrinol (Lausanne). Front Endocrinol (Lausanne), 2019. - Vol. 10.
- 28 Fauque P. et al. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study // Hum Reprod. Hum Reprod, 2021. - Vol. 36, №3. - P. 808-816.
- 29 Zandstra H. et al. Increased blood pressure and impaired endothelial function after accelerated growth in IVF/ICSI children // Hum Reprod Open. Oxford University Press, 2020. - Vol. 2020, № 1. - P. 1-13.
- 30 Cui L. et al. Increased risk of metabolic dysfunction in children conceived by assisted reproductive technology // Diabetologia. Diabetologia, 2020. - Vol. 63, № 10. - P. 2150-2157.
- 31 Belva F., Bonduelle M., Tournaye H. Endocrine and reproductive profile of boys and young adults conceived after ICSI // Curr Opin Obstet Gynecol. Lippincott Williams and Wilkins, 2019. - Vol. 31, № 3. - P. 163-169.
- 32 Jwa S.C. et al. Male subfertility and the risk of major birth defects in children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: A retrospective cohort study // BMC Pregnancy Childbirth. BioMed Central Ltd., 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 1-10.
- 33 Zhang L. et al. Birth defects surveillance after assisted reproductive technology in Beijing: a whole of population-based cohort study // BMJ Open. British Medical Journal Publishing Group, 2021. - Vol. 11, № 6. - 44385 p.
- 34 Punjani N., Lamb D.J. Male infertility and genitourinary birth defects: there is more than meets the eye // Fertil Steril. Elsevier, 2020. - Vol. 114, № 2. - P. 209-218.
- 35 Luke B. et al. The risk of birth defects with conception by ART // Hum Reprod. Hum Reprod, 2021. - Vol. 36, № 1. - P. 116-129.
- 36 Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Иммунологический статус детей первого года жизни, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий // Практическая медицина. - 2022. - Vol. 20, № 7. - P. 41-45.
- 37 Luo Q.-Y. et al. Association between frozen embryo transfer and childhood allergy: a retrospective cohort study // Reprod Biomed Online. Elsevier, 2024. - 104320 p.
- 38 Wessel J.A. et al. Birthweight and other perinatal outcomes of singletons conceived after assisted reproduction compared to natural conceived singletons in couples with unexplained subfertility: follow-up of two randomized clinical trials // Hum Reprod. Hum Reprod, 2021. - Vol. 36, № 3. - P. 817-825.

- 39 Levin S. et al. Infertility Treatments and Long-Term Neurologic Morbidity of the Offspring // Am J Perinatol. Thieme Medical Publishers, Inc., 2019. Vol. 36, № 9. -P. 949-954.
- 40 Huang X., Fu J.H. Association Between Assisted Reproductive Technology and White Matter Injury in Premature Infants: A Case-Control Study // Front Pediatr. Front Pediatr, 2021. - Vol. 9.
- 41 Hansen M. et al. Intellectual Disability in Children Conceived Using Assisted Reproductive Technology // Pediatrics. Pediatrics, 2018. - Vol. 142, № 6.
- 42 Carlsen H. et al. Cerebral palsy in children born after assisted reproductive technology in Norway: Risk, prevalence, and clinical characteristics // Acta Obstet Gynecol Scand. John Wiley & Sons, Ltd, 2023. - Vol. 102, № 11. - P. 1450-1458.
- 43 Rissanen E. et al. The risk of psychiatric disorders among Finnish ART and spontaneously conceived children: Finnish population-based register study // Eur Child Adolesc Psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2020. - Vol. 29, № 8. - P. 1155-1164.
- 44 Mitter V.R. et al. Perinatal outcomes in singletons after fresh IVF/ICSI: results of two cohorts and the birth registry // Reprod Biomed Online. Elsevier, 2022. - Vol. 44, № 4. - P. 689-698.
- 45 Ganer Herman H. et al. Obstetric and perinatal outcomes of in vitro fertilization and natural pregnancies in the same mother // Fertil Steril. Fertil Steril, 2021. - Vol. 115, № 4. - P. 940-946.
- 46 Lei L.L. et al. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: A retrospective cohort study // Chin Med J (Engl). Lippincott Williams and Wilkins, 2019. - Vol. 132, № 20. - P. 2408-2416.
- 47 Cochrane E. et al. Assisted reproductive technologies (ART) and placental abnormalities // J Perinat Med. J Perinat Med, 2020. - Vol. 48, № 8. - P. 825-828.
- 48 Hoyos L.R., Ory S.J. The influence of assisted reproductive technologies on obstetric and perinatal outcomes: the chicken, the egg, or both? // Fertil Steril. Fertil Steril, 2021. - Vol. 115, № 4. - P. 884-885.
- 49 Opdahl S. et al. Data Resource Profile: Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort // Int J Epidemiol. Int J Epidemiol, 2020. - Vol. 49, № 2. - P. 365-366.
- 50 Ильмуратова С.Х. et al. Врожденные пороки развития у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в Казахстане: проспективное когортное исследование // Репродуктивная медицина (Центральная Азия). MedMedia Kazakhstan, 2023. - № 4. - P. 88-98.
- 51 Локшин В.Н. et al. Практическая репродуктология. Алматы: KAZMEDPRINT, 2023. - P.347-348.
- 52 Gliozheni O. et al. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE // Hum Reprod Open. Hum Reprod Open, 2020. - Vol. 2020, № 3.
- 53 De Geyter C. et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) // Hum Reprod. Hum Reprod, 2018. - Vol. 33, № 9. - P. 1586-1601.
- 54 Adamson G.D. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011 // Fertil Steril. Fertil Steril, 2018. - Vol. 110, № 6. - P. 1067-1080.
- 55 Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2018 National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit (NPESU) <https://npesu.unsw.edu.au/surveillance/assisted-reproductive-technology-australia-and-new-zealand-2018>. 14.02.2023.
- 56 Births, Australia Bureau of Statistics. - 2018. <https://www.abs.gov.au/statistics/people/population/births-australia/2018>. 14.02.2023.
- 57 Рыбина А.Н., Исенова С.Ш., Локшин В.Н. Современные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий в мире и Казахстане // Вестник Казахского Национального медицинского университета. Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, 2019. - № 1.

- 58 Ilmuratova S., Manzhukova L., Lokshin V. Health status of children born after assisted reproductive technologies // Reproductive Medicine. MedMedia Kazakhstan, 2022. - № 1(50). - P. 15-22.
- 59 Севара И., Вячеслав Л., Ляззат М. Антропометрические характеристики детей, рожденных с помощью ВРТ // Репродуктивная медицина (Центральная Азия). MedMedia Kazakhstan, 2023. - № 4(S1). - 7 p.
- 60 Chang H.Y. et al. Children Conceived by Assisted Reproductive Technology Prone to Low Birth Weight, Preterm Birth, and Birth Defects: A Cohort Review of More Than 50,000 Live Births During 2011-2017 in Taiwan // Front Pediatr. Front Pediatr, 2020. - Vol. 8.
- 61 Wennerholm U.B., Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies // <https://mc.manuscriptcentral.com/ujms>. Taylor & Francis, 2020. - Vol. 125, № 2. - P. 158-166.
- 62 Spangmose A.L. et al. Obstetric and perinatal risks in 4601 singletons and 884 twins conceived after fresh blastocyst transfers: a Nordic study from the CoNARTaS group // Hum Reprod. Hum Reprod, 2020. - Vol. 35, № 4. - P. 805-815.
- 63 Hwang S.S. et al. Health of Infants After ART-Treated, Subfertile, and Fertile Deliveries // Pediatrics. Pediatrics, 2018. - Vol. 142, № 2.
- 64 Ginström Erntad E. et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles // Am J Obstet Gynecol. Mosby, 2019. - Vol. 221, № 2. - P. 1261-1268.
- 65 Saito K. et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus // Human Reproduction. Oxford Academic, 2019. - Vol. 34, № 8. - P. 1567-1575.
- 66 Jing S. et al. Increased pregnancy complications following frozen-thawed embryo transfer during an artificial cycle // Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2019. Springer, 2019. - Vol. 36, - № 5. - P. 925-933.
- 67 Makhijani R. et al. Maternal and perinatal outcomes in programmed versus natural vitrified-warmed blastocyst transfer cycles // Reprod Biomed Online. Elsevier, 2020. - Vol. 41, - № 2. - P. 300-308.
- 68 Mohammadi M. et al. Assisted reproductive technology and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Middle East Fertil Soc J. Springer, 2020. - Vol. 25, № 1. - P. 1-12.
- 69 Bosdou J.K. et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis // Hum Reprod Update. Oxford Academic, 2020. - Vol. 26, № 4. - P. 514-544.
- 70 Omani-Samani R. et al. Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. Taylor & Francis, 2020. - Vol. 33, № 16. - P. 2826-2840.
- 71 Li H. et al. The Maternal-Neonatal Outcomes of Twin Pregnancies with Preeclampsia and Their Association with Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Study // Diagnostics 2022, - Vol. 12. - 1334 p.
- 72 Nagata C. et al. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: A nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study // BMC Pregnancy Childbirth. BioMed Central Ltd., 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 1-11.
- 73 Lahti-Pulkkinen M. et al. Placental Morphology Is Associated with Maternal Depressive Symptoms during Pregnancy and Toddler Psychiatric Problems // Sci Rep. P. Sci Rep, 2018. - Vol. 8, № 1.
- 74 Schroeder M. et al. The Consequences of Assisted Reproduction Technologies on the Offspring Health Throughout Life: A Placental Contribution // Front Cell Dev Biol. Frontiers Media SA, 2022. - Vol. 10.

- 75 Nair D. et al. P-770 Health outcomes of taiwanese infants after different embryo stages in both fresh and frozen transfer procedures // Human Reproduction. Oxford Academic, 2024. - Vol. 39, №1. - P. 7-10.
- 76 Litzky J.F. et al. Effect of frozen/thawed embryo transfer on birthweight, macrosomia, and low birthweight rates in US singleton infants // Am J Obstet Gynecol. Mosby, 2018. - Vol. 218, - № 4. - P. 4331-43310.
- 77 Berntsen S., Pinborg A. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART) // Birth Defects Res. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. - Vol. 110, № 8. - P. 630-643.
- 78 Ильмуратова С.Х. et al. Исходы беременностей после переноса замороженных эмбрионов // Репродуктивная медицина (Центральная Азия). MedMedia Kazakhstan, 2023. - № 3(56). - P. 12-19.
- 79 Ishii R. et al. Identifying a possible factor for the increased newborn size in singleton pregnancies after assisted reproductive technology using cryopreserved embryos, in comparison with fresh embryos // Reprod Med Biol. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. - Vol. 17, № 3. - P. 307-314.
- 80 Ainsworth A.J. et al. Fresh versus frozen embryo transfer has no effect on childhood weight // Fertil Steril. Elsevier, 2019. - Vol. 112, № 4. - P. 684-690.
- 81 Elias F.T.S. et al. Neonatal outcomes in singleton pregnancies conceived by fresh or frozen embryo transfer compared to spontaneous conceptions: a systematic review and meta-analysis // Arch Gynecol Obstet. Springer, 2020. - Vol. 302, № 1. - P. 31-45.
- 82 Terho A.M. et al. Childhood growth of term singletons born after frozen compared with fresh embryo transfer // Reprod Biomed Online. Elsevier, 2021. - Vol. 43, № 4. - P. 719-726.
- 83 Vuong L.N. et al. Development of children born from freeze-only versus fresh embryo transfer: follow-up of a randomized controlled trial // Fertil Steril. Elsevier, 2020. - Vol. 114, № 3. - P. 558-566.
- 84 Laugesen K. et al. Overweight or obesity in children born after assisted reproductive technologies in Denmark: A population-based cohort study // PLoS Med. Public Library of Science, 2023. - Vol. 20, № 12. - 1004324 p.
- 85 Maheshwari A. et al. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? // Hum Reprod Update. Hum Reprod Update, 2018. - Vol. 24, № 1. - P. 35-58.
- 86 Henningsen A.-K.A. et al. Risk of congenital malformations in live-born singletons conceived with ICSI: a Nordic study from the CoNARTaS group // Fertil Steril. Elsevier, 2023.
- 87 Lv H. et al. Assisted reproductive technology and birth defects in a Chinese birth cohort study // Lancet Reg Health West Pac. Elsevier Ltd, 2021. - Vol. 7.
- 88 Mills G. et al. ASSOCIATIONS BETWEEN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND ADVERSE OBSTETRICAL, AND NEONATAL OUTCOMES: A POPULATION STUDY OF 9.1 MILLION BIRTHS // Fertil Steril. Elsevier BV, 2020. - Vol. 114, № 3. - 3 p.
- 89 Zhao J. et al. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis // J Matern Fetal Neonatal Med. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020. - Vol. 33, № 2. - P. 322-333.
- 90 Williams C.L. et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation // BMJ. British Medical Journal Publishing Group, 2018. - Vol. 362. - 2644 p.
- 91 Локшин В.Н., Ильмуратова С.Х. Когнитивное развитие и нервно-психическое здоровье детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. 2022. - Vol. 11. - P. 31-36.
- 92 Севара И. et al. Особенности психомоторного развития детей, рожденных с помощью ВРТ в Казахстане: проспективное когортное исследование. - 2024. - 78 p.
- 93 Norrman E. et al. School performance in singletons born after assisted reproductive technology // Hum Reprod. Hum Reprod, 2018. - Vol. 33, № 10. - P. 1948-1959.

