

ПЛАКСИНА
Анна Николаевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ
ОСНОВЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ, ФОРМИРОВАНИЯ
ПРОГНОЗА И РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ У ДЕТЕЙ,
ЗАЧАТЫХ ПРИ ПОМОЩИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2021

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

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор,
член – корреспондент РАН

Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты:

Дегтярев Дмитрий Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, член – корреспондент РАН, руководитель отдела педиатрии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Сафина Асия Ильдусовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация

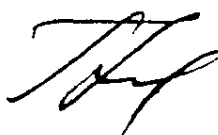
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» ноября 2021 г. в 10.00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02 (Д 208.102.02), созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул.Репина, д.3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул.Ключевская, д.17, и на сайте университета www.usma.ru, а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Указом Президента Российской Федерации В.В. Путина от 29 мая 2017 года №240 2018-2027 годы в Российской Федерации (РФ) объявлены Десятилетием детства. К числу необходимых фундаментальных преобразований в рамках Десятилетия детства отнесены вопросы поддержки материнства и детства и улучшения демографической ситуации в стране (Росстат, 2019). Среди основных направлений стимулирования прироста населения, помимо борьбы по сокращению абортов, мероприятий по снижению смертности отмечено применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В условиях достижения Целей развития тысячелетия приоритетным направлением является не только устойчивое снижение младенческой и детской смертности, но и повышение качества жизни каждого родившегося ребенка. Опыт многих стран показывает, что ВРТ как мера политики по повышению рождаемости, может создать положительный доминирующий репродуктивный эффект (Connolly M., 2009, Fragoulakis V., 2013, Matorras R., 2016, Ishihara O., 2020).

С 1978 года в мире более семи миллионов младенцев рождены благодаря применению ВРТ (Center for disease control and prevention, CDC, 2021), однако, до сих пор во многих странах, в т.ч. в РФ, отсутствуют национальные регистры детей. Решением данной проблемы является развитие информационных технологий в здравоохранении. Реализация Федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)», национальных проектов «Демография» и «Здравоохранение» направлена на совершенствование электронного документооборота, создание механизмов взаимодействия медицинских организаций на основе ЕГИСЗ, а также внедрение инновационных медицинских технологий, включая систему ранней диагностики и дистанционный мониторинг здоровья пациента. Кроме того, в качестве результата национального проекта «Демография» в части «Финансовой поддержки семей при рождении

детей» поставлена задача увеличения количества циклов экстракорпорального оплодотворения семьям, страдающим бесплодием, за счет базовой программы обязательного медицинского страхования (с 70 тыс. циклов в 2019 г. до 80 тыс. циклов в 2024 г.). Таким образом, становится очевидной возможность и необходимость разработки информационно – аналитического инструмента учета детей, зачатых при использовании ВРТ.

Мировое сообщество оценивает здоровье детей, рожденных в семьях с бесплодием, неоднозначно (Савельева Г. М., 2014, Кешишян Е. С., 2014, Баранов А.А., 2015, Радзинский В.Е., 2018, von Wolff M, 2020, Wennerholm UB., 2020), что требует проведения дальнейших исследований с применением новых методов диагностики, лечения и профилактики. Отдельным аспектам состояния здоровья детей, зачатым при помощи ВРТ, посвящены результаты научных исследований группы Cochrane collaboration (McDonald S., 2004, 2005), демонстрирующие повышение перинатальной смертности (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,22-3,19), рождение младенцев в два раза чаще в преждевременном сроке (ОШ 2,05; 95% ДИ 1,39-3,01), что в последующем приводит по данным других авторов к формированию инвалидности, а именно детского церебрального паралича (ДЦП) (Goldsmith S., 2018, Bergh C., 2020, Djuwantono T., 2020).

Признавая в полной мере необходимость предупреждения преждевременного рождения детей и развития инвалидизирующих заболеваний усилия ученых и врачебного сообщества направлены на поиск факторов риска возникновения данных нарушений, включая систему ранней диагностики, новых методов оценки состояния здоровья детей, а также реализации Концепции ранней помощи при проведении лечения и реабилитации. Несмотря на многочисленные работы российских и зарубежных авторов (Русанова Н.Е., 2010, Connolly MP, 2011, Вартамян Э. В., 2012, Moolenaar LM, 2014, Matorras R., 2016, Исупова О. Г., 2017, Пыхтина Л. А, 2017, Amini P., 2021, Chen ХН, 2021), до сих пор не проведено систематизации исходов ВРТ с расчетом экономического потенциала технологий, учитывающих заболеваемость, инвалидность и смертность младенцев, рожденных при помощи данных технологий. Имеющиеся способы прогнозирования исходов

ВРТ (Atasever M., 2016, Hafiz P., 2017, Raef B., 2019, Vaegter K.K., 2017, Vogiatzi P., 2019, Goyal A., 2020, Hassan M.R., 2020, Gao H., 2021, Zou L., 2021) не позволяют объективно оценить здоровье детей. Во многом это обусловлено отсутствием единых медицинских информационных систем, включающих сведения анамнеза бесплодной пары, течения беременности и здоровья детей. Решение данных вопросов будет способствовать установлению и прогнозированию факторов риска здоровья детей по анамнезу бесплодной семейной пары уже на этапе планирования беременности в центрах ВРТ, что позволит выявлять управляемые предикторы, используя экспертные системы, а исходы ВРТ будут учитываться при распределении объемов оказания медицинской помощи между медицинскими организациями (МО), проводящими ВРТ, в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования (ОМС).

Актуальность бесплодия не вызывает сомнения и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Семьи, прибегнувшие к ВРТ для наступления беременности и рождения ребенка, зачастую имеют длительный стаж бесплодия, что по данным многочисленных исследований может определять состояние здоровья детей, так и воспитание (Орлова О.С., 2014, Добряков И. В., 2019, Соловьева Е.В., 2016, Wdowiak A., 2021, Vo M.T., 2021). Вместе с тем, эти исследования носят единичный характер. Изучение родительских установок в семьях с бесплодием, детско-родительских отношений и качества жизни детей, рожденных при помощи ВРТ, в т.ч. имеющих ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья (ОВЖЗ), нуждается в дальнейшей оценке и разработке рекомендаций. Кроме того, передача информации с этапов постановки на учет бесплодной пары, проведения репродуктивных технологий позволит уже с момента наступления беременности выявить получателей услуг ранней помощи. Это возможно только благодаря разработке и внедрению системы межведомственного взаимодействия, построенной на совместной работе органов исполнительной власти сферы здравоохранения, образования и социальной политики. До настоящего времени межведомственное взаимодействие в этой области не сформировано.

Степень разработанности темы исследования

При анализе научной литературы, посвященной здоровью детей, рожденных при помощи ВРТ, выявлено, что данные для проведенных ранее диссертационных исследований собраны в медицинских организациях без предоставления информации по другим ведомствам (Трапезникова Ю.М., 2011, Мансимова В. О., 2011, Пивнева Н.Д., 2012, Волынкина А.И., 2015, Гинзбург Б.Г., 2017, Гаджимуратова Н.Д., 2017). Анализ сложившейся системы организации медицинской помощи демонстрирует отсутствие сквозных информационных регистров в регионах Российской Федерации.

До настоящего времени отсутствует единый регистр детей, рожденных при помощи ВРТ, с оценкой состояния их здоровья, не разработаны алгоритмы оказания медицинской помощи этим детям, с учетом особенностей их соматического и нервно-психического развития, а также межведомственного взаимодействия.

Представляется необходимым создание и обоснование системы формирования здоровья, технологии моделирования исходов ВРТ, что позволит оптимизировать методы реабилитации детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, имеющих ОВЖЗ, используя международную классификацию функционирования (МКФ), а также разработать функционально-структурную модель оказания медицинской помощи и подходы к оценке экономического потенциала. Все вышеперечисленное и послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования - разработать клинические, медико-социальные и организационные основы комплексной оценки здоровья, формирования прогноза и методов реабилитации у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

Задачи исследования:

1. Создать единый программный продукт, объединяющий базы данных медицинских организаций, основанный на анамнезе бесплодных пар, прибегнувших к ВРТ, позволяющий проанализировать исходы применения

репродуктивных технологий, оценить здоровье детей в динамике развития до 3-х летнего возраста.

2. Выявить приоритетные факторы гинекологического анамнеза женщин, определяющие исходы беременности и здоровье детей, зачатых при помощи ВРТ.

3. Оценить соматическое и нейрокогнитивное развитие доношенных детей в младенческом периоде, используя международные методики Bayley III.

4. Совершенствовать технологии диагностики и реабилитации детей, имеющих ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья, зачатых с помощью ВРТ.

5. Обосновать совокупность критериев для оценки экономического потенциала исходов ВРТ.

6. Разработать технологии моделирования исходов ВРТ и здоровья детей, рожденных в семьях с бесплодием.