- 94 Wienecke L.S. et al. Ninth-grade school achievement in Danish children conceived following fertility treatment: a population-based cohort study // *Fertil Steril*. Elsevier Inc., 2020. - Vol. 113, № 5. - P. 1014-1023.
- 95 Allotey J. et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children // *BJOG*. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. - Vol. 125, № 1. - P. 16-25.
- 96 Luke B. et al. Third grade academic achievement among children conceived with the use of in vitro fertilization: a population-based study in Texas // *Fertil Steril*. Fertil Steril, 2020. - Vol. 113, № 6. - P. 1242-1254.
- 97 Lysons J., Jadva V. The psychosocial outcomes of older parenthood in early to mid-childhood: a mini-review // *Human Reproduction*. Oxford Academic, 2023. - Vol. 38, № 6. - P. 1028-1035.
- 98 Goisis A., Palma M. Medically assisted reproduction and parent-child relationships during adolescence: evidence from the UK Millennium Cohort Study // *Human Reproduction*. Oxford Academic, 2021. - Vol. 36, № 3. - P. 702-711.
- 99 Barbuscia A., Myrskylä M., Goisis A. The psychosocial health of children born after medically assisted reproduction: Evidence from the UK Millennium Cohort Study // *SSM Popul Health*. SSM Popul Health, 2019. - Vol. 7.
- 100 Goisis A. et al. Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers // *Lancet*. Lancet, 2019. - Vol. 393, № 10177. - P. 1225-1232.
- 101 Jenabi E. et al. Association between assisted reproductive technology and autism spectrum disorders in Iran: a case-control study // *Clin Exp Pediatr*. Clin Exp Pediatr, 2020. - Vol. 63, № 9. - P. 368-372.
- 102 Farhi A. et al. How Are They Doing? Neurodevelopmental Outcomes at School Age of Children Born Following Assisted Reproductive Treatments // *J Child Neurol*. J Child Neurol, 2021. - Vol. 36, № 4. - P. 262-271.
- 103 Davidovitch M. et al. Infertility treatments during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018. - Vol. 86. - P. 175-179.
- 104 Zamstein O. et al. Assessing the impact of medically assisted reproduction on autism spectrum disorder risk // *J Assist Reprod Genet*. Springer, 2024. - P. 1-7.
- 105 Smithers-Sheedy et al. Australian Cerebral Palsy Register Report, 2018.
- 106 Goldsmith S. et al. Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study // *Dev Med Child Neurol*. Dev Med Child Neurol, 2018. - Vol. 60, № 1. - P. 73-80.
- 107 Djuwantono T. et al. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis // *J Neurodev Disord*. J Neurodev Disord, 2020. - Vol. 12, № 1.
- 108 Wang F.F. et al. Cerebral palsy in children born after assisted reproductive technology: a meta-analysis // *World J Pediatr*. World J Pediatr, 2021. - Vol. 17, № 4. - P. 364-374.
- 109 Spangmose A.L. et al. Cerebral palsy in ART children has declined substantially over time: a Nordic study from the CoNARTaS group // *Hum Reprod*. Hum Reprod, 2021. - Vol. 36, № 8. - P. 2358-2370.
- 110 Carlsen H. et al. Cerebral palsy in children born after assisted reproductive technology in Norway: Risk, prevalence, and clinical characteristics // *Acta Obstet Gynecol Scand*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2023. - Vol. 102, № 11. - P. 1450-1458.
- 111 Wang C. et al. Long-term Follow-up of Psychiatric Disorders in Children and Adolescents Conceived by Assisted Reproductive Techniques in Sweden // *JAMA Psychiatry*. JAMA Psychiatry, 2022. - Vol. 79, № 2. - P. 133-142.
- 112 Wijs L.A. et al. Mental health and behavioural problems in adolescents conceived after ART // *Hum Reprod*. Hum Reprod, 2022. - Vol. 37, № 12. - P. 2831-2844.
- 113 Hammarberg K. et al. Does being conceived by assisted reproductive technology influence adult quality of life? // *Hum Fertil (Camb)*. Hum Fertil (Camb), 2022.

- 114 Islam M.I. et al. Mental health in children conceived by Assisted Reproductive Technologies (ARTs): Insights from a longitudinal study of Australian children // PLoS One. Public Library of Science, 2024. - Vol. 19, № 6. - 304213 p.
- 115 La Rovere M., Franzago M., Stuppia L. Epigenetics and Neurological Disorders in ART // Int J Mol Sci. Int J Mol Sci, 2019. - Vol. 20, № 17.
- 116 Ahmadi H. et al. Altered TH1, TH2, TH17 balance in assisted reproductive technology conceived mice // J Reprod Immunol. Elsevier, 2020. - Vol. 139. - 103117 p.
- 117 Wijs L.A. et al. Asthma and allergies in offspring conceived by ART: a systematic review and meta-analysis // Hum Reprod Update. Hum Reprod Update, 2021. - Vol. 28, № 1. - P. 132-148.
- 118 Hargreave M. et al. Association Between Fertility Treatment and Cancer Risk in Children // JAMA. American Medical Association, 2019. - Vol. 322, № 22. - P. 2203-2210.
- 119 Wainstock T. et al. Fertility treatments and offspring pediatric infectious morbidities: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years // Fertil Steril. Elsevier Inc., 2019. - Vol. 112, № 6. - P. 1129-1135.
- 120 Shachor N. et al. Fertility treatments and gastrointestinal morbidity of the offspring // Early Hum Dev. Elsevier, 2020. - Vol. 144. - 105021 p.
- 121 Interat M. et al. Fertility treatments and the risk of pediatric obstructive sleep apnea in the offspring—Results from a population-based cohort study // Pediatr Pulmonol. John Wiley & Sons, Ltd, 2019. - Vol. 54, № 10. - P. 1534-1540.
- 122 Wang T. et al. Cancer risk among children conceived by fertility treatment // Int J Cancer. Int J Cancer, 2019. - Vol. 144, № 12. - P. 3001-3013.
- 123 Krieger Y. et al. Long-term pediatric skin eruption-related hospitalizations in offspring conceived via fertility treatment // Int J Dermatol. John Wiley & Sons, Ltd. - 2018. - Vol. 57, № 3. - P. 317-323.
- 124 Monk D. et al. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact // Nat Rev Genet. Nat Rev Genet, 2019. - Vol. 20, № 4. - P. 235-248.
- 125 Choux C. et al. The epigenetic control of transposable elements and imprinted genes in newborns is affected by the mode of conception: ART versus spontaneous conception without underlying infertility // Hum Reprod. Hum Reprod, 2018. - Vol. 33, № 2. - P. 331-340.
- 126 Cortessis V.K. et al. Comprehensive meta-analysis reveals association between multiple imprinting disorders and conception by assisted reproductive technology // J Assist Reprod Genet. J Assist Reprod Genet, 2018. - Vol. 35, № 6. - P. 943-952.
- 127 Henningsen A.A. et al. Imprinting disorders in children born after ART: a Nordic study from the CoNARTaS group // Human Reproduction. Oxford Academic, 2020. - Vol. 35, № 5. - P. 1178-1184.
- 128 Paolino M. et al. RANK links thymic regulatory T cells to fetal loss and gestational diabetes in pregnancy // Nature 2020 589:7842. Nature Publishing Group, 2020. - Vol. 589, № 7842. - P. 442-447.
- 129 Tsabouri S. et al. Association between childhood asthma and history of assisted reproduction techniques: a systematic review and meta-analysis // Eur J Pediatr. Eur J Pediatr, 2021. - Vol. 180, № 7. - P. 2007-2017.
- 130 Hart R.J., Wijs L.A. The longer-term effects of IVF on offspring from childhood to adolescence // Frontiers in Reproductive Health. Frontiers Media SA, 2022. - Vol. 4. - 1045762 p.
- 131 Sutcliffe A.G. et al. General health in a cohort of children conceived after assisted reproductive technology in the United Kingdom: a population-based record-linkage study // Am J Obstet Gynecol. Am J Obstet Gynecol, 2023. - Vol. 228, № 1. - P. 821-827.
- 132 Zhu J. T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity // Cold Spring Harb Perspect Biol. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2018. - Vol. 10, № 10. - 30338 p.
- 133 Saravia J., Chapman N.M., Chi H. Helper T cell differentiation // Cellular & Molecular Immunology. Nature Publishing Group, 2019. - Vol. 16, № 7. - P. 634-643.