7. Определить медико-социальные и организационные основы построения функционально-структурной модели оказания помощи ребенку и семье, зачавшей беременность при помощи ВРТ.

Научная новизна

Впервые построена межведомственная функционально-структурная модель оказания помощи ребенку и семье, имеющей бесплодие, на основе интеграции большой совокупности сведений (BigData), начиная с этапа применения ВРТ в центрах репродуктивных технологий и завершая рождением ребенка.

На основании анализа интегрированных анамнестических, клинических сведений (103 параметра) получены достоверные данные о состоянии здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ, разработаны прогностические модели исходов беременности и ее возможных осложнений, эффективности репродуктивных технологий, а также групп здоровья детей и формируемой патологии согласно МКБ-10 с чувствительностью 91% и специфичностью 89%.

Установлено, что гинекологический анамнез женщин, в отличие от ранее существующих предположений, не оказывает существенного влияния на исходы беременностей, достигнутых при помощи ВРТ (коэффициент Мэтьюса $<0,2$).

Доказано, что младенцы, рожденные от матерей с заболеваниями МПС, в отличие от детей женщин, не имеющих этой патологии, являются группой риска по частоте и распространенности заболеваний в раннем возрасте по 10 рубрикам МКБ-10.

Подтверждена правомерность выводов о том, что нервно-психическое развитие доношенных детей, рожденных при помощи ВРТ, оцениваемых по шкале Bayley III соответствует нормальным значениям. Вместе с тем, установлены некоторые различия нервно-психического развития детей, рожденных с помощью ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми спонтанно, по шкалам рецептивной ($p < 0,001$) и экспрессивной коммуникации ($p = 0,002$), суммарной речевой шкале ($p = 0,013$), мелкой ($p = 0,015$) и крупной моторики ($p = 0,001$), а также когнитивной шкале ($p = 0,013$).

Доказано, что основной вклад в структуру инвалидности (3,9%) и смертности (4,5 ‰) детей, зачатых при помощи ВРТ, связан с рождением недоношенных младенцев, которые достоверно чаще формируют в исходах детский церебральный паралич ($p = 0,041$) и ретинопатию недоношенных ($p = 0,018$), в отличие от младенцев, рожденных от спонтанной беременности.

Впервые создана модель реабилитации ребенка, зачатого при помощи ВРТ, на основе разработанной схемы нутритивной поддержки детей с ограниченными возможностями жизнедеятельности и здоровья, полученных данных о параметрах физического развития детей, имеющих тяжелые двигательные нарушения («Life Expectancy Project») и ретинопатию недоношенных (Fenton и INTERGROWTH-21), а также с учетом Международной классификации функционирования.

Впервые проведена оценка безопасности и эффективности принятия пищи и жидкости у детей, имеющих тяжелые двигательные нарушения, по ратифицированной нами «Системе классификации способности принятия пищи и жидкости» EDACS.

Практическая и теоретическая значимость исследования

Созданная и внедренная программа-инструмент переноса и интеграции баз данных медицинских организаций разных форм собственности, позволяет формировать национальные регистры исходов ВРТ.

Результаты оценки физического развития детей, имеющих ДЦП и РН, с использованием международных шкал и опросников внедрены в практическую деятельность врачей – неонатологов, педиатров, специалистов паллиативной медицины.

Разработанные программы расчета питания для недоношенных и детей с двигательными нарушениями, позволяют проводить индивидуальную оценку физического развития и коррекцию нутритивного статуса при формировании белково-энергетической недостаточности.

Лингвистически ратифицированная система принятия пищи и жидкости (EDACS «Система классификации способности принятия пищи и жидкости») является инструментом врача-педиатра и врача – невролога для своевременной диагностики, обеспечения безопасности, а также коррекции приема пищи у детей, имеющих тяжелые двигательные нарушения.

Выявленные параметры нейрокогнитивного развития у младенцев после ВРТ, позволяют оценить дебют задержки нервно-психического развития и проводить индивидуальные реабилитационные программы при оказании ранней помощи.

Разработанная функционально-структурная модель и индивидуальная программа ранней помощи семьям, имеющим ребенка с ограниченными возможностями жизнедеятельности и здоровья, зачатого при помощи ВРТ, основаны на межведомственном взаимодействии органов исполнительной власти региона, что повысит качество медицинской помощи и жизни семей с бесплодием в анамнезе.

Выполненное нами исследование расширяет научно-методические основания родительских установок по опроснику PARI, воспитывающих детей с ограниченными возможностями жизнедеятельности и здоровья, в том числе, зачатых при помощи ВРТ, что позволяет вносить корректирующие мероприятия при оказании им ранней помощи.

Предложенная модель экономической эффективности исходов ВРТ, демонстрирует расчет окупаемости затрат государства на реализацию ВРТ и может быть использована при планировании объемов медицинской помощи.

Впервые разработанная четырехкомпонентная программа для ЭВМ формирует платформу для прогнозирования наступления беременности, ее исходов и осложнений при применении ВРТ, а также оценки состояния здоровья детей на основе экспертной системы.

Методология и методы исследования

Проведен анализ современных отечественных и зарубежных данных, посвященных комплексной оценке здоровья детей, зачатых при помощи репродуктивных технологий, родительских установок детей с ОВЖЗ; оценены информационно - аналитические системы регистрации учета исходов ВРТ; проведен расчет экономического потенциала ВРТ. Объем выборки был рассчитан с использованием программы Epi Info в зависимости от поставленных задач.

В качестве объектов исследования были рассмотрены информационно-аналитические системы и статистические показатели региона, здоровье (коды МКБ-10) беременных женщин и рожденных ими в результате применения ВРТ детей, технологии, используемые для диагностики, лечения и реабилитации.

Единицы измерения: показатели, документы, медицинские карты, анкеты, карты наблюдения. Для реализации поставленных задач при выполнении исследования был использован комплекс современных методов и методик: библиографический, социологический, статистический, методы системного и сравнительного анализа, контент-анализ, методы обобщения, дедукции и индукции, экономико-статистические методы обработки информации, математико- организационное моделирование, алгоритмизация, функционально-структурное и критериологическое моделирование.

Положения, выносимые на защиту

1. Формирование регионального регистра исходов применения ВРТ (на основе разработанного программного продукта) позволяет достоверно оценить здоровье детей, зачатых при помощи репродуктивных методик.

2. Прогностические модели для оценки вероятности наступления беременности, ее осложнений и исходов, а также групп здоровья детей и классов возможных заболеваний по МКБ-10 обеспечивают качество медицинской помощи семьям с бесплодием: от зачатия - до рождения потомства.

3. Показатели нервно-психического развития детей, зачатых в доношенном сроке гестации при помощи ВРТ, соответствуют средним нормальным значениям. Вместе с тем, доказаны различия по следующим шкалам оценки нервной системы: рецептивной и экспрессивной коммуникации, речевых и когнитивных способностей, мелкой и крупной моторики, по сравнению с детьми, рожденными от спонтанной беременности.

4. Дети, зачатые при помощи ВРТ, значимо чаще рождаются в преждевременном сроке гестации. Младенцы, имеющие ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья (детский церебральный паралич и ретинопатию недоношенных), рожденные в семьях с бесплодием, являются группой риска по развитию белково – энергетической недостаточности, что требует своевременной диагностики и коррекции нутритивного статуса на основе разработанных шкал и программных продуктов. Семьи с бесплодием в анамнезе, согласно опроснику PARI, имеют особенности родительских установок и нуждаются в проведении ранней помощи.

5. Экономическая эффективность ВРТ является критерием качества медицинской помощи и демонстрирует окупаемость вложенных средств в течение первого года трудовой деятельности родившегося ребенка, а на протяжении всей жизни – в двухсоткратном размере. Функционально-структурная модель помощи бесплодным парам и межведомственное взаимодействие обеспечивают преемственность, доступность, своевременность оказания ранней помощи семьям с бесплодием, а также объективность данных о здоровье детей, рожденных при помощи ВРТ.

Степень достоверности полученных результатов и выводов исследования определяется достаточными объемами баз данных и выборкой пациентов; использованием современных методов исследования и обработки

информации, соответствующих методологии, целям и задачам диссертационной работы. Проводилась регистрация эпидемиологических, демографических, анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных. Статистический инструментарий содержал специально разработанные экспертные карты и карты для выкопировки сведений из первичной медицинской документации. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики в зависимости от типов данных. Модели прогноза строились с использованием многофакторного дисперсионного анализа, логистической регрессии, дискриминантного и кластерного анализов.

Внедрение результатов исследования. Материалы исследования использованы при разработке следующих документов:

- приказа Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗ СО) от 11.01.2018 №16-п «О реализации пилотного проекта по формированию системы комплексной реабилитации и абилитации детей с ограниченными возможностями жизнедеятельности и здоровья и детей-инвалидов в системе здравоохранения»;

- приказа МЗ СО от 11.05.2018 г № 711 «Об оптимизации работы учреждений здравоохранения Свердловской области по мониторингу состояния здоровья детей из групп перинатального риска по формированию хронической и инвалидизирующей патологии»;

- приказа МЗ СО от 15.03.2017 г № 382-п «Об организации проведения медицинской реабилитации пациентов, перенесших острые заболевания, неотложные состояния и хирургические вмешательства, в системе здравоохранения Свердловской области»;

- приказа МЗ СО от 08.02.2018 № 166-п «Об организации специализированной медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» (МР) детям, перенесшим острые заболевания, неотложные состояния и хирургические вмешательства, в системе здравоохранения Свердловской области»;

- методических рекомендаций по наблюдению детей из групп перинатального риска на амбулаторном этапе, утв. Министром здравоохранения Свердловской области 2014 г.

Материалы исследования используются в учебном процессе для подготовки педиатрических кадров на кафедре поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП; госпитальной педиатрии; анестезиологии и реаниматологии; физической и реабилитационной медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на циклах «Основы ранней помощи (раннего вмешательства) в педиатрии», «Паллиативная помощь», «Нутритивная поддержка в физической и реабилитационной медицине у детей». Разработана и реализуется дополнительная профессиональная образовательная программа «Медицинская реабилитация и нутритивная поддержка при оказании ранней помощи детям» по специальности «Физическая и реабилитационная медицина». Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность медицинских организаций Свердловской области.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на III международной научно-практической конференции «ЭКО: неординарная клиническая практика» (Екатеринбург, 2013), Евразийском конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье-2013» с международным участием (Екатеринбург, 2013), Третьем Уральском медицинском форуме «Здоровая семья – здоровая Россия 2014», Первом Уральском форуме специалистов перинатальной медицины, (Екатеринбург, 2014), Междисциплинарной научно-практической конференции «Формирование реабилитационной парадигмы в новых демографических условиях» (Екатеринбург, 2015), Втором Евразийском конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье» с международным участием (Екатеринбург, 2015), Научно-практической конференции Уральского федерального округа «Питание и здоровье» (Тюмень, 2016), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии» (Оренбург, 2016), Всероссийском научно-практическом форуме «Материнство и детство» (Екатеринбург, 2016), IV

Общероссийской конференции с международным участием «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 2017), 20th Annual Meeting of the International Society of Psychoneuroendocrinology (Zurich, Switzerland, 2017), Всероссийском научно-практическом форуме «Материнство и детство - без границ» (Екатеринбург, 2017), Втором Евразийском конгрессе с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2018), XX, XXI, XXII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва 2018, 2019, 2020), XI междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2018), IV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2019), VI общероссийской конференции с международным участием «Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (Сочи, 2019), XII, XIII, XIV, XV Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2017, 2018, 2019, 2020), Четырнадцатой межрегиональной научно-практической конференции «За здоровое завтра!» (Екатеринбург, 2019), Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии, инфектологии и детской хирургии» (Тюмень, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Екатеринбург, 2019), III международном конгрессе «Vita rehab week» сателитной межрегиональной конференции «Актуальные вопросы детской реабилитации» (Екатеринбург, 2019), XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург – 2020», III Национальном междисциплинарном конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» (Москва, 2020), VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина» (Санкт-Петербург, 2021), VI образовательном паллиативном медицинском форуме в Уральском федеральном округе (Москва, 2021),

междисциплинарной научно-практической онлайн - конференции «От рождения к здоровому детству» (Казань, 2021).

Личный вклад автора

Использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, начиная с постановки цели и задач исследования, определения методических подходов к их выполнению, а также при сборе первичных материалов, проведении клинических исследований, обработке, анализе и обобщении полученных результатов, внедрении результатов исследования в клиническую практику, написании и оформлении рукописи.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3, 4 и 5.

Публикации результатов исследования

По материалам исследования опубликована 51 работа, в том числе 14 в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, из них статей в журналах, индексируемых базой данных Scopus – 6, Web of Science - 2, главы в двух монографиях.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 305 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также шести приложений. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 40 рисунками, содержит клинический пример. Список литературы включает 327 источников, из них - 201 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Сведения для выполнения

исследований были предоставлены медицинскими организациями: АО «ЦСМ», ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум», ГАУЗ СО «ОДКБ», ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», а также ТФОМС Свердловской области.

В рамках исследования был использован комплексный подход, сплошные и выборочные методы формирования статистической совокупности, контент-анализ, эпидемиологический и сравнительный анализ, а также клинический, антропометрический, социологический, клинико-статистический, экспертный, методы обобщения, дедукции и индукции, экономико-статистические методы обработки информации, математико - организационное моделирование, алгоритмизация, функционально-структурное и критериологическое моделирование.

Диссертационное исследование состояло из 7 этапов, включающих сведения о 3082 детях, зачатых при помощи ВРТ.

На **I этапе** было проведено сравнение исходов беременности и здоровья детей на основе полученных данных (255 210 единиц информации) в автоматизированной системе «Региональный акушерский мониторинг (АС «РАМ») ГАУЗ СО «ОДКБ» (n=821 женщина, 836 детей) и в информационной системе (ИС) «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ГАУЗ СО «ОДКБ» (n=730 детей). Группу сравнения составили 4699 женщин, зачавших беременность естественным путем, по данным «АС «РАМ». Проведен анализ акушерского анамнеза, социально-биологических факторов риска, экстрагенитальной патологии и осложнений беременности, наступившей при помощи ВРТ, и спонтанным путем. Оценено здоровье младенцев, рожденных при помощи ВРТ, по данным АС «РАМ» и ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ГАУЗ СО «ОДКБ».

На **II этапе** исследования был создан программный продукт для объединения баз данных медицинских организаций, прогнозирования исходов беременностей и здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ. Были выявлены корреляции между болезнями мочеполовой системы (МПС) женщин и исходами беременностей, наступивших при помощи ВРТ, на примере процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (n=338, из числа 821 женщины первого этапа) и здоровьем

рожденных ими детей в раннем возрасте (n=305, входящие в 836 детей первого этапа, из них 241 ребенок, рожденный женщинами без болезней МПС, и 64 ребенка от женщин с болезнями МПС).

На **III этапе** работы у детей было оценено соматическое и нервно-психическое развитие по «Шкале психомоторного развития детей от рождения до 42 мес. Bayley III» в 3 мес. (n=10 детей, зачатых при помощи ВРТ, и контрольная группа младенцев от спонтанной беременности n=15), а также в 12 мес. жизни (n=9 детей, зачатых при помощи ВРТ, n=81- контрольная группа младенцев от спонтанной беременности). Критерии включения для третьего этапа: дети, рождённые в срок гестации в полные 37 недель и более, программа экстракорпорального оплодотворения, от одноплодной беременности, антропометрические показатели которых находились в пределах физиологической нормы; без тяжелой гипоксии (оценка по Апгар более 7 баллов), внутрижелудочковых кровоизлияний, врожденных пороков развития и хромосомной патологии, не имеющих гипербилирубинемии, подтвержденное внутриутробное инфицирование, фетальный алкогольный синдром, внутриутробную экспозицию лекарственных или наркотических средств. При оценке по «Шкале психомоторного развития детей от рождения до 42 мес. Bayley III» тестирование проводилось по шкалам когнитивного развития, речи (субтесты рецептивной и экспрессивной коммуникации), моторных навыков (субтесты крупной и мелкой моторики).

На **IV этапе** выполнено исследование «случай-контроль» детей, зачатых при помощи ВРТ (n=896) и спонтанно (n=896), сопоставленных по возрасту ребенка, гестационному возрасту, массе и длине тела при рождении, а также полу с оценкой здоровья в раннем возрасте. Была выявлена распространенность грудного вскармливания, назначения заменителей грудного молока на этапе родильного дома и после выписки.

На **V этапе** была проведена оценка состояния здоровья детей с РН и ДЦП. У младенцев с РН, зачатых при ВРТ (n= 589) и спонтанно (n=9258), было проанализировано физическое развитие, в т.ч. с применением шкал Fenton и

INTERGROWTH-21, проведено сравнение диагнозов по классам МКБ-10. Детям с ДЦП было оценено физическое развитие (761 ребенок, в т.ч. 182 - зачатых при ВРТ) по региональным центильным шкалам и шкалам Life Expectancy Project ВОЗ. Затем детям с церебральным параличом (n=32), зачатым при помощи ВРТ и спонтанно (n=32), проводился анализ нутритивного статуса посредством опросника EDACS, вилочного теста и анкетирования родителей пациентов с последующим пищевым вмешательством у детей основной группы. Модель пациента, рожденного после ВРТ и имеющего ДЦП, была описана в терминологии МКФ. Лингвистическая ратификация EDACS «Системы классификации способности принятия пищи и жидкости» была проведена в соответствии с международными требованиями к кросс-культурной адаптации, предложенной D. E. Beaton и соавт. Было получено официальное разрешение на ратификацию и предоставлена англоязычная версия EDACS руководителем исследовательской группы Национального института исследований в области здравоохранения Дианы Селлерс (Diane Sellers), Великобритания. Изучены установки и реакции родителей детей, имеющих ОВЖЗ, в т.ч. детей-инвалидов, с помощью опросника «PARI» (контрольная группа детей с РН - 35 человек и 42 ребенка с ДЦП, основная группа - 31 ребенок, зачатый при помощи ВРТ).