- 134 Coussa A., Hasan H.A., Barber T.M. Impact of contraception and IVF hormones on metabolic, endocrine, and inflammatory status // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2020 37:6. Springer, 2020. - Vol. 37, № 6. - P. 1267-1272.
- 135 Dayan N. et al. Severe maternal morbidity in women with high BMI in IVF and unassisted singleton pregnancies // *Human Reproduction*. Oxford Academic, 2018. - Vol. 33, № 8. - P. 1548-1556.
- 136 Norrman E. et al. Cardiovascular disease, obesity, and type 2 diabetes in children born after assisted reproductive technology: A population-based cohort study // *PLoS Med. Public Library of Science*, 2021. - Vol. 18, № 9. - P. 100-723.
- 137 Chambers G.M. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014 // *Human Reproduction*. Oxford Academic, 2021. - Vol. 36, № 11. - P. 2921-2934.
- 138 Esteves S.C. et al. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring // *Nature Reviews Urology* 2018 15:9. Nature Publishing Group, 2018. - Vol. 15, № 9. - P. 535-562.
- 139 Smeenk J. et al. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE // *Hum Reprod*. Oxford University Press, 2023. - Vol. 38, № 12. - 2321 p.
- 140 Catford S.R. et al. Long-term follow-up of ICSI-conceived offspring compared with spontaneously conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period // *Andrology*. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. - Vol. 6, № 5. - P. 635-653.
- 141 Zhang Z.C. et al. Assisted reproductive technologies and the risk of congenital urogenital tract malformations: A systematic review and meta-analysis // *J Pediatr Urol*. J Pediatr Urol, 2021. - Vol. 17, № 1. - P. 9-20.
- 142 Catford S.R. et al. The metabolic health of young men conceived using intracytoplasmic sperm injection // *Hum Reprod*. Hum Reprod, 2022. - Vol. 37, № 12. - P. 2908-2920.
- 143 Rumbold A.R. et al. Impact of male factor infertility on offspring health and development // *Fertil Steril*. Elsevier, 2019. - Vol. 111, № 6. - P. 1047-1053.
- 144 Kuiper D. et al. Parental subfertility is associated with higher blood pressure in offspring // *Acta Paediatr*. John Wiley & Sons, Ltd, 2019. - Vol. 108, № 2. - P. 373-374.
- 145 Pitskhelauri E.G. et al. The health status of children born through assisted reproductive technologies: probable risks and possible complications // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. IRBIS, 2018. - Vol. 12, № 3. - P. 56-63.
- 146 Molinaro T.A. Taking a second look at obstetrical outcomes after assisted reproductive technologies // *F and S Reports*. Elsevier Inc., 2021. - Vol. 2, № 4. - P. 368-369.
- 147 Yeung E.H. et al. Child Health: Is It Really Assisted Reproductive Technology that We Need to Be Concerned About? // *Semin Reprod Med*. Semin Reprod Med, 2018. - Vol. 36, № 3-04. - P. 183-194.
- 148 Vollmer B., Edmonds C.J. School age neurological and cognitive outcomes of fetal growth retardation or small for gestational age birth weight // *Front Endocrinol (Lausanne)*. Frontiers Media S.A., 2019. - Vol. 10. - 186 p.
- 149 Frederiksen L.E. et al. Risk of adverse pregnancy outcomes at advanced maternal age // *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2018. - Vol. 131, № 3. - P. 457-463.
- 150 Fuchs F. et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study // *PLoS One*. Public Library of Science, 2018. - Vol. 13, № 1. - 191002 p.
- 151 Pettersson M.L. et al. Mothers who have given birth at an advanced age - health status before and after childbirth // *Sci Rep*. P. Sci Rep, 2020. - Vol. 10, № 1.
- 152 Sydsjö G. et al. Evaluation of risk factors' importance on adverse pregnancy and neonatal outcomes in women aged 40 years or older // *BMC Pregnancy Childbirth*. BMC Pregnancy Childbirth, 2019. - Vol. 19, № 1.
- 153 Pettersson M.L. et al. Maternal advanced age, single parenthood, and ART increase the risk of child morbidity up to five years of age // *BMC Pediatr*. BioMed Central Ltd, 2022. - Vol. 22, № 1. - P. 1-14.

- 154 Vanky E., Engen Hanem L.G., Abbott D.H. Children born to women with polycystic ovary syndrome—short- and long-term impacts on health and development // *Fertil Steril*. Elsevier, 2019. - Vol. 111, № 6. - P. 1065-1075.
- 155 Bell G.A. et al. Maternal polycystic ovarian syndrome and early offspring development // *Human Reproduction*. Oxford Academic, 2018. - Vol. 33, № 7. - P. 1307-1315.
- 156 Berni T.R. et al. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes // *J Clin Endocrinol Metab*. Oxford Academic, 2018. - Vol. 103, № 6. - P. 2116-2125.
- 157 Meng Y. et al. Maternal Exposure to High Estrogen Increases Hyperlipidemia Risk of Childhood Offspring // *SSRN Electronic Journal*. Elsevier BV, 2019.
- 158 Lehr R. Sixteen S-squared over D-squared: a relation for crude sample size estimates // *Stat Med*. Stat Med, 1992. - Vol. 11, № 8. - P. 1099-1102.
- 159 Standards <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standard>. 09.05.2024.
- 160 Fatihoglu E., Aydin S. Diagnosing Small for Gestational Age during second trimester routine screening: Early sonographic clues // *Taiwan J Obstet Gynecol*. Elsevier Ltd, 2020. - Vol. 59, № 2. - P. 287-292.
- 161 Севара И., Вячеслав Л., Ляззат М. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.
- 162 Ohuma E.O. et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis // *The Lancet*. Elsevier B.V., 2023. - Vol. 402, № 10409. - P. 1261-1271.
- 163 Gliozheni O. et al. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE // *Hum Reprod Open*. Hum Reprod Open, 2022. - Vol. 2022, № 3.
- 164 Raxmatilloeyeva Y.A., Farrukh S. A MODERN APPROACH TO THE TREATMENT OF CHRONIC SALPINGO-OOPHORITIS // *Science and innovation*. ООО «Science and innovation», 2023. - Vol. 2, № D11.
- 165 Ambildhuke K. et al. A Review of Tubal Factors Affecting Fertility and its Management // *Cureus*. Cureus, 2022. - Vol. 14, № 11.
- 166 Ghobrial S., Ott J., Parry J.- P. An Overview of Postoperative Intraabdominal Adhesions and Their Role on Female Infertility: A Narrative Review // *Journal of Clinical Medicine* 2023, - Vol. 12, Page 2263. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2023. - Vol. 12, № 6. - 2263 p.
- 167 Aldarazi K., Omran H., Jassim N.M. Endometrial hyperplasia in asymptomatic subfertile population // *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. Elsevier Masson, 2022. - Vol. 51, № 4. - 102337 p.
- 168 Zhang H. et al. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review // *J Minim Invasive Gynecol*. Elsevier, 2019. - Vol. 26, № 4. - P. 618-627.
- 169 Polinski K.J. et al. Infertility treatment associated with childhood asthma and atopy // *Human Reproduction*. Oxford Academic, 2022. - Vol. 37, № 7. - P. 1609-1618.
- 170 Adamczak R., Ukleja-Sokołowska N., Bartuzi Z. Fertility and allergy: Is there a correlation? // *Postepy Hig Med Dosw*. Polska Akademia Nauk, 2019. - Vol. 73. - P. 440-446.
- 171 Esfandiari N. et al. High prevalence of allergy in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer // *J Assist Reprod Genet*. Springer, 2020. - Vol. 37, № 2. - P. 311-320.
- 172 DeLeon C. et al. A novel GPER antagonist protects against the formation of estrogen-induced cholesterol gallstones in female mice // *J Lipid Res*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc., 2020. - Vol. 61, № 5. - P. 767-777.
- 173 Zhuang Q., Dong Z.X., Wan X.J. Research progress of effect of estrogen and its receptors on cholesterol gallstone disease // *JOURNAL OF SHANGHAI JIAOTONG UNIVERSITY (MEDICAL SCIENCE)*. Editorial Department of Journal of Shanghai Second Medical University, 2021. - Vol. 41, № 10. - 1394 p.
- 174 Stern J.E. et al. Birth outcomes of singleton vaginal deliveries to ART-treated, subfertile, and fertile primiparous women // *J Assist Reprod Genet*. Springer. - New York LLC, 2018. - Vol. 35, № 9. - P. 1585-1593.

- 175 Saleh M. et al. Effects of assisted reproduction techniques on breastfeeding outcomes // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Taylor & Francis, 2022. - P. 1-5.
- 176 Youseflu S, Soltani F, Maleki A. The Association of Assisted Reproductive Technology and Breastfeeding Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeed Med*. 2022 Oct;17(10):841-852. doi: 10.1089/bfm.2022.0127. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36037058
- 177 Локшин В., Шолпан К., Меруерт С. Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане (Регистр 2020) // *Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане (Регистр 2020)*. - Алматы, 2020. - 11 p.
- 178 Ильмуратова С. et al. Вне утробы: исследование психомоторных навыков и патологии нервной системы у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2024. - P. 5-11.
- 179 Kvantá H. et al. Extreme prematurity and perinatal risk factors related to extremely preterm birth are associated with complex patterns of regional brain volume alterations at 10 years of age: a voxel-based morphometry study // *Front Neurol*. Frontiers Media S.A., 2023. - Vol. 14. - 1148781 p.
- 180 Ilmuratova S. et al. Immune profiling of ART-conceived children in Kazakhstan: a case-control study // *Front Pediatr*. Frontiers, 2024. - Vol. 12. - 1447956. p
- 181 Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. - 2020.
- 182 Hwang S.S. et al. Health outcomes for Massachusetts infants after fresh versus frozen embryo transfer // *Fertil Steril*. Elsevier, 2019. - Vol. 112, № 5. - P. 900-907.
- 183 Ardeshtir A. et al. Editorial: The early life window of opportunity: role of the microbiome on immune system imprinting // *Front Immunol*. Frontiers Media SA, 2024. - Vol. 15. - 1417060 p.
- 184 Biagioli V. et al. From Birth to Weaning: A Window of Opportunity for Microbiota // *Nutrients Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2024. - Vol. 16, № 2. - 272 p.
- 185 Thompson A.L. Caesarean delivery, immune function and inflammation in early life among Ecuadorian infants and young children // *J Dev Orig Health Dis*. - 2019. - Vol. 10, № 5. - P. 555-562.
- 186 Reyman M. et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life // *Nature Communications* 2019 10:1. Nature Publishing Group, 2019. - Vol. 10, № 1. - P. 1-12.
- 187 Xiang Q. et al. Early gut microbiota intervention in premature infants: Application perspectives // *J Adv Res*. Elsevier, 2023. - Vol. 51. - P. 59-72.
- 188 Camacho-Morales A. et al. Breastfeeding Contributes to Physiological Immune Programming in the Newborn // *Front Pediatr*. Frontiers Media S.A., 2021. - Vol. 9.
- 189 Kalbermatter C. et al. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn // *Front Immunol*. Frontiers Media S.A., 2021. - Vol. 12. - 683022 p.
- 190 Chugh A. et al. Evaluation of primary caesarean section and neonatal outcomes in a tertiary care hospital and impact on current obstetric practice // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. Elsevier, 2023. - Vol. 19. - 100213 p.
- 191 Ilmuratova S. et al. Focus on the endocrine system of children born after reproductive technologies in Kazakhstan // *Qatar Med J*. Hamad bin Khalifa University Press (HBKU Press), 2025. - Vol. 2025, № 1. - 9 p.
- 192 Heslehurst N. et al. The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis // *PLoS Med*. PLoS Med, 2019. - Vol. 16, № 6.
- 193 Ono M. et al. The Long-Term Outcome of Children Conceived Through Assisted Reproductive Technology // *Reprod Sci*. Reprod Sci, 2023.
- 194 Verma V., Soni - P. Effect of Conception Using Assisted Reproduction Technologies (ARTs) on Infant Health and Development // *Textbook of Assisted Reproduction*. Springer, Singapore, 2020. - P. 405-409.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Индивидуальные регистрационные карты для сбора гинекологического, акушерского и репродуктологического анамнеза матерей основной и контрольной групп -

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdk\\_QVRMtGbxwBTGh\\_ZBAWFpjT3HWYBB4jWkzlgGEx9uLLPmw/viewform?usp=sf\\_link](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdk_QVRMtGbxwBTGh_ZBAWFpjT3HWYBB4jWkzlgGEx9uLLPmw/viewform?usp=sf_link)