VI этап включал в себя расчет экономического потенциала ВРТ на основании данных за 2014-2019 г.г. из АС «РАМ» (n=248 000), информационной системы «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» (n = 1683), базы данных мониторинга детской смертности TADS (технология анализа детской смертности) Свердловской области ГАУЗ СО «ОДКБ», электронной карты пациента ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» (n=606), автоматизированной системы «Адресная социальная помощь», а также сведений, представленных ТФОМС Свердловской области (n = 523). При разработке индивидуальных подходов к оценке социальной эффективности и расчета экономического потенциала ВРТ использовались методические подходы, разработанные отечественными учеными в области экономики здравоохранения.

VII этап заключался в создании технологии моделирования исходов ВРТ и функционально-структурной модели оказания помощи ребенку и семье на основании сведений, полученных на предыдущих этапах. Способ прогнозирования был построен с использованием данных о 854 женщинах и 464 детях.

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 14.0 и пакета программы STATISTICA 10 (StatSoft, США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа после проверки распределения, дисперсии и в зависимости от типов данных. Расчет размера выборки был проведен с использованием программы Epi Info v. 7. Для проверки данных на нормальность был использован критерий Шапиро-Уилка. Центры распределений и показатели вариации представлены при ненормальном распределении в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3), при нормальном распределении - средним значением (M) и стандартным отклонением (SD). При сравнении зависимых выборок для количественных данных, имеющих нормальное распределение и равенство дисперсий, использовался парный критерий Стьюдента, для оценки качественных данных использовался критерий Мак-Нимара, для порядковых данных или значений, имеющих ненормальное распределение - парный критерий Вилкоксона. При сравнении средних величин порядковых признаков рассчитывался критерий Манна-Уитни. Степень стохастической связи в зависимости от природы данных оценивалась при помощи корреляции Спирмена и Мэтьюса. Для проверки гипотез о зависимости двух долей в независимых выборках, имеющих нормальное распределение, был использован Z-критерий. С помощью методов эпидемиологической статистики были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и их доверительные интервалы (95% ДИ). При многофакторном анализе, в зависимости от типа данных, применялся соответствующий критерий - многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA/MANOVA), дискриминантный и кластерный анализы, логистическая регрессия. Моделирование исходов ВРТ было выполнено в авторской программе, написанной на языке программирования Python 3.6. Для поиска предикторов исходов ВРТ был выбран набор из 30 бинарных признаков,

полученный алгоритмом Boruta с высоким качеством ($AUC > 98\%$) предсказательности модели, а созданные классификаторы построены на основе модели случайного леса (RandomForestClassifier, из библиотеки Scikit-Learn). Различия считались статистически значимыми при достижении уровня $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе полученной информации из медицинских информационных систем (МИС) был разработан программный продукт для ведения и поддержки единой базы клинических данных. Анализируя информацию одного из центров ВРТ региона (АО «ЦСМ»), были получены данные о 821 женщине, зачавшей беременность при помощи ВРТ, и рожденных ими 836 младенцах.

При сравнении 821 женщин, зачавших беременность с помощью ВРТ, и 4699 женщин со спонтанно наступившей беременностью, были выявлены статистические различия по сроку гестации (34 ± 4 нед. (95% ДИ 37,96-38,37) и 39 ± 3 нед. (95% ДИ 38,99 – 39,27) соответственно), удельному весу многоплодия (21% против 1,6% соответственно, $p < 0,001$), оперативному родоразрешению (57,2% по сравнению с 30,6% соответственно, $p < 0,001$), а также по неблагоприятным социально-биологическим факторам риска (84,3% по сравнению с 60,1% соответственно, $p < 0,001$), экстрагенитальной патологии (74% против 51,4% соответственно, $p < 0,001$), в т.ч. отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (59,1% против 16,1% соответственно, $p < 0,001$). Вместе с тем, осложнения текущей беременности наблюдались как в основной, так и в контрольной группах женщин с одинаковой частотой (63,8% по сравнению с 62,1% соответственно, $p = 0,36$). При анализе здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ ($n = 836$), установлено, что 76% из них были рождены в доношенном сроке гестации и имели антропометрические показатели (масса тела 2953 ± 813 г, длина 49 ± 5 см) не отличающиеся от популяции. При выписке из родильного дома более половины детей ($n = 439$, 52,5%) имели диагноз класса МКБ-10 Р (Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде), а 46,1% ($n = 385$) младенцев - диагноз класса Z. Частота врожденных аномалий и хромосомных нарушений составляла

менее 1 % (n=8, 0,9%). Однако при анализе ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», в которую вносится информация о младенцах, зачатых при помощи ВРТ, из всех центров репродукции региона, были получены сведения противоположные выявленным ранее - 75% (n = 548) младенцев были рождены в преждевременном сроке гестации. Исходя из полученных результатов, выводы, сделанные на основе информации из отдельно взятых баз, не позволяют экстраполировать результаты на всю популяцию детей, зачатых при помощи ВРТ. Таким образом, достоверные сведения могут быть получены только путем объединения баз данных и формирования единого регистра.

При моделировании исходов ВРТ у женщин, которым было проведено экстракорпоральное оплодотворение (n=338, из них 239 родивших женщин), имеющих (n=49) и не имеющих болезней МПС (n=190), было оценено здоровье, рожденных ими детей (n=305) в динамике наблюдения до трехлетнего возраста.

Таблица 1- Значения коэффициента корреляции Мэтьюса для статистически значимых корреляций (p-value<0,05) болезней МПС женщин и исходов беременности

Состояния	Гинекологический анамнез женщин			
	хронический аднексит	аденомиоз	наружный генитальный эндометриоз	миома матки
Плановое КС	-	-	-	-
Экстренное КС	0,135 (p=0,028)	-	-	0,130 (p=0,030)
Самостоятельные роды	-	-0,140 (p=0,012)	-	-0,121 (p=0,034)
Коды МКБ-10: P20.0, P20.1, P20.9	-	-	0,172 (p=0,033)	-

В группе женщин, имеющих болезни мочеполовой системы, не было выявлено корреляционных связей (таблица 1), оказывающих значимое влияние на исходы беременностей и здоровье рожденных ими детей (коэффициент Мэтьюса <0,2), что потребовало учета остальных факторов риска для составления прогностических моделей на последующих этапах исследования. Анализируя количество заболеваний в сравниваемых группах детей, достоверной разницы установлено не было (p=0,113). Однако при рассмотрении структуры по рубрикам МКБ-10 у младенцев, рожденных от матерей с болезнями МПС, значимо чаще

преобладали такие заболевания, как другие бактериальные (A37.9, $p=0,0002$) и вирусные (B27.9, $p=0,013$) болезни, вирусные инфекции, характеризующиеся поражениями кожи и слизистых оболочек (B00.2, $p=0,029$; B00.9, $p=0,009$), нарушения психологического развития (F80.1, $p=0,009$), а также двигательные нарушения в виде вялой тетраплегии (G82.3, $p = 0,031$), острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J06.0, $p = 0,009$) и пневмония (J18.9, $p=0,019$), болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K05.0, $p=0,002$), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M21.0, $p=0,041$; M21.1, $p=0,001$; M24.5, $p=0,009$), мочеполовой системы (N76.2, $p=0,009$), дыхательные нарушения, характерные для перинатального периода (P22.0, $p=0,030$) и травмы (S06.0, $p=0,009$). При этом на первом месте по частоте распространенности были отмечены болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, что требует пристального внимания при динамическом наблюдении данной когорты.

На третьем этапе работы нами для исключения влияния конфаундеров на нервно-психическое развитие детей была проведена оценка здоровья когорты младенцев, не имеющих факторов риска, используя «Шкалы психомоторного развития детей от рождения до 42 месяцев Bayley III». Оценив две группы доношенных детей ($n=10$, зачатых при помощи ВРТ, и $n=15$ спонтанно) в возрасте трех месяцев, используя дискриминантный анализ, были выявлены статистически значимые различия как по речевым функциям (суммарная речевая шкала, $p=0,013$, субтесты рецептивной, $p<0,001$ и экспрессивной коммуникации, $p=0,002$), так и по моторным навыкам (субтесты мелкой $p=0,015$, $p=0,004$ и крупной моторики, $p=0,001$). В возрасте 12-ти месяцев помимо различий в речевых (субтесты рецептивной коммуникации, $p=0,004$) и моторных (мелкая моторика $p=0,046$, $p = 0,014$) шкалах отмечались статистически значимо меньшие баллы при оценке когнитивного развития ($p=0,013$) детей, зачатых при помощи ВРТ. Несмотря на выявленные различия между сравниваемыми группами детей, все оцениваемые показатели по шкале Bayley III находились в пределах средних нормальных значений. Тем не менее, найденные отклонения позволяют сделать

вывод о возможном влиянии этиологических причин бесплодия, процедуры ВРТ на траекторию развития основных когнитивных и моторных функций ребенка. Необходимость динамического наблюдения детей, зачатых при помощи ВРТ, с оценкой нервно-психического здоровья с помощью современных диагностических шкал не вызывает сомнений для подтверждения или опровержения полученных нами выводов.

На четвертом этапе проведенное исследование «случай-контроль» детей основной группы, зачатой при помощи ВРТ (n=896), и контрольной - от спонтанной беременности (n=896) для исключения влияния конфаундеров сопоставленных по таким критериям, как возраст и пол ребенка, гестационный возраст, масса и длина при рождении, позволило выявить заболевания, приоритетные для детей из семей с бесплодием.

Установлено, что у детей основной группы также, как и у контрольной, в раннем возрасте доминировали отдельные состояния перинатального периода, болезни органов пищеварения, нервной системы, глаза и его придаточного аппарата, крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, костно-мышечной системы, а также врожденные пороки развития и хромосомные аномалии. На рисунке 1 представлены наиболее часто встречаемые заболевания у детей сравниваемых групп в раннем возрасте.

Большинство статистически значимых диагнозов, найденных у младенцев, зачатых при помощи ВРТ, были связаны с преждевременным рождением и многоплодной беременностью.

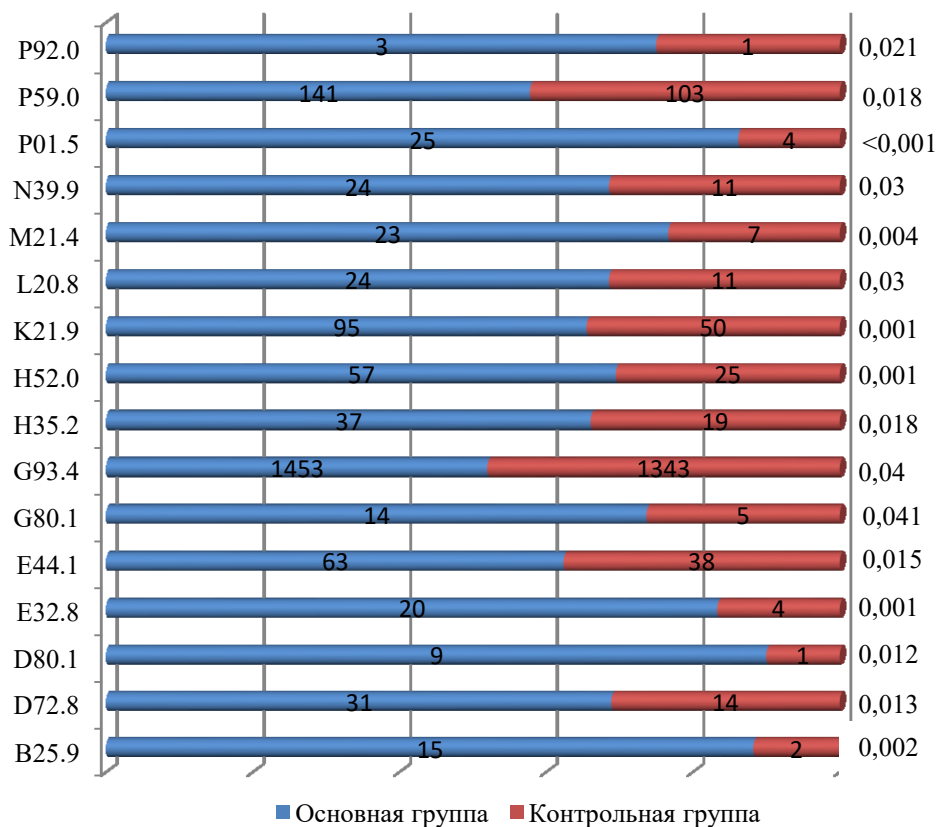


Рисунок 1 – Статистически значимые диагнозы по МКБ-10, выявленные в сравниваемых группах, абс. значения, p

При этом среди 896 человек основной и контрольной групп было идентифицировано 16 диагнозов, значимо преобладающих в группе младенцев, зачатых при помощи репродуктивных методик, до трехлетнего возраста. Заболевания, занимающие лидирующие позиции при присвоении первичной инвалидности, такие как спастический церебральный паралич, диплегия (G80.1) и пролиферативная ретинопатия (H35.2), достоверно чаще наблюдались у детей основной группы ($p=0,041$ и $p=0,018$ по сравнению с группой контроля соответственно). Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) (E44.1), проблемы вскармливания новорожденного (P92), гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита (K 21.9), выявлены значимо чаще у детей основной группы, рожденных в преждевременном сроке гестации, по сравнению с контрольной группой недоношенных детей ($p=0,0147$, $p=0,0205$, $p=0,0002$ в отличие от группы контроля соответственно).

Состояние здоровья детей раннего возраста, зачатых при помощи ВРТ, при сопоставлении с детьми от спонтанной беременности (рис.2) характеризовалось повышением шансов наличия 24-х заболеваний, при этом больший вклад, а именно 18 из них, вносили недоношенные дети, имеющие такие инвалидизирующие состояния как ДЦП (ОШ 2,84; 95%ДИ 1,02-7,92, $p=0,0413$) и пролиферативная ретинопатия (ОШ 2; 95% ДИ 1,14-3,52, $p = 0,0180$). Доношенные дети имели повышение отношения шансов наличия четырех заболеваний: транзиторных иммунодефицитных состояний (ОШ 2,3; 95%ДИ: 1,2-4,3), анемии (ОШ 5,14; 95%ДИ: 1,72-15,4), неонатальной желтухи (ОШ 2,28; 95%ДИ: 1,52-3,4) и синдрома новорожденного от матерей с гестационным диабетом (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,5-8,5).

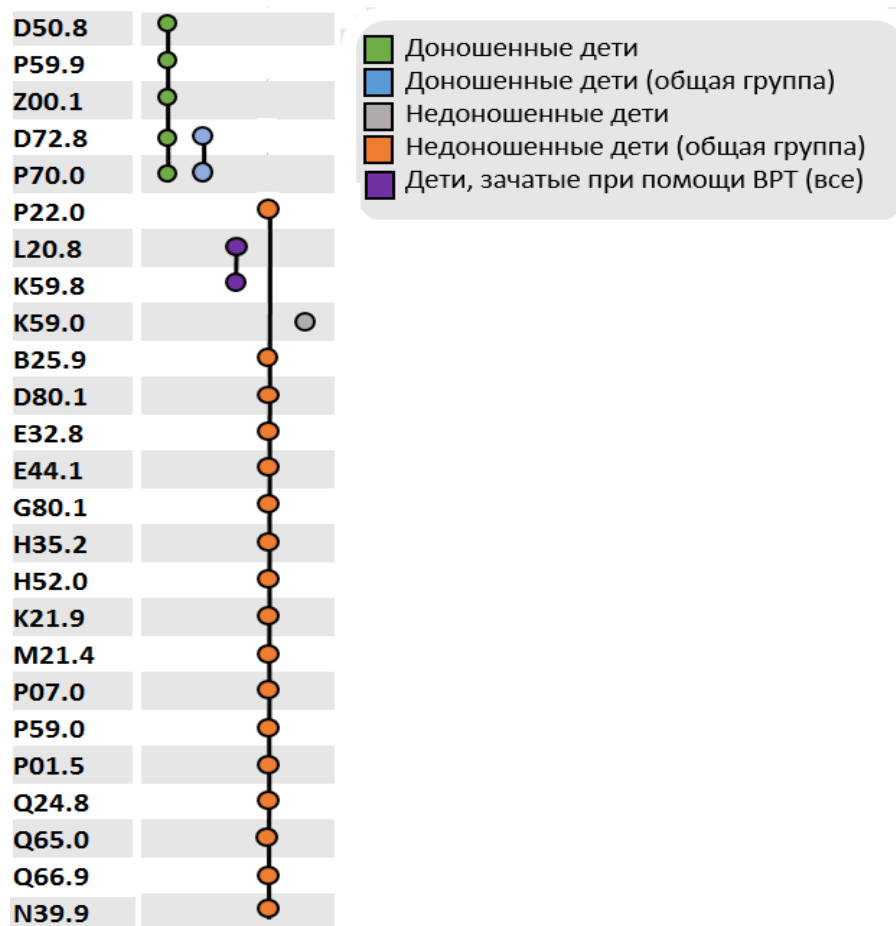


Рисунок 2 – Коды заболеваний по МКБ-10, шансы наличия которых повышались у детей, зачатых при помощи ВРТ

На рис.3 представлены заболевания (МКБ-10) шансы, наличия которых имели наибольшие значения у детей, зачатых при помощи ВРТ, при сравнении с детьми, зачатыми спонтанно.