Таблица А.1 – Индивидуальная регистрационная карта для сбора гинекологического, акушерского и репродуктологического анамнеза матерей

| Репродуктологическая регистрационная карта                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                               | 2                                                                                                                                                                                      |
| 1. Код: _____                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                        |
| 2. ФИО: _____                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                        |
| 3. ИИН: _____                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                        |
| 4. Возраст матери на момент рождения ребенка (полных лет):                                                                                                                                      | 5. Возраст отца на момент рождения ребенка (полных лет):                                                                                                                               |
| 6. Образование матери:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. Высшее<br/>           б. Средне - специальное<br/>           в. Среднее<br/>           г. Нет         </div>            | 7. Семейное положение:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. Замужем<br/>           б. В разводе<br/>           в. Вдова<br/>           г. Не замужем         </div>        |
| 8. Трудоустроена:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. Да<br/>           б. Нет         </div>                                                                                      | 9. Работа/должность жены:<br>_____                                                                                                                                                     |
| 10. Работа/должность мужа:                                                                                                                                                                      | 11. Вредные привычки матери - курение:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. Да<br/>           б. Нет         </div>                                                        |
| 12. Вредные привычки матери - алкоголь:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. Да<br/>           б. Нет         </div>                                                                | 13. Антропометрия - Рост (см) до беременности: _____                                                                                                                                   |
| 14. Антропометрия - Вес (кг) до беременности: _____                                                                                                                                             | 15. ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) до беременности: _____                                                                                                                                    |
| 16. Гормоны, которые получали во время беременности:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. Прогестерон<br/>           б. Эстроген + Прогестерон<br/>           в. нет         </div> | 17. Паритет:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. 1 роды (первородящие)<br/>           б. <math>\geq 2</math> </div>                                                       |
| 18. Роды:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. Естественные<br/>           б. Кесарево сечение         </div>                                                                       | 19. Многоплодие:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. одноплодная беременность<br/>           б. Двойня<br/>           в. Тройня<br/>           г. Четверня         </div> |
| 20. ТТГ (количественные данные): _____                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |
| Предыдущие беременности                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                        |
| 21. Количество предыдущих беременностей:                                                                                                                                                        | 22. Количество родов:                                                                                                                                                                  |
| 23. Самопроизвольный выкидыш:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. Да<br/>           б. Нет         </div>                                                                          | 24. Неразвивающиеся беременности:<br><div style="margin-left: 20px;">           а. Да<br/>           б. Нет         </div>                                                             |

Продолжение таблицы А.1

| 1                                                                   | 2                                                           |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 25. Внематочные беременности:<br>а. Да<br>b. Нет                    | 26. Медицинские аборты:<br>а. Да<br>b. Нет                  |
| 27. Предыдущие беременности - Другое (не перечисленное выше)        |                                                             |
| Гинекологические заболевания                                        |                                                             |
| 28. Эндометриоз:<br>а. Да<br>b. Нет                                 | 29. Миома матки:<br>а. Да<br>b. Нет                         |
| 30. Полип эндометрия:<br>а. Да<br>b. Нет                            | 31. Гиперплазия эндометрия:<br>а. Да<br>b. Нет              |
| 32. Кисты яичников:<br>а. Да<br>b. Нет                              | 33. Хронический сальпингоофорит:<br>а. Да<br>b. Нет         |
| 34. Спаечный процесс ОМТ:<br>а. Да<br>b. Нет                        | 35. Непроходимость маточных труб:<br>а. Да<br>b. Нет        |
| 36. ВПР матери (например, двурогая матка и др.):<br>а. Да<br>b. Нет | 37. Другие, кроме<br>вышеперечисленных:<br>_____            |
| Экстрагенитальные заболевания                                       |                                                             |
| 38. Артериальная гипертензия:<br>а. Да<br>b. Нет                    | 39. Сахарный диабет 1 и 2 тип:<br>а. Да<br>b. Нет           |
| 40. Заболевания щитовидной железы:<br>а. Да<br>b. Нет               | 41. Хронический пиелонефрит:<br>а. Да<br>b. Нет             |
| 42. Мочекаменная болезнь:<br>а. Да<br>b. Нет                        | 43. ЖКБ:<br>а. Да<br>b. Нет                                 |
| 44. Заболевания ЖКТ:<br>а. Да<br>b. Нет                             | 45. Системные заболевания:<br>а. Да<br>b. Нет               |
| 46. Патологии молочных желез:<br>а. Да<br>b. Нет                    | 47. Гиперпролактинемия,<br>пролактиномы:<br>а. Да<br>b. Нет |
| 48. Бронхиальная астма:<br>а. Да<br>b. Нет                          | 49. Заболевания крови:<br>а. Да<br>b. Нет                   |
| 50. Артриты:<br>а. Да<br>b. Нет                                     | 51. Эпилепсия:<br>а. Да<br>b. Нет                           |

Продолжение таблицы А.1

| 1                                                      | 2                                                                    |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 52. Ревматическая болезнь сердца:<br>а. Да<br>б. Нет   | 53. Ожирение:<br>а. Да<br>б. Нет                                     |
| 54. ССЗ:<br>а. Да<br>б. Нет                            | 55. Другие, кроме<br>вышеперечисленных:<br>_____                     |
| Перенесенные операции                                  |                                                                      |
| 56. Односторонняя тубэктомия:<br>а. Да<br>б. Нет       | 57. Двухсторонняя тубэктомия:<br>а. Да<br>б. Нет                     |
| 58. Резекция яичников:<br>а. Да<br>б. Нет              | 59. Полипэктомия:<br>а. Да<br>б. Нет                                 |
| 60. Аднексэктомия:<br>а. Да<br>б. Нет                  | 61. Лечебная лапароскопия:<br>а. Да<br>б. Нет                        |
| 62. Диагностическая лапароскопия:<br>а. Да<br>б. Нет   | 63. Миомэктомия:<br>а. Да<br>б. Нет                                  |
| 64. Ампутация матки:<br>а. Да<br>б. Нет                | 65. Сальпингоовариолизис:<br>а. Да<br>б. Нет                         |
| 66. Разъединение спаек:<br>а. Да<br>б. Нет             | 67. Другие, кроме<br>вышеперечисленных:<br>_____                     |
| Осложнения беременности                                |                                                                      |
| 68. Анемия:<br>а. Да<br>б. Нет                         | 69. Патологическая тошнота и рвота<br>беременных:<br>а. Да<br>б. Нет |
| 70. Эклампсия:<br>а. Да<br>б. Нет                      | 71. Преэклампсия:<br>а. Да<br>б. Нет                                 |
| 72. Угроза прерывания беременности:<br>а. Да<br>б. Нет | 73. Плацентарная недостаточность:<br>а. Да<br>б. Нет                 |
| 74. Многоводие:<br>а. Да<br>б. Нет                     | 75. Предлежание плаценты:<br>а. Да<br>б. Нет                         |
| 76. Отслойка плаценты:<br>а. Да<br>б. Нет              | 77. Другие, кроме<br>вышеперечисленных:<br>_____                     |
| Осложнения родов                                       |                                                                      |

Продолжение таблицы А.1

| 1                                                                                                                                  | 2                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>78. Преждевременные роды:</p> <p>a. Да</p> <p>b. Нет</p> <p>80. Роды, осложненные кровотечением:</p> <p>a. Да</p> <p>b. Нет</p> | <p>79. Слабость родовой деятельности:</p> <p>a. Да</p> <p>b. Нет</p> <p>81. Раннее излитие околоплодных вод:</p> <p>a. Да</p> <p>b. Нет</p> |
| <p>82. Другие, кроме вышеперечисленных:</p> <p>_____</p>                                                                           |                                                                                                                                             |
| Репродуктологическая часть                                                                                                         |                                                                                                                                             |
| 83. АМГ (количественные данные):                                                                                                   | 84. ЛГ (количественные данные):                                                                                                             |
| 85. ФСГ (количественные данные):                                                                                                   | 86. Пролактин (количественные данные):                                                                                                      |
| 87. Тестостерон (количественные данные):                                                                                           | 88. ТТГ (количественные данные):                                                                                                            |
| <p>89. ВРТ в анамнезе:</p> <p>a. Да</p> <p>b. Нет</p>                                                                              | 90. ЭКО/количество попыток:                                                                                                                 |
| <p>91. Метод оплодотворения в данной программе</p> <p>a. ЭКО</p> <p>b. ИКСИ</p>                                                    | <p>92. Эмбрионы:</p> <p>a. Перенос в свежем цикле</p> <p>b. Перенос в размороженном цикле</p>                                               |
| <p>93. Гормоны, которые получали во время беременности:</p> <p>a. Прогестерон</p> <p>b. Эстроген + Прогестерон</p>                 | <p>94. Гормоны, которые получали до беременности:</p> <p>a. Прогестерон</p> <p>b. Эстроген + Прогестерон</p>                                |

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Индивидуальные регистрационные карты по педиатрическим вопросам -  
<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSe2LbYADqWuXjGgevFAxshDe0BY-LBF2JJUco5BrITLxwR71w/viewform?usp=sharing>  
<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfUFV2vACgtXVGUcQVSdqEohOGQEUR54XgiMFqtFMAZBNmerg/viewform?usp=sharing>

Таблица Б.1 – Индивидуальные регистрационные карты по педиатрическим вопросам

| I Анамнестические данные                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Код: _____<br>2. ФИО: _____<br>3. ИИН: _____<br>4. Пол: _____<br>a. Муж<br>b. Жен<br>5. Дата рождения - день/месяц/год: _____<br>6. Дата обследования: день/месяц/год: _____ | 8. Классификация в зависимости от срока гестации:<br>a. запоздалые роды - переносная беременность ( $\geq 42$ недели),<br>b. поздний недоношенный ребенок — родившийся между 34 и 36 неделями гестации<br>c. умеренно недоношенный ребенок — родившийся в сроке от 32 до 34 недель гестации;<br>d. глубоко недоношенный ребенок — родившийся в сроке до 32 недель гестации;<br>e. экстремально, или чрезвычайно, недоношенный ребенок — родившийся до 28 недель гестации<br>f. доношенный ребенок |
| 9 Многоплодная беременность:<br>Нет<br>1-й плод<br>2-й плод<br>3-й плод<br>4-й плод                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 10. Вес при рождении (граммы):<br>_____                                                                                                                                         | 11. Группа по весу при рождении:<br>a. больше 4000г<br>b. Нормальный вес 2500-3999 г<br>c. низкий вес при рождении ( $< 2500$ г = 1500-2499 г)<br>d. очень низкая масса тела при рождении ( $< 1500$ = 1000-1499 г)<br>e. экстремально низкая масса тела - менее 1000 г                                                                                                                                                                                                                           |
| 12. Вес на момент осмотра (граммы) _____<br>1 мес: _____<br>6 мес: _____<br>1 год: _____                                                                                        | 13. Прибавка в весе из анамнеза:<br><input type="checkbox"/> Равномерная<br><input type="checkbox"/> Лишний вес<br><input type="checkbox"/> Недостаточный вес                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Продолжение таблицы Б.1

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 года: _____<br>3 года: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                               |
| 14. Рост при рождении (см):<br>_____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 15. Рост на момент осмотра (см): _____<br>1 мес: _____<br>6 мес: _____<br>1 год: _____<br>2 года: _____<br>3 года: _____                      |
| 16. Окружность головы при рождении (см):<br>_____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 17. Окружность головы на момент осмотра (см):<br>_____<br>1 мес: _____<br>6 мес: _____<br>1 год: _____<br>2 года: _____<br>3 года: _____      |
| 18. Окружность грудной клетки при рождении (см): _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 19. Окружность грудной клетки на момент осмотра (см): _____<br>1 мес: _____<br>6 мес: _____<br>1 год: _____<br>2 года: _____<br>3 года: _____ |
| 20. Грудное вскармливание до 6 месяцев:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 21. Грудное вскармливание до 12 месяцев:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                   |
| 22. Введение прикорма с 6 мес:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 23. Смешанное вскармливание:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                               |
| 24. Искусственное вскармливание:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 25. ЗВУР:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                  |
| 26. Паратрофия (до 1 года):<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                               |
| Наличие родовой травмы (разрывы мягких тканей, вывихи и переломы костей, растяжение связок, родовая опухоль, наружная или внутренняя кефалогематома, интра- и субдуральная гематома, менингеальные кровоизлияния, кровоизлияния в вещество мозга, его желудочки, мозжечок, повреждение спинного мозга, повреждение связочного аппарата позвоночника):<br>а. Да<br>б. Нет |                                                                                                                                               |
| 28. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте:<br>баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 29. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте:<br>баллов                                                                                            |
| 30. Асфиксия новорожденного:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 31. Пневмопатия у ребенка (ателектазы легких, болезнь гиалиновых мембран, отечно-геморрагический синдром):<br>б. Да<br>с. Нет                 |