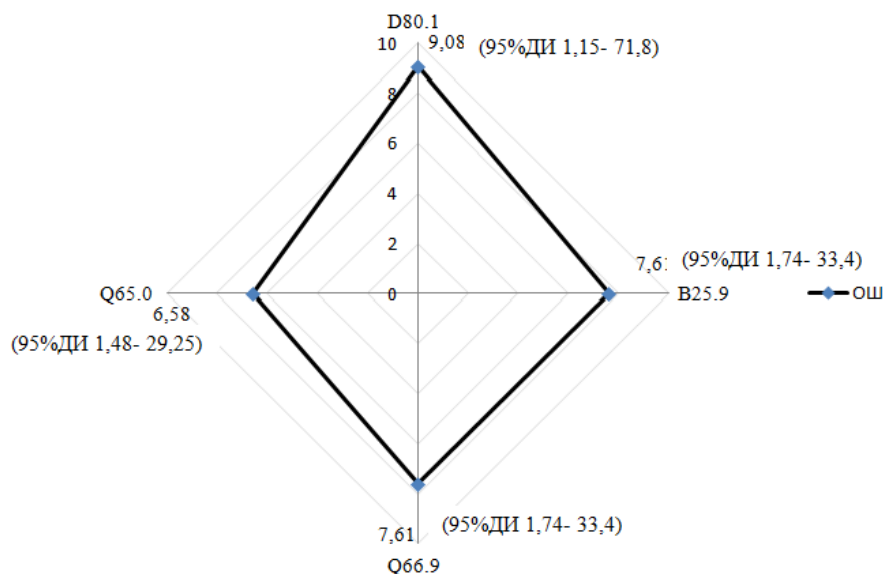


Рисунок 3 - Шансы наличия заболеваний (МКБ-10) у детей, рожденных при помощи ВРТ, ОШ (95% ДИ)

Наибольшие риски у детей, зачатых при помощи ВРТ, были реализованы такими состояниями как D80.1 несемейная гипогаммаглобулинемия (ОШ 9,08; 95%ДИ 1,15- 71,8), B25.9 цитомегаловирусная болезнь неуточненная (ОШ 7,61; 95%ДИ 1,735-33,379), а также Q66.9 врожденная деформация стопы неуточненная (ОШ 7,61; 95%ДИ 1,74-33,38) и Q65.0 врожденный вывих бедра односторонний Q65.0 (ОШ 6,58; 95% ДИ 1,48-29,25).

Дети, зачатые при использовании ВРТ, являются группой риска по развитию инвалидизирующих заболеваний, как продемонстрировали выводы данного этапа исследования, особенно младенцы, родившиеся раньше срока. Именно этой категории пациентов на четвертом этапе исследования уделялось особое внимание, в т.ч. было оценено физическое развитие и состояние здоровья детей, имеющих РН и ДЦП, а также проведены нутритивные реабилитационные мероприятия на основе разработанных нами программных продуктов для ЭВМ.

Так, в популяционном одномоментном исследовании дети, имеющие РН (n=589), были сопоставлены с детьми группы сравнения (n=9258), имеющими ту

же патологию, но зачатými спонтанно. С использованием Z-критерия для доли, достоверно значимо отмечено преобладание 64-х диагнозов у детей с РН, зачатых при помощи ВРТ. Структура приоритетных заболеваний (врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения, болезни уха и сосцевидного отростка, а также костно-мышечной системы и соединительной ткани) у детей с РН, зачатых при помощи ВРТ, представлена на рис. 4.

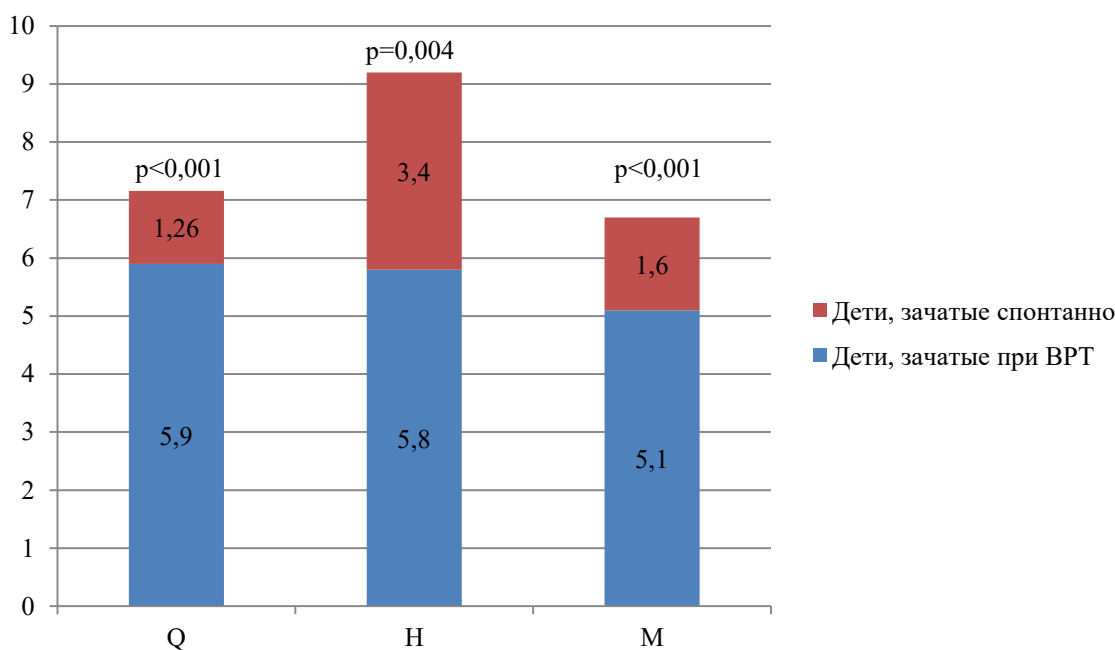


Рисунок 4 – Заболевания МКБ-10, наиболее часто регистрируемые у детей с РН, сравниваемых групп, %

Анализируя отношение шансов развития заболеваний у младенцев с РН, зачатых при помощи ВРТ, было выявлено 33 заболевания, риск которых выше у детей из семей с бесплодием, и семь состояний, риск развития которых у анализируемой группы ниже, чем у детей, зачатых спонтанно. Наиболее распространенные заболевания шансы, наличия которых увеличены у младенцев с РН, зачатых при помощи репродуктивных методик, отражены на рисунке 5. Болезни кожи и подкожной клетчатки, доброкачественные новообразования жировой ткани, деформирующие дорсопатии, краниосиностоз, расстройства вегетативной нервной системы, а также вторичная катаракта имели в десять раз выше шансы наличия у детей с РН, зачатых при помощи ВРТ.

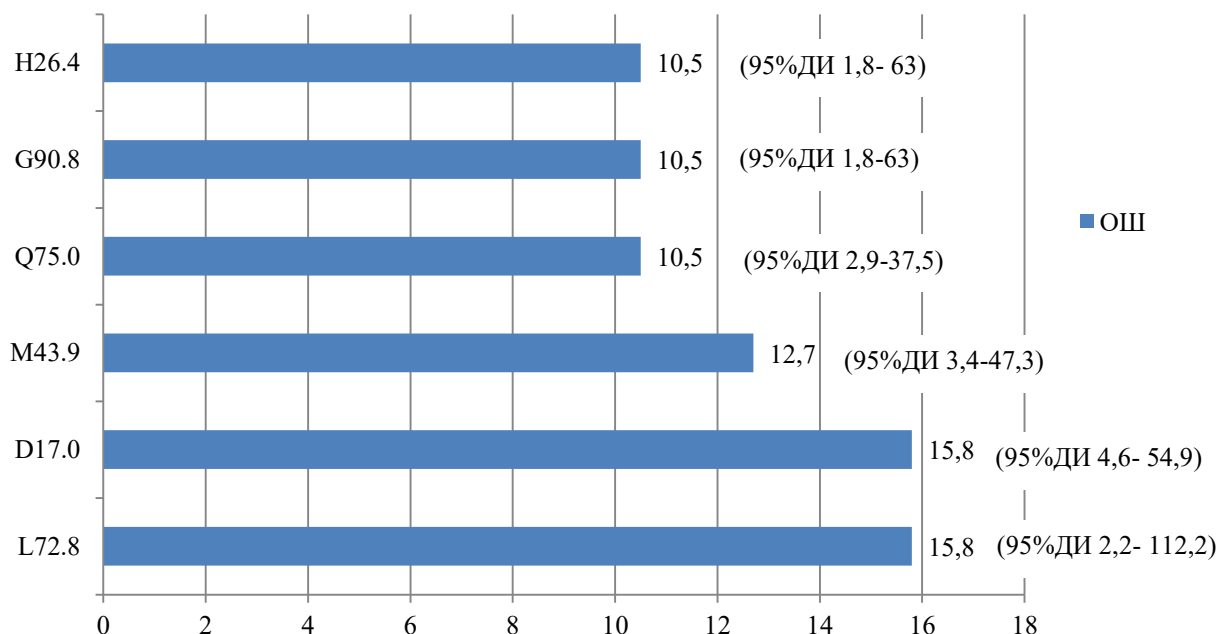


Рисунок 5 – Шансы развития наиболее часто регистрируемых заболеваний у детей с РН, зачатых при помощи ВРТ, ОШ (95% ДИ)

Таким образом, недоношенные с РН, зачатые при помощи ВРТ, имеют преобладание риска развития заболеваний, по сравнению с общей группой недоношенных детей, что требует пристального наблюдения и мультидисциплинарного подхода при их реабилитации.