Продолжение таблицы Б.1

| 1                                                                                                  | 2                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32. Внутриутробная пневмония:<br>а. Да<br>б. Нет                                                   | 33. Внутриутробная инфекция:<br>б. Да<br>с. Нет                                                                                                                                                                                       |
| 34. Синдром дыхательных расстройств или «респираторный дистресс-синдром» (РДС):<br>а. Да<br>б. Нет | 35. Оксигенотерапия (использование дыхательной поддержки, вводимой через лицевую маску, носовую маску или шлем):<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                   |
| 36. Оксигенотерапия инвазивная:<br>а. Да<br>б. Нет                                                 | 37. Получал ли терапию на втором этапе выхаживания (наблюдение и лечение в специализированном отделении для недоношенных детей):<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                   |
| 38. Анемия:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                     | 39. Уровень Hb (г/л): _____                                                                                                                                                                                                           |
| 40. Гипогликемический синдром новорожденного:<br>а. Да<br>б. Нет                                   | 41. Гипергликемический синдром новорожденного:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                                                     |
| 42. Поражение нервной системы:<br>а. Да<br>б. Нет                                                  | 43. Незрелость структур г/мозга на НСГ:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                                                            |
| 44. Сепсис в анамнезе:<br>а. Да<br>б. Нет                                                          | 45. Ретинопатия новорожденных:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                                                                     |
| 46. Врожденная катаракта:<br>а. Да<br>б. Нет                                                       | 47. Патологические гипербилирубинемии периода новорожденности (У доношенных новорожденных появляется при уровне билирубина более 67 мкмоль/л; у недоношенных - более 120 мкмоль/л):<br>а. Да<br>б. Нет                                |
| 48. Затяжная неонатальная желтуха (в течение более 3 нед):<br>а. Да<br>б. Нет                      | 49. Гемолитическая болезнь новорожденного:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                                                         |
| 50. Белково-энергетическая недостаточность:<br>а. Да<br>б. Нет                                     | 51. Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                     |
| 52. Синдром Дауна:<br>а. Да<br>б. Нет                                                              | 53. Врожденные аномалии (пороки развития) системы кровообращения (Дополнительная трабекула в желудочках, Ложные хорды, ДМЖП, ДМПП, ОАП, Стеноз клапана легочной артерии, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов и другие): |

Продолжение таблицы Б.1

| 1                                                                                                                                                                              | 2                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                | а. Да<br>b. Нет                                                                                                                                                                          |
| 54. ВПР ЦНС (Дефекты нервной трубки):<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                       | 55. ВПР легких:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                                                       |
| 56. ВПР ЖКТ (Долихосигма, Диафрагмальная грыжа, атрезия пищевода, атрезия ЖВП, атрезия заднего прохода и прямой кишки, врожденная кишечная непроходимость):<br>а. Да<br>b. Нет | 57. Расщелина твердого и мягкого неба:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                                |
| 58. Урогенитальные дефекты (Асимметрия почек, Гидронефроз, Неполное удвоение ЧЛС, Гипоспадия, Крипторхизм, Гидроцеле):<br>а. Да<br>b. Нет                                      | 59. Сtigмы дизэмбриогенеза (Малые аномалии развития - аномалии черепа, лицевых костей, челюстей, ушных раковин, лица, полости рта, скелета, кожи и пр.):<br>а. Да<br>b. Нет              |
| 60. Гипотиреоз:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                                             | 61. Уровень ТТГ при неонатальном скрининге (мЕд/л): _____                                                                                                                                |
| 62. Транзиторный гипотиреоз новорожденных:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                  | 63. Сахарный диабет:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                                                  |
| 64. Ожирение:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                                               | 65. Врожденная дисфункция коры надпочечников:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                         |
| 66. Низкорослость:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                                          | 67. Преждевременное половое развитие, полная форма:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                   |
| 68. Преждевременное половое развитие, телархе:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                              | 69. Несемейная гипогаммаглобулинемия:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                                 |
| 70. Болезни вилочковой железы:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                              | 71. Аутоиммунная патология у ребенка (СКВ, РА, узелковый периартериит, аутоиммунный энцефалит, аутоиммунный энцефалит, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит):<br>а. Да<br>b. Нет |
| 72. Первичные иммунодефициты у детей:<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                       | 73. Синдром мальабсорбции (нарушение всасывания):<br>а. Да<br>b. Нет                                                                                                                     |

Продолжение таблицы Б.1

| 1                                                                                                                                                                                            | 2                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 74. Аллергия (Атопические дерматиты, БА, поллиноз):<br>а. Да<br>75. б. Нет                                                                                                                   | 76. Лекарственная аллергия:<br>а. Да<br>77. б. Нет                                                                                                  |
| 78. Частота заболеваемости в год у ребенка (ОРВИ, риниты, назофарингиты, ларинготрахеиты, бронхиты, бронхиолиты, пневмонии, отиты, аденоидиты, синуситы, тонзиллиты) - число эпизодов в год: | 79. ДЦП у ребенка:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                               |
| 80. Когнитивные нарушения у ребенка:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                      | 81. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) :<br>а. Да<br>б. Нет                                                                        |
| 82. Расстройства аутистического спектра (РАС) :<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                           | 83. Психические расстройства:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                    |
| 84. Злокачественные новообразования:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                      | 85. Иммунизация по календарю прививок:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                           |
| 86. Реакции на вакцинацию в анамнезе:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                                     | 87. Были ли в анамнезе эпизоды повышения температуры:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                            |
| 88. Были ли в анамнезе высыпания:<br>а. Да (в связи с чем: _____)<br>б. Нет                                                                                                                  | 89. Были ли в анамнезе лимфаденопатии:<br>а. Да (в связи с чем: _____)<br>б. Нет                                                                    |
| 90. Мертворождения, выкидыши, аборт у матери в анамнезе:<br>а. Да<br>б. Нет                                                                                                                  |                                                                                                                                                     |
| I Объективные данные на момент осмотра                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                     |
| 91. Жалобы:<br>_____                                                                                                                                                                         | 92. Перенесенные заболевания:<br>_____                                                                                                              |
| 93. Температура на момент осмотра:<br>а. Да<br><input type="checkbox"/> Субфебрильная<br><input type="checkbox"/> Фебрильная<br>б. Нет                                                       | 94. Общее состояние:<br><input type="checkbox"/> Удовлетворительное<br><input type="checkbox"/> Средней тяжести<br><input type="checkbox"/> Тяжелое |
| 95. Сознание:<br><input type="checkbox"/> Ясное<br><input type="checkbox"/> нарушенное (ступор, сопор, кома, галлюцинации, бред)                                                             | 96. Положение<br><input type="checkbox"/> Активное<br><input type="checkbox"/> Пассивное<br><input type="checkbox"/> Вынужденное                    |

Продолжение таблицы Б.1

| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 97. Цвет кожных покровов:<br><input type="checkbox"/> Гиперемия<br><input type="checkbox"/> Желтушность<br><input type="checkbox"/> Цианоз<br><input type="checkbox"/> Бледность                                                                                                                                                                     | 98. Влажность кожных покровов:<br><input type="checkbox"/> удовлетворительные<br><input type="checkbox"/> сухие<br><input type="checkbox"/> влажные                                                                                                                           |
| 99. Высыпания:<br><input type="checkbox"/> Нет<br><input type="checkbox"/> Да:<br><input type="checkbox"/> Пятнистые<br><input type="checkbox"/> Папулезные<br><input type="checkbox"/> Уртикарные<br><input type="checkbox"/> Пурпура и петехии                                                                                                     | 100. Гепатомегалия:<br><input type="checkbox"/> Нет<br><input type="checkbox"/> Да                                                                                                                                                                                            |
| 101. Спленомегалия<br><input type="checkbox"/> Нет<br><input type="checkbox"/> Да                                                                                                                                                                                                                                                                    | 102. Пигментация кожи:<br><input type="checkbox"/> Нет<br><input type="checkbox"/> Да<br><input type="checkbox"/> подмышечные впадины<br><input type="checkbox"/> естественные складки<br><input type="checkbox"/> ареолы<br><input type="checkbox"/> наружные половые органы |
| 103. Пастозность:<br><input type="checkbox"/> Нет<br><input type="checkbox"/> Да                                                                                                                                                                                                                                                                     | 104. Отеки:<br><input type="checkbox"/> Нет<br><input type="checkbox"/> Да                                                                                                                                                                                                    |
| 105. ЧСС: _____ в 1 минуту<br><input type="checkbox"/> брадикардия<br><input type="checkbox"/> тахикардия<br><input type="checkbox"/> норма                                                                                                                                                                                                          | 106. ЧД: _____ в 1 минуту<br><input type="checkbox"/> учащенное<br><input type="checkbox"/> редкое<br><input type="checkbox"/> нормальное                                                                                                                                     |
| 107. Стул:<br><input type="checkbox"/> запоры<br><input type="checkbox"/> регулярный<br><input type="checkbox"/> диарея: _____ раз в день                                                                                                                                                                                                            | 108. Консистенция стула:<br><input type="checkbox"/> твердый<br><input type="checkbox"/> оформленный<br><input type="checkbox"/> кашицеобразный<br><input type="checkbox"/> жидкий (слизь, примесь, кровь)                                                                    |
| 109. Периферическая лимфаденопатия:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <input type="checkbox"/> Нет<br><input type="checkbox"/> Да:                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Болезненность:<br><input type="checkbox"/> Нет<br><input type="checkbox"/> Да:                                                                                                                                                                                                |
| <input type="checkbox"/> Подчелюстные<br><input type="checkbox"/> Подподбородочные<br><input type="checkbox"/> Передние шейные<br><input type="checkbox"/> Задние шейные<br><input type="checkbox"/> Затылочные<br><input type="checkbox"/> Околоушные<br><input type="checkbox"/> Надключичные/Подключичные<br><input type="checkbox"/> Подмышечные | 22Подвижность:<br><input type="checkbox"/> Нет<br><input type="checkbox"/> Да:                                                                                                                                                                                                |

Продолжение таблицы Б.1

| 1                                                                                                             | 2                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Локтевые<br><input type="checkbox"/> Паховые<br><input type="checkbox"/> Подколенные |                                                                 |
| 110. Нервно-психическое развитие:                                                                             |                                                                 |
| <b>Что умеет</b>                                                                                              | <b>Возраст, мес</b>                                             |
| <input type="checkbox"/> держит голову                                                                        |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> ползает                                                                              |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> сидит                                                                                |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> стоит                                                                                |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> ходит при поддержке                                                                  |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> ходит самостоятельно, без опоры                                                      |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> понимание речи                                                                       |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> активная речь                                                                        |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> выполнение команд                                                                    |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> держит голову                                                                        |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> ползает                                                                              |                                                                 |
| <input type="checkbox"/> сидит                                                                                |                                                                 |
| 111. Половое развитие:                                                                                        |                                                                 |
| <b>девочки</b>                                                                                                | <b>мальчики</b>                                                 |
| <input type="checkbox"/> телархе                                                                              | <input type="checkbox"/> яички в мошонке                        |
| <input type="checkbox"/> выделения из половых органов                                                         | <input type="checkbox"/> односторонний крипторхизм              |
| <input type="checkbox"/> агенезия, гипоплазия или гипертрофия клитора                                         | <input type="checkbox"/> двухсторонний крипторхизм              |
| <input type="checkbox"/> сращение малых и больших половых губ                                                 | <input type="checkbox"/> гипоспадия (нижняя расщелина уретры)   |
| <input type="checkbox"/> расщепление клитора                                                                  | <input type="checkbox"/> эписпадия (верхняя расщелина уретры)   |
| <input type="checkbox"/> аплазия половых губ                                                                  | <input type="checkbox"/> гипоплазия полового члена (микропенис) |
| Лабораторные данные                                                                                           |                                                                 |
| <b>I. ОАК</b>                                                                                                 |                                                                 |
| 112. Hb (г/л)                                                                                                 | 113. Эритроциты (*10 <sup>12</sup> )                            |
| 114. Лейкоциты (*10 <sup>9</sup> )                                                                            | 115. Лимфоциты (%)                                              |
| 116. Эозинофилы (%)                                                                                           | 117. Моноциты (%)                                               |
| 118. СОЭ (мм/ч)                                                                                               |                                                                 |
| <b>II. Иммунный статус</b>                                                                                    |                                                                 |
| 119. CD3                                                                                                      | 120. CD4                                                        |
| 121. CD8                                                                                                      | 122. CD16                                                       |
| 123. CD20                                                                                                     | 124. CD25                                                       |
| 125. CD95                                                                                                     | 126. CD3 HLA DR+                                                |
| 127. CD# HLA-DR                                                                                               | 128. IgM                                                        |
| 129. IgA                                                                                                      | 130. IgG                                                        |
| <b>III. Эндокринный статус</b>                                                                                |                                                                 |
| 131. уровень ТТГ                                                                                              | 132. свТ4                                                       |
| 133. свТ3                                                                                                     | 134. инсулин                                                    |
| 135. ИФР-1                                                                                                    | 136. СТГ                                                        |
| 137. глюкоза                                                                                                  | 138. калий                                                      |
| 139. натрий                                                                                                   |                                                                 |

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

Свидательства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты,  
охраняемые авторским правом

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2023 жылғы «11» сәуір № 34552

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын қуалаңдыратын құжатта көрсетілсе):  
ИЛЬМУРАТОВА СЕВАРА ХАБИБУЛЛАЕВНА, ЛЮКШИН ВЯЧЕСЛАВ ПОТАНОВИЧ, АБШЕКЕНОВА  
АЙГЕРИМ ТЕМИРХАНОВНА, СУЛЕЙМЕНОВА МЕРУЕРТ ДОСЫМЖАНКІЗІ

Авторлық құқық объектісі: әдеби туынды

Объектінің атауы: Репродуктологические регистрационные карты для научного исследования

Объектіні жасаған күні: 08.11.2022

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АРНАУЛЫҚ АҚПАРАТТЫҚ АГЕНТТІГІ

Құжат тіркескісі: <https://www.kazpatent.kz/ru/saitymyn>  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>  
Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Оспанов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО  
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР  
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

№ 34552 от «11» апреля 2023 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):

**ИЛЬМУРАТОВА СЕВАРА ХАБИБУЛЛАЕВНА, ЛОКШИН ВЯЧЕСЛАВ ПОТАНОВИЧ, АБШЕКЕНОВА  
АЙТЕРИМ ТЕМИРХАНОВНА, СУЛЕЙМЕНОВА МЕРУЕРТ ДОСЫМЖАНКЫЗЫ**

Вид объекта авторского права: **произведение литературы**

Название объекта: **Репродуктологические регистрационные карты для научного исследования**

Дата создания объекта: **08.11.2022**



Күжат түзусінің анықтамасы: <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Оспанов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2023 жылғы «4» сәуір № 34285

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
ИЛЬМУРАТОВА СЕВАРА ХАБИБУЛЛАЕВНА, Нурғалиева Жанар Женисовна

Авторлық құқық объектісі: әдеби туынды

Объектінің атауы: Педиатрические регистрационные карты для исследования

Объектіні жасаған күні: 06.03.2023



Құжат түзетушасын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Оспанов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО  
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР  
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

№ 34265 от «4» апреля 2023 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):

**ИЛЬМУРАТОВА СЕВАРА ХАБИБУЛЛАЕВНА, Нурғалиева Жанар Женисовна**

Вид объекта авторского права: **произведение литературы**

Название объекта: **Педиатрические регистрационные карты для исследования**

Дата создания объекта: **06.03.2023**



Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Оспанов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2024 жылғы «4» желтоқсан № 52144

Автордың (ардың) және, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
ИЛЬМУРАТОВА СЕВАРА ХАБИБУЛЛАЕВНА, Локшин Вячеслав Потанович, Нұрғалиева Жанар  
Женисовна

Авторлық құқық объектісі: Әдеби туынды

Объектінің атауы: Алгоритм ведения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Объектіні жасаған күні: 30.10.2024



Құжат тиынұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

С. Ахметов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО  
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР  
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

№ 52144 от «4» декабря 2024 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):  
**ИЛЬМУРАТОВА СЕВАРА ХАБИБУЛЛАЕВНА, Локшин Вячеслав Нотанович, Нургалиева Жанар  
Женисовна**

Вид объекта авторского права: **произведение литературы**

Название объекта: **Алгоритм ведения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных  
технологий**

Дата создания объекта: **30.10.2024**



Құжат тәуелсіздігі туралы <http://www.kazpatent.kz/rus/saittyнын>  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

С. Ахметов

# ПРИЛОЖЕНИЕ Г

## Акты внедрения регистрационных карт

|                                                                                   |                                                                                            |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|  | «ҚДСЖМ» КАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ<br>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ» |                                                     |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                    | Акты внедрения                                      |
|                                                                                   |                                                                                            | СМК-О-7.5.1/04-2023<br>Версия: 1<br>Страница 1 из 2 |

АКТ № 1

### о внедрении результатов научно-исследовательских и инновационных разработок в практическое здравоохранение

#### 1. Наименование научно-инновационной разработки:

- авторское свидетельство «Педиатрические регистрационные карты для исследования» No 34285 от «4» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова С. Х., Нургалиева Ж. Ж.)

#### 2. Название организации:

- «Институт репродуктивной медицины», Алматы, Республика Казахстан

**3. Область применения:** разработанные регистрационные карты представлены для проведения аналитического исследования здоровья новорожденных и детей раннего возраста в области педиатрии и применимы неонатологами, педиатрами, врачами узких специальностей педиатрического профиля и репродуктологами (указать, какими специальностями разработано внедрение)

**4. Сроки внедрения:** 2023–2024 гг.

**5. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках научно-инновационного исследования:** регистрационные карты разработаны в рамках НТП «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» (срок выполнения 01.07.2022 – 31.12.2024) и позволяют провести анализ состояния здоровья детей периода новорожденности, грудного возраста и детей раннего детства, зачатых естественным путем и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, и определить взаимосвязь с состоянием здоровья матери с последующим планированием превентивных мероприятий для улучшения здоровья детского населения.

*(указать, какие конкретные предложения приняты к практическому использованию)*

**6. Формы и методы внедрения:**(собственное) «Педиатрические регистрационные карты для исследования» No 34285 от «4» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова С.Х., Нургалиева Ж.Ж.)

*(мероприятия: выступление на конференции, проведение онлайн-семинара, мастер-класса, обучение посредством дистанционных технологий; разработка научно-методического пособия и др. информация о внедрении)*

**7. Эффективность внедрения:** диагностическая, профилактическая, методическая, научная

|                                                                                   |                                                                                                          |                |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
|  | <b>«ҚДСЖМ» ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ</b><br><b>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ»</b> |                |                     |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                                  | Акты внедрения | СМК-О-7.5.1/04-2023 |
|                                                                                   |                                                                                                          |                | Версия: 1           |
|                                                                                   |                                                                                                          |                | Страница 2 из 2     |

**8. Ответственные за внедрения:** Ильмуратова С. Х., Локшин В. Н., Нургалиева Ж. Ж., Манжуова Л. Н.

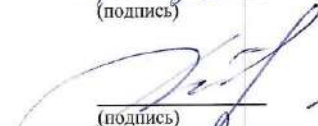
**9. Предложения и замечания комиссии:** предложенные для внедрения авторские свидетельства отражают новые формы регистрационных карт для сбора и анализа показателей статуса новорожденных и детей раннего возраста, а также их матерей, предназначенные для проведения научной, диагностической, методической работы с дальнейшей разработкой прогностических моделей и мер профилактики для своевременного оказания качественной медицинской помощи и обеспечения здоровья детского населения.

Председатель комиссии:

  
(подпись)

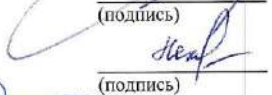
  
(Ф.И.О.)

Члены комиссии:

  
(подпись)

  
(Ф.И.О.)

М.П. организации

  
(подпись)

  
(Ф.И.О.)



(подпись)

(Ф.И.О.)

(подпись)

(Ф.И.О.)

(подпись)

(Ф.И.О.)

11.05.2023

|                                                                                   |                                                                                                          |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|  | <b>«ҚДСЖМ» КАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ</b><br><b>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ»</b> |                                                     |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                                  | Акты внедрения                                      |
|                                                                                   |                                                                                                          | СМК-О-7.5.1/04-2023<br>Версия: 1<br>Страница 1 из 2 |

**АКТ** № 2

**о внедрении результатов научно-исследовательских и инновационных разработок  
в практическое здравоохранение**

**1. Наименование научно-инновационной разработки:**

- авторское свидетельство «Репродуктологические регистрационные карты для научного исследования» No 34552 от «11» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова Севара Хабибуллаевна, Локшин Вячеслав Нотанович, Абшекенова Айгерим Темирхановна, Сулейменова Меруерт Досымжанкызы)

**2. Название организации:**

- Институт репродуктивной медицины», Алматы, Республика Казахстан

**3. Область применения:** разработанные регистрационные карты представлены для проведения аналитического исследования здоровья новорожденных и детей раннего возраста в области педиатрии и применимы неонатологами, педиатрами, врачами узких специальностей педиатрического профиля и репродуктологами  
(указать, какими специальностями разработано внедрение)

**4. Сроки внедрения:** 2023–2024 гг.

**5. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках научно-инновационного исследования:** регистрационные карты разработаны в рамках НТП ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» (срок выполнения 01.07.2022 – 31.12.2024) и позволяют провести анализ материнского анамнеза во взаимосвязи с состоянием здоровья детей, зачатых естественным путем и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, с последующим планированием превентивных мероприятий для улучшения здоровья детского населения.

(указать, какие конкретные предложения приняты к практическому использованию)

**6. Формы и методы внедрения:**(собственное)

«Репродуктологические регистрационные карты для научного исследования» No 34552 от «11» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова Севара Хабибуллаевна, Локшин Вячеслав Нотанович, Абшекенова Айгерим Темирхановна, Сулейменова Меруерт Досымжанкызы)

(мероприятия: выступление на конференции, проведение онлайн-медиатора, мастер-класса, обучение посредством дистанционных технологий; разработка научно-методического пособия и др. информация о внедрении)

|                                                                                   |                                                                                            |                |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
|  | «ҚДСЖМ» ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ<br>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ» |                |                     |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                    | Акты внедрения | СМК-О-7.5.1/04-2023 |
|                                                                                   |                                                                                            |                | Версия: 1           |
|                                                                                   |                                                                                            |                | Страница 2 из 2     |

**7. Эффективность внедрения:** диагностическая, профилактическая, методическая, научная

**8. Ответственные за внедрения:** Ильмуратова С. Х., Локшин В. Н., Нургалиева Ж. Ж., Манжуова Л. Н.

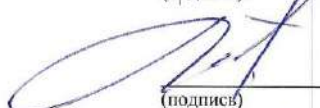
**9. Предложения и замечания комиссии:** предложенные для внедрения авторские свидетельства отражают новые формы регистрационных карт для сбора анамнестических показателей матерей и анализа взаимосвязи с состоянием здоровья детей, предназначенные для проведения научной, диагностической, методической работы с дальнейшей разработкой прогностических моделей и мер профилактики для своевременного оказания качественной медицинской помощи и обеспечения здоровья детского населения.