Исследуя физическое развитие младенцев с РН, в т.ч. с использованием шкал Fenton и INTERGROWTH-21, нами не было найдено различий при рождении в параметрах физического развития детей сравниваемых групп. Однако анализируя группу младенцев с РН, рожденных от матерей с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$, были выявлены меньшие антропометрические показатели ($p=0,03$) при рождении и более длительный срок наблюдения в группе риска по формированию РН, чем у детей, матери которых имели ИМТ менее 30 кг/м^2 ($p<0,001$). Кроме того, среди достоверно значимо преобладающих 64-х диагнозов у детей с РН были выявлены низкорослость (МКБ-10 E34.3, $p=0,005$) и ожирение (МКБ-10 E66.0, $p=0,005$). С целью индивидуального подхода при расчете питания младенцев с РН нами была разработана и внедрена программа для ЭВМ «Питание с учетом скорректированного возраста».

Таким образом, наиболее заинтересованными системами организма, вовлечёнными в формирование заболеваний у детей, зачатых при помощи ВРТ, выступает центральная нервная система (Класс МКБ-10 G), врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (Класс МКБ-10 Q), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (Класс МКБ-10 M), а также болезни глаза и болезни уха (Класс МКБ-10 H). Именно этим заболеваниям необходимо уделять внимание при динамическом наблюдении детей, рожденных при помощи ВРТ, так как оказание ранней помощи будет способствовать профилактике инвалидизирующей патологии.

При оценке детей с церебральным параличом нами было проведено одномоментное исследование физического развития детей по региональным центильным шкалам и шкалам ВОЗ, разработанным с учетом уровней нарушений больших моторных функций GMFCS, а также лингвистически ратифицирован опросник системы классификации способности принятия пищи и жидкости EDACS.

Для возможности использования шкал ВОЗ нами была проанализирована 761 анкета детей (428 мальчиков, 333 девочки). При этом, по базам данных ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» и ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» среди детей было идентифицировано 182 ребенка, зачатых при помощи ВРТ.

Оценивая физическое развитие по региональным шкалам было отмечено пятикратное увеличение доли детей с недостаточностью питания в группах с более выраженными ограничениями больших моторных функций (с 12,5% до 66%) (рисунок 6). При этом, в целом, БЭН была установлена у 35,7% детей (n=272), в то время как избыточная масса тела или ожирение в 5,4% случаев (n=41); $p < 0,001$.

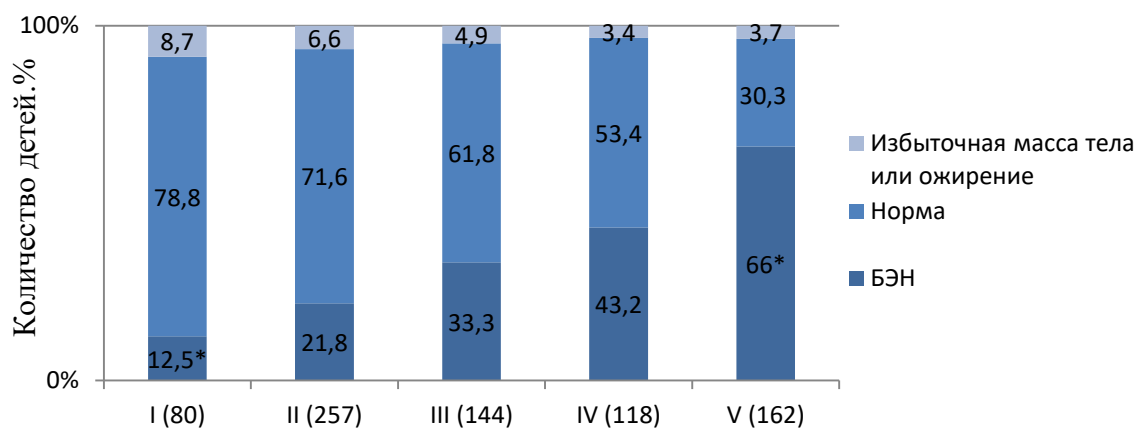


Рисунок 6 - Оценка физического развития детей по региональным центильным шкалам в структуре уровней GMFCS, %

Примечание. * статистически значимые различия (критерий Мак-Нимара, $p < 0,001$). Различия в распределении групп физического развития среди детей с разными уровнями нарушений больших моторных функций были статистически значимы ($p < 0,001$, $df = 8$). * — статистически значимые ($p < 0,001$) различия групп GMFCS I и V по показателю «доля детей с БЭН». Различий по показателю «доля детей с избыточной массой тела или ожирением» не обнаружено ($p = 0,102$). БЭН — белково-энергетическая недостаточность.

Однако оценка по шкалам ВОЗ выявила лишь 7,4% детей ($n=56$), имеющих БЭН ($p < 0,001$ при сравнении с количеством детей при оценке по региональным центильным шкалам), а избыточную массу тела или ожирение в 16,8% случаев ($n=128$) ($p < 0,001$ при сравнении с количеством детей при оценке по региональным центильным шкалам) (рисунок 7).

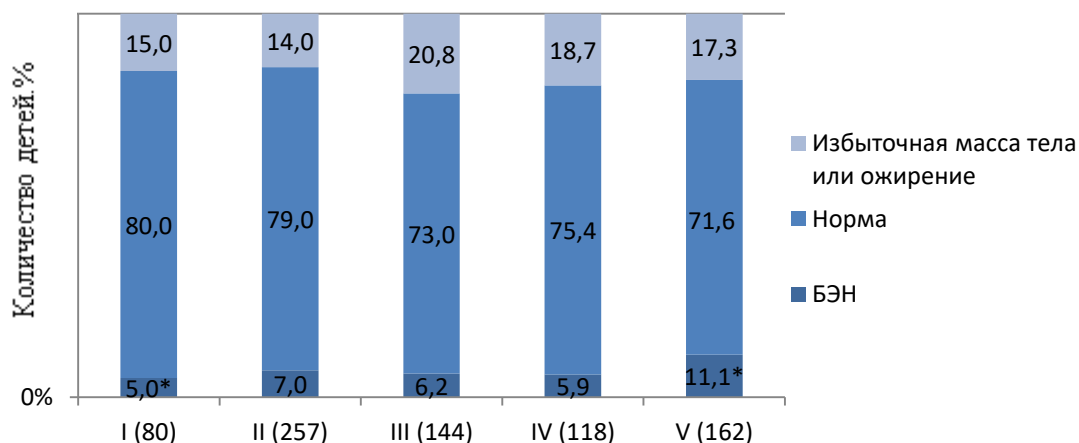


Рисунок 7 - Оценка физического развития детей по шкалам Life Expectancy Project в структуре уровней GMFCS, %

Примечание. * статистически значимые различия (критерий Мак-Нимара, $p=0,003$). Различий в распределении групп физического развития среди детей с разными уровнями нарушений больших моторных функций не обнаружено ($p = 0,395$, $df = 8$). Доля детей с БЭН и с избыточной массой тела или ожирением в группах с GMFCS I и V была одинаковой ($p = 0,120$ и $0,653$ соответственно). БЭН — белково-энергетическая недостаточность.

Таким образом, у 56 детей БЭН была диагностирована одновременно по двум шкалам, в то время как у 216 детей - только по региональным. Шкалы ВОЗ «Life Expectancy Project» в отличие от региональных центильных шкал обнаруживают в пять раз реже БЭН, однако, их применение в клинической практике необходимо для выявления недостаточности питания, ассоциированной с более высоким риском наступления смерти при наличии антропометрических показателей ребенка в теневой зоне этой шкалы.