Председатель комиссии:

  
(подпись)

  
(Ф.И.О.)

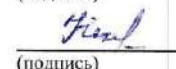
Члены комиссии:

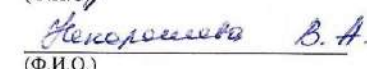
  
(подпись)

  
(Ф.И.О.)

М.П. организации



  
(подпись)

  
(Ф.И.О.)

(подпись)

(Ф.И.О.)

(подпись)

(Ф.И.О.)

(подпись)

(Ф.И.О.)

11.05.2023

|                                                                                   |                                                                                            |                |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
|  | «ҚДСЖМ» ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ<br>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ» |                |                     |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                    | Акты внедрения | СМК-О-7.5.1/04-2023 |
|                                                                                   |                                                                                            |                | Версия: 1           |
|                                                                                   |                                                                                            |                | Страница 1 из 2     |

**АКТ**  
**о внедрении результатов научно-исследовательских и инновационных**  
**разработок**  
**в практическое здравоохранение** *№ 1*

**1. Наименование научно-инновационной разработки:**

- авторское свидетельство «Репродуктологические регистрационные карты для научного исследования» No 34552 от «11» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова Севара Хабибуллаевна, Локшин Вячеслав Нотанович, Абшекенова Айгерим Темирхановна, Сулейменова Меруерт Досымжанкызы)

**2. Название организации:**

- Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан

**3. Область применения:** разработанные регистрационные карты представлены для проведения аналитического исследования репродуктивного состояния здоровья женщин и применимы врачами педитарами, гинекологами и репродуктологами  
(указать, какими специальностями разработано внедрение)

**4. Сроки внедрения:** 2023–2024 гг.

**5. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках научно-инновационного исследования:** регистрационные карты разработаны в рамках НТП ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» (срок выполнения 01.07.2022 – 31.12.2024) и позволяют провести анализ материнского анамнеза во взаимосвязи с состоянием здоровья детей, зачатых естественным путем и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, с последующим планированием превентивных мероприятий для улучшения здоровья детского населения.

(указать, какие конкретные предложения приняты к практическому использованию)

**6. Формы и методы внедрения:**(собственное)  
«Репродуктологические регистрационные карты для научного исследования» No 34552 от «11» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова Севара Хабибуллаевна, Локшин Вячеслав Нотанович, Абшекенова Айгерим Темирхановна, Сулейменова Меруерт Досымжанкызы)

(мероприятия: выступление на конференции, проведение онлайн-мединара, мастер-класса, обучение посредством дистанционных технологий; разработка научно-методического пособия и др. информация о внедрении)

|                                                                                   |                                                                                             |                |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
|  | «ҚДСЖМ» ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ<br>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВНПОЗ» |                |                     |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                     | Акты внедрения | СМК-О-7.5.1/04-2023 |
|                                                                                   |                                                                                             |                | Версия: 1           |
|                                                                                   |                                                                                             |                | Страница 2 из 2     |

**7. Эффективность внедрения:** диагностическая, профилактическая, методическая, научная

**8. Ответственные за внедрения:** Ильмуратова С. Х., Локшин В. Н., Нургалиева Ж. Ж., Манжуова Л. Н.

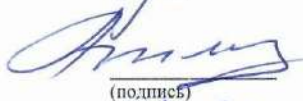
**9. Предложения и замечания комиссии:** предложенные для внедрения авторские свидетельства отражают новые формы регистрационных карт для сбора анамнестических показателей матерей и анализа взаимосвязи с состоянием здоровья детей, предназначенные для проведения научной, диагностической, методической работы с дальнейшей разработкой прогностических моделей и мер профилактики для своевременного оказания качественной медицинской помощи и обеспечения здоровья детского населения.

Председатель комиссии:

  
(подпись)

Локшин В.Н.  
(Ф.И.О.)

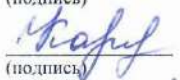
Члены комиссии:

  
(подпись)

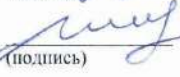
Байбосынов Ж.  
(Ф.И.О.)

М.П. организации



  
(подпись)

Карибаева МК  
(Ф.И.О.)

  
(подпись)

Баев Р.В.  
(Ф.И.О.)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О.)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О.)

05.05.2023

|                                                                                   |                                                                                                          |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|  | <b>«ҚДСЖМ» КАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ</b><br><b>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ»</b> |                              |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                                  | СМК-О-7.5.1/04-2023          |
|                                                                                   | Акты внедрения                                                                                           | Версия: 1<br>Страница 1 из 2 |

**АКТ**  
**о внедрении результатов научно-исследовательских и инновационных**  
**разработок**  
**в практическое здравоохранение** *№2*

**1. Наименование научно-инновационной разработки:**

- авторское свидетельство «Педиатрические регистрационные карты для исследования» No 34285 от «4» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова С.Х., Нургалиева Ж.Ж.)

**2. Название организации:**

- Международный клинический центр репродуктологии PERSONA, Алматы, РК

**3. Область применения:** разработанные регистрационные карты представлены для проведения аналитического исследования здоровья новорожденных и детей раннего возраста в области педиатрии и применимы неонатологами, педиатрами, врачами узких специальностей педиатрического профиля и репродуктологами (указать, какими специальностями разработано внедрение)

**4. Сроки внедрения:** 2023–2024 гг.

**5. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках научно-инновационного исследования:** регистрационные карты разработаны в рамках НТП ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» (срок выполнения 01.07.2022 – 31.12.2024) и позволяют провести анализ состояния здоровья детей периода новорожденности, грудного возраста и детей раннего детства, зачатых естественным путем и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, и определить взаимосвязь с состоянием здоровья матери с последующим планированием превентивных мероприятий для улучшения здоровья детского населения.

*(указать, какие конкретные предложения приняты к практическому использованию)*

**6. Формы и методы внедрения:** (собственное) «Педиатрические регистрационные карты для исследования» No 34285 от «4» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова С.Х., Нургалиева Ж.Ж.)

*(мероприятия: выступление на конференции, проведение онлайн-семинара, мастер-класса, обучение посредством дистанционных технологий; разработка научно-методического пособия и др. информация о внедрении)*

**7. Эффективность внедрения:** диагностическая, профилактическая, методическая, научная

|                                                                                   |                                                                                            |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|  | «ҚДСЖМ» ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ<br>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ» |                     |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                    | Акты внедрения      |
|                                                                                   |                                                                                            | СМК-О-7.5.1/04-2023 |
|                                                                                   |                                                                                            | Версия: 1           |
|                                                                                   |                                                                                            | Страница 2 из 2     |

**8. Ответственные за внедрения:** Ильмуратова С. Х., Локшин В. Н., Нургалиева Ж. Ж., Манжуова Л. Н.

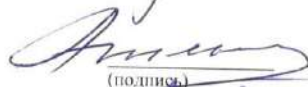
**9. Предложения и замечания комиссии:** предложенные для внедрения авторские свидетельства отражают новые формы регистрационных карт для сбора и анализа показателей статуса новорожденных и детей раннего возраста, а также их матерей, предназначенные для проведения научной, диагностической, методической работы с дальнейшей разработкой прогностических моделей и мер профилактики для своевременного оказания качественной медицинской помощи и обеспечения здоровья детского населения.

Председатель комиссии:

  
(подпись)

Локшин В.Н.  
(Ф.И.О.)

Члены комиссии:

  
(подпись)

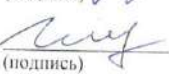
Баймбетов А.Т.  
(Ф.И.О.)

М.П. организации



  
(подпись)

Каримбаев  
(Ф.И.О.)

  
(подпись)

Васильев Р.В.  
(Ф.И.О.)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О.)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О.)

05.05.2023

|                                                                                   |                                                                                            |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|  | «ҚДСЖМ» ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ<br>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ» |                |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                    | Акты внедрения |
|                                                                                   | СМК-О-7.5.1/04-2023<br>Версия: 1<br>Страница 1 из 2                                        |                |

**АКТ**  
**о внедрении результатов научно-исследовательских и инновационных**  
**разработок**  
**в практическое здравоохранение** *№ 5*

**1. Наименование научно-инновационной разработки:**

- авторское свидетельство «Педиатрические регистрационные карты для исследования» No 34285 от «4» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова С.Х., Нургалиева Ж.Ж.)

**2. Название организации:**

- Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан

**3. Область применения:** разработанные регистрационные карты представлены для проведения аналитического исследования здоровья новорожденных и детей раннего возраста в области педиатрии и применимы неонатологами, педиатрами, врачами узких специальностей педиатрического профиля и репродуктологами  
(указать, какими специальностями разработано внедрение)

**4. Сроки внедрения:** 2023–2024 гг.

**5. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках научно-инновационного исследования:** регистрационные карты разработаны в рамках НТП ИРН АР14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» (срок выполнения 01.07.2022 – 31.12.2024) и позволяют провести анализ состояния здоровья детей периода новорожденности, грудного возраста и детей раннего детства, зачатых естественным путем и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, и определить взаимосвязь с состоянием здоровья матери с последующим планированием превентивных мероприятий для улучшения здоровья детского населения.

(указать, какие конкретные предложения приняты к практическому использованию)

**6. Формы и методы внедрения:**(собственное) «Педиатрические регистрационные карты для исследования» No 34285 от «4» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова С.Х., Нургалиева Ж.Ж.)

(мероприятия: *выступление на конференции, проведение онлайн-медиатора, мастер-класса, обучение посредством дистанционных технологий; разработка научно-методического пособия и др. информация о внедрении*)

**7. Эффективность внедрения:** диагностическая, профилактическая, методическая, научная

|                                                                                   |                                                                                            |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|  | «ҚДСЖМ» ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ<br>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ» |                                                     |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                    | Акты внедрения                                      |
|                                                                                   |                                                                                            | СМК-О-7.5.1/04-2023<br>Версия: 1<br>Страница 2 из 2 |

**8. Ответственные за внедрения:** Ильмуратова С. Х., Локшин В. Н., Нургалиева Ж. Ж., Манжуова Л. Н.

**9. Предложения и замечания комиссии:** предложенные для внедрения авторские свидетельства отражают новые формы регистрационных карт для сбора и анализа показателей статуса новорожденных и детей раннего возраста, а также их матерей, предназначенные для проведения научной, диагностической, методической работы с дальнейшей разработкой прогностических моделей и мер профилактики для своевременного оказания качественной медицинской помощи и обеспечения здоровья детского населения.

Председатель комиссии:

  
(подпись)

А.А. Ерекешов  
(Ф.И.О.)

Члены комиссии:

М.П. организации

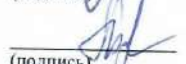


  
(подпись)

А.А. Базарбаева  
(Ф.И.О.)

  
(подпись)

М.Н. Шарипова  
(Ф.И.О.)

  
(подпись)

Г.Т. Ташенова  
(Ф.И.О.)

13.06.2023г.

|                                                                                   |                                                                                            |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|  | «ҚДСЖМ» ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ<br>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ» |                              |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                    | СМК-О-7.5.1/04-2023          |
|                                                                                   | Акты внедрения                                                                             | Версия: 1<br>Страница 1 из 2 |

**АКТ**  
**о внедрении результатов научно-исследовательских и инновационных**  
**разработок**  
**в практическое здравоохранение** *№6*

**1. Наименование научно-инновационной разработки:**

- авторское свидетельство «Репродуктологические регистрационные карты для научного исследования» No 34552 от «11» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова Севара Хабибуллаевна, Локшин Вячеслав Нотанович, Абшекенова Айгерим Темирхановна, Сулейменова Меруерт Досымжанкызы)

**2. Название организации:**

- Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан

**3. Область применения:** разработанные регистрационные карты представлены для проведения аналитического исследования репродуктивного состояния здоровья женщин и применимы врачами педитарами, гинекологами и репродуктологами (указать, какими специальностями разработано внедрение)

**4. Сроки внедрения:** 2023–2024 гг.

**5. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках научно-инновационного исследования:** регистрационные карты разработаны в рамках НТП ИРН AP14872103 «Определение соматического и психосоциального статуса детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий, с разработкой прогностической модели и принципов ведения детей» (срок выполнения 01.07.2022 – 31.12.2024) и позволяют провести анализ материнского анамнеза во взаимосвязи с состоянием здоровья детей, зачатых естественным путем и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, с последующим планированием превентивных мероприятий для улучшения здоровья детского населения.

*(указать, какие конкретные предложения приняты к практическому использованию)*

**6. Формы и методы внедрения:**(собственное)

«Репродуктологические регистрационные карты для научного исследования» No 34552 от «11» апреля 2023 года (авторы: Ильмуратова Севара Хабибуллаевна, Локшин Вячеслав Нотанович, Абшекенова Айгерим Темирхановна, Сулейменова Меруерт Досымжанкызы)

*(мероприятия: выступление на конференции, проведение онлайн-медиатора, мастер-класса, обучение посредством дистанционных технологий; разработка научно-методического пособия и др. информация о внедрении)*

|                                                                                   |                                                                                            |                |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
|  | «ҚДСЖМ» ҚАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ<br>КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ» |                |                     |
|                                                                                   | Департамент послевузовского образования                                                    | Акты внедрения | СМК-О-7.5.1/04-2023 |
|                                                                                   |                                                                                            |                | Версия: 1           |
|                                                                                   |                                                                                            |                | Страница 2 из 2     |

**7. Эффективность внедрения:** диагностическая, профилактическая, методическая, научная

**8. Ответственные за внедрения:** Ильмуратова С. Х., Локшин В. Н., Нургалиева Ж. Ж., Манжуова Л. Н.

**9. Предложения и замечания комиссии:** предложенные для внедрения авторские свидетельства отражают новые формы регистрационных карт для сбора анамнестических показателей матерей и анализа взаимосвязи с состоянием здоровья детей, предназначенные для проведения научной, диагностической, методической работы с дальнейшей разработкой прогностических моделей и мер профилактики для своевременного оказания качественной медицинской помощи и обеспечения здоровья детского населения.

Председатель комиссии:

  
(подпись)

А.А. Ерекешов  
(Ф.И.О.)

Члены комиссии:

М.П. организации



  
(подпись)

А.А. Базарбаева  
(Ф.И.О.)

  
(подпись)

М.Н.Шарипова  
(Ф.И.О.)

  
(подпись)

Г.Т.Ташенова  
(Ф.И.О.)

13.06.2023г.

|                                               |                                                                                                                                                    |                                |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                               | «С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАК<br>НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА» |                                |
| Кафедра амбулаторно-поликлинической педиатрии | Акт внедрения                                                                                                                                      | Редакция: 1<br>Страница 1 из 1 |

**АКТ**  
**о внедрении результатов научно-исследовательских и инновационных разработок**  
**в практическое здравоохранение**

1. **Наименование научно-инновационной разработки** «Алгоритм ведения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий» (авторское свидетельство № 52144 от «4» декабря 2024 года, авторы: Ильмуратова С.Х., Локшин В.Н., Нургалиева Ж.Ж.)

2. **Название организации:** КГП на ПХВ «Городская поликлиника №8» УОЗ города Алматы

3. **Область применения:** педиатрия, первичное звено медико-санитарной помощи, кабинет развития ребенка

*(указать, какими специальностями разработано внедрение)*

4. **Сроки внедрения:** 2024-2025г.г.

5. **Основное содержание внедрения, разработанного в рамках научно-инновационного исследования:** представленный алгоритм на основе изучения факторов риска в ante-, интранатальном периоде позволит прогнозировать возможности развития патологических состояний у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, также рассчитать вероятность выявления отклонений у ребенка, согласно формулам, основанным на полученных регрессионных моделях

*(указать, какие конкретные предложения приняты к практическому использованию)*

6. **Формы и методы внедрения:(собственное)** «Алгоритм ведения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий» (авторское свидетельство № 52144 от «4» декабря 2024 года, авторы: Ильмуратова С.Х., Локшин В.Н., Нургалиева Ж.Ж.)

*(мероприятия: выступление на конференции, проведение онлайн-вебинара, мастер-класса, обучение посредством дистанционных технологий, разработка научно-методического пособия и др. информация о внедрении)*

7. **Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая, профилактическая, экономическая

8. **Ответственные за внедрения:** Ильмуратова С.Х., Локшин В.Н., Нургалиева Ж.Ж., Бокетова Б.Н., Сейсебаева Р.Ж.

9. **Предложения и замечания комиссии:** внедрение диагностического алгоритма ведения детей, зачатых с помощью ВРТ способствует своевременному выявлению патологических состояний у них, а также раннее вмешательство и проведение им лечебных и реабилитационных мероприятий, которые позволят снизить индивидуальные, общественные и экономические медицинские издержки

|                                 |           |                                    |
|---------------------------------|-----------|------------------------------------|
| Председатель комиссии:          | (подпись) | <u>Байгулязов Т.М.</u><br>(Ф.И.О.) |
| Члены комиссии:<br>Врач-педиатр |           | <u>Сеймханова Т.С.</u><br>(Ф.И.О.) |
| М.П. организации                |           | <u>Лобенко В.Н.</u><br>(Ф.И.О.)    |
|                                 |           | <u>Махметов Т.И.</u><br>(Ф.И.О.)   |
|                                 | (подпись) | (Ф.И.О.)                           |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                  |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|  | <b>«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ</b><br><b>НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»</b> |               |
|                                                                                   | Кафедра амбулаторно-поликлинической педиатрии                                                                                                                    | Акт внедрения |
|                                                                                   | Редакция: 1<br>Страница 1 из 1                                                                                                                                   |               |

### АКТ

#### о внедрении результатов научно-исследовательских и инновационных разработок в практическое здравоохранение

1. **Наименование научно-инновационной разработки** «Алгоритм ведения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий» (авторское свидетельство № 52144 от «4» декабря 2024 года, авторы: Ильмуратова С.Х., Локшин В.Н., Нургалиева Ж.Ж.)

2. **Название организации:** КГП на ПХВ «Городская поликлиника №11» г.Алматы

3. **Область применения:** педиатрия, первичное звено медико-санитарной помощи, кабинет развития ребенка

(указать, какими специальностями разработано внедрение)

4. **Сроки внедрения:** 2024-2025г.г.

5. **Основное содержание внедрения, разработанного в рамках научно-инновационного исследования:** представленный алгоритм на основе изучения факторов риска в ante-, интранатальном периоде позволит прогнозировать возможности развития патологических состояний у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, также рассчитать вероятность выявления отклонений у ребенка, согласно формулам, основанным на полученных регрессионных моделях

(указать, какие конкретные предложения приняты к практическому использованию)

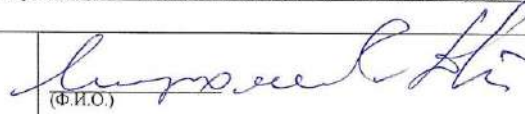
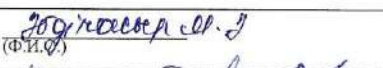
6. **Формы и методы внедрения:(собственное)** «Алгоритм ведения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий» (авторское свидетельство № 52144 от «4» декабря 2024 года, авторы: Ильмуратова С.Х., Локшин В.Н., Нургалиева Ж.Ж.)

(мероприятия: выступление на конференции, проведение онлайн-семинара, мастер-класса, обучение посредством дистанционных технологий; разработка научно-методического пособия и др. информация о внедрении)

7. **Эффективность внедрения:** лечебно-диагностическая, профилактическая, экономическая

8. **Ответственные за внедрения:** Ильмуратова С.Х., Локшин В.Н., Нургалиева Ж.Ж., Тажиева К.Н., Сейсебаева Р.Ж.

9. **Предложения и замечания комиссии:** внедрение диагностического алгоритма ведения детей, зачатых с помощью ВРТ способствует своевременному выявлению патологических состояний у них, а также раннее вмешательство и проведение им лечебных и реабилитационных мероприятий, которые позволят снизить индивидуальные, общественные и экономические медицинские издержки.

|                                                           |                                                                                                  |                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Председатель комиссии,<br>директор КГП на ПХВ<br>«ГП №11» | <br>(подпись) | <br>(Ф.И.О.)  |
| Члены комиссии:<br>Врач-педиатр                           | <br>(подпись) | <br>(Ф.И.О.) |
| М.П. организации                                          | <br>(подпись) | <br>(Ф.И.О.) |
|                                                           | <br>(подпись) | <br>(Ф.И.О.) |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                          |                 |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--|
|  | <p align="center"><b>«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ</b><br/> <b>НАО «КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА»</b></p> |                 |  |
| КОП ФПДО                                                                          | Акт внедрения                                                                                                                                                                            | Редакция: 1     |  |
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                          | Страница 1 из 1 |  |

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

- 1. Наименование учреждения, где внедряется работа:** КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, на кафедре «Амбулаторно-поликлиническая педиатрия»
- 2. Наименование предложения:** учебное пособие «Прогнозирование патологических состояний у детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Алгоритм ведения в раннем возрасте» (авторы: Локшин В.Н., Манжуова Л.Н., Ильмуратова С.Х., Нургалиева Ж.Ж. 50 с. , 2024г. (утвержден РГП на ПХВ "Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой" МЗ РК (№496 от 30.10.2024г.).
- 3. Область внедрения:** в учебный процесс для резидентов 2 курса обучения по специальности «Педиатрия»
- 4. Сроки внедрения:** 2024-2025 уч.год
- 5. Форма внедрения:** собственная (Локшин В.Н., Манжуова Л.Н., Ильмуратова С.Х., Нургалиева Ж.Ж.)
- 6. Использовано в учебном процессе:** на практических занятиях соответственно КТП по теме «Организация дифференцированной лечебно-профилактической помощи новорожденным детям в амбулаторных условиях. Распределение детей по группам здоровья и группам риска. Дифференцированное наблюдение детей из групп направленного риска» дисциплины «Амбулаторно-поликлиническая педиатрия»
- 7. Ответственные за внедрение:** Проф. кафедры АПП, к.м.н. Нургалиева Ж.Ж., асс. профессор, к.м.н. Ажахметова М.З., PhD докторант Ильмуратова С.Х.
- 8. Эффективность внедрения** оптимизация и усовершенствование знаний и навыков резидентов 2 курса по дисциплине «Амбулаторно-поликлиническая педиатрия» в оценке факторов риска для новорожденных, зачатых с помощью ВРТ, позволит закреплению практических навыков оценки состояния здоровья, объективного осмотра новорожденных, определения плана диагностики и ведения этих детей.
- 9. Предложения, замечания РГ ИиАМП по внедрению:** рекомендуется внедрить в учебный процесс для резидентов 2 курса обучения по специальности «Педиатрия»

Утверждено протоколом заседания КОП №10 от « 09 » июня 2025 г.

**Председатель КОП ФПДО:**

Енсегенова З.Ж.

**Руководитель РГ ИиАМП:**

Нургалиева Ж.Ж.

**Члены РГ ИиАМП:**

Ермуханова Г.Т.

Алипова А.Т.