Помимо шкал ВОЗ современным диагностическим инструментом являются опросники по выявлению детей группы риска с формированием недостаточности питания (Arvedson J., 2013). Дети, зачатые при помощи ВРТ, при сравнении с детьми с ДЦП, рожденными от спонтанной беременности, имели достоверно значимые параметры нарушений нутритивного статуса, а именно продолжительность кормления более 30 мин ($p=0,025$), наличие стресса у родителей во время кормления ребенка ($p=0,023$), проблем при кормлении ($p=0,022$).

Использование региональных шкал и таблиц ВОЗ, опросников, углубленного анализа нутритивного статуса, а также нутритивное вмешательство с оценкой его эффективности было проведено 32 детям, имеющим церебральный паралич, зачатым при помощи ВРТ. Средний возраст детей составил $8 \pm 1,3$ года.

При анализе нутритивного статуса (табл. 2), помимо параметров физического развития по региональным центильным шкалам и шкалам ВОЗ «Life Expectancy Project», было оценено фактическое питание с показателями макронутриентов и энергетической ценности, продолжительность кормления, измерены толщина кожной складки над трицепсом и biceps, кожная складка в подлопаточной области, полуокружность плеча, окружность мышц плеча с расчетом процента жировой массы тела и запаса мышечного белка, а также частота и тип кала до и после проведения нутритивного вмешательства.

Таблица 2 - Параметры нутритивного статуса детей с ДЦП, зачатых при помощи ВРТ, в зависимости от уровня больших моторных функций, n=32

Параметры	Уровень GMFCS		
	III, n=4	IV, n=16	V, n=12
Масса тела, М ± SD, кг	12,53±1,3*	10,15±0,9*	9,30±1,1†
Z – score масса/возраст, SDS	-2,41	<3	<3
Рост, М ± SD, см	90,5±2,1 †	92±1,8	104±2 †
Z – score рост/возраст, SDS	-1,88	-1,28	-0,05
ИМТ, М ± SD, кг/м ²	15,3±1,1*	12±0,8	8,6±1,3 †
Z – score ИМТ/возраст, SDS	-0,39* †	-1,56*	<3 †

Примечание: * - различия достоверны между уровнями больших моторных функций GMFCS III и IV, p< 0,05; † - различия достоверны между уровнями больших моторных функций GMFCS III и V, p< 0,05

При оценке фактического питания все дети имели дефицит макронутриентов по белкам, по сравнению с рекомендуемыми нормативами. Помимо этого с увеличением ограничений по GMFCS достоверно значимо усугублялся дефицит массы тела, увеличивалась по времени продолжительность кормления, снижался ИМТ, окружность средней трети плеча, запас мышечного белка и процентное соотношение жира.

Кроме того, при диагностике нутритивного статуса нами была проведена лингвистическая ратификация английской системы классификации безопасности и эффективности принятия пищи EDACS у детей с ДЦП с учетом этнолингвистических особенностей популяции, путем прямого и обратного переводов, экспертной оценки, формирования и апробации предварительной, а также окончательной версии с участием и одобрением разработчиков Национального института исследований в области здравоохранения, Великобритании. Система EDACS необходима для аргументированных показаний к гастростомированию или зондовому питанию, вследствие чего большее количество пациентов и их родителей будут охвачены качественной медицинской помощью.

Нутритивное вмешательство включало подбор консистенции и калорийности пищевого субстрата, постуральный менеджмент, ороторную терапию, рекомендации по установлению гастростомы при неэффективном и небезопасном

приеме пищи (EDACS V) и высоком риске аспирации. Расчет суточной калорийности производился на разработанной нами программе для ЭВМ «Программа расчета питания детям с церебральным параличом» с учетом уровня GMFCS, мышечного тонуса, фактора активности на основании рекомендуемых формул (формула Harris-Benedict, метод Крика, ростовой метод). После проведенного нутритивного вмешательства было выявлено увеличение толщины кожно-жировых складок, достоверно значимое повышение процентного содержания жира в теле у детей с III и IV уровнем GMFCS, а также тенденция к возрастанию запасов мышечного белка и нормализации частоты и типа кала (табл.3).

Таблица 3 - Параметры нутритивного статуса детей с ДЦП, зачатых при помощи ВРТ до и после нутритивного вмешательства, n=32, абс. значения

Параметры	Уровень GMFCS					
	III, n=4		IV, n=16		V, n=12	
	до	после	до	после	до	после
Кожно-жировая складка над трицепсом плеча (КЖСТ), мм	6	8	5	8	4	5,5
Кожно-жировая складка под лопаткой, мм	4	5	3	4	2,5	3,5
Кожно-жировая складка над biceps, мм	5	5	4	5	4	4
Окружность средней трети плеча, мм	181	182	155	158	148	151
Окружность мышц средней трети плеча, мм (запас мышечного белка)	179	179,5	153	155,5	147	149,3
Процентное содержание жира в теле, %	10,24*	13,8*	7,85*	12,6*	6,1	9
Продолжительность кормления	32 мин	28 мин	40 мин	30 мин	50 мин	41 мин
Частота стула, раз/нед	2†	3	1†	2	1†	2†
Характеристика стула по Бристольской шкале	1	3	1	3	1	2

Примечание: * - различия достоверны до и после проведения вмешательства, $p < 0,05$, † - с применением микроклизмы

Индивидуальная программа ранней помощи помимо диагностических и лечебных мероприятий включает психолого-педагогическую деятельность для

семьи, имеющей бесплодие в анамнезе, необходимость которой подтвердили результаты применения опросников QUALIN и PARI. Психолого-педагогическое сопровождение позволяет оптимизировать показатель «способность оставаться одному» опросника QUALIN, который по данным нашего исследования достоверно значимо повышался при проведении программ дородового наблюдения ($p < 0,001$) у семей, зачавших беременность при помощи ВРТ. Роль психологической поддержки возрастает при рождении детей, имеющих ОВЖЗ, в т.ч. инвалидность. Проведенная нами работа по оценке установок и реакций родителей детей с ОВЖЗ, детей-инвалидов, в том числе, рожденных при помощи ВРТ, с использованием опросника PARI позволила выявить особенности внутрисемейных отношений и поведения семей с бесплодием в анамнезе. Семьи, прибегнувшие к ВРТ, достоверно отличались по таким показателям, как чрезмерная забота, ощущение самопожертвования, имели большую частоту такого показателя как подавление агрессивности, исключали внесемейные влияния при воспитании ребенка, сохраняли партнерские и уравненные отношения, а также подавление сексуальности ($p < 0,05$). Опасение обидеть ребенка наравне с чрезвычайным вмешательством в мир значимо преобладали у семей с бесплодием в анамнезе. Выявленная модель поведения требует разработки индивидуальных программ в семьях, имеющих детей, зачатых при помощи ВРТ. При этом психолого-педагогическая деятельность может быть оказана, начиная с кабинетов бесплодного брака при постановке на учет семейной пары и продолжаться на всех этапах медицинской помощи, в т.ч. в кабинетах медико-социальной помощи детских поликлиник.

Межведомственное взаимодействие и преемственность между врачами – специалистами, педагогами, психологами, социальными работниками, используя МКФ при общении участников мультидисциплинарной команды, позволит оценить и улучшить качество реабилитационной помощи. Пример наблюдательного исследования, выраженного в категориальном профиле МКФ ребенка с церебральным параличом, зачатого при помощи ВРТ, продемонстрировал не только эффективность нутритивного вмешательства, но и

возможности использования МКФ для оценки качества реабилитационных мероприятий и оптимизации функционирования.

При разработке подходов к оценке экономического потенциала ВРТ нами была проанализирована результативность репродуктивных технологий в Свердловской области по данным МИС. С учетом сохранения персональных данных по запрошенной информации из ТФОМС Свердловской области относительно женщин, которым были проведены ВРТ, согласно Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2016 – 2019 г.г., были проанализированы сведения о рожденных 523 детях, получавших медицинскую помощь в системе ОМС Свердловской области в раннем возрасте. Полученные данные включали срок беременности на момент родов, дату рождения ребенка, наименование медицинской организации, где было проведено ВРТ и получал лечение ребенок, условия оказания медицинской помощи с датой начала и окончания случая, диагнозом по МКБ-10 с наименованием услуги в соответствие со справочником, фактической и экспертной суммой денежных средств. Кроме того, были проанализированы данные АС «РАМ», ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», мониторинга детской смертности TADS (технология анализа детской смертности) и инвалидности в автоматизированной системе «Адресная и социальная помощь». При анализе гестационного возраста установлено, что 71% детей родились в преждевременном сроке гестации, что совпадает с полученными прежде сведениями при анализе ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи». Согласно предоставленным данным ТФОМС было суммировано количество денежных средств в рамках системы ОМС, затраченных при оказании медицинской помощи детям по фактическим суммам в зависимости от гестационного возраста. Очевидно, что наиболее затратно является выхаживание детей с экстремальной и очень низкой массой тела (рис. 8).

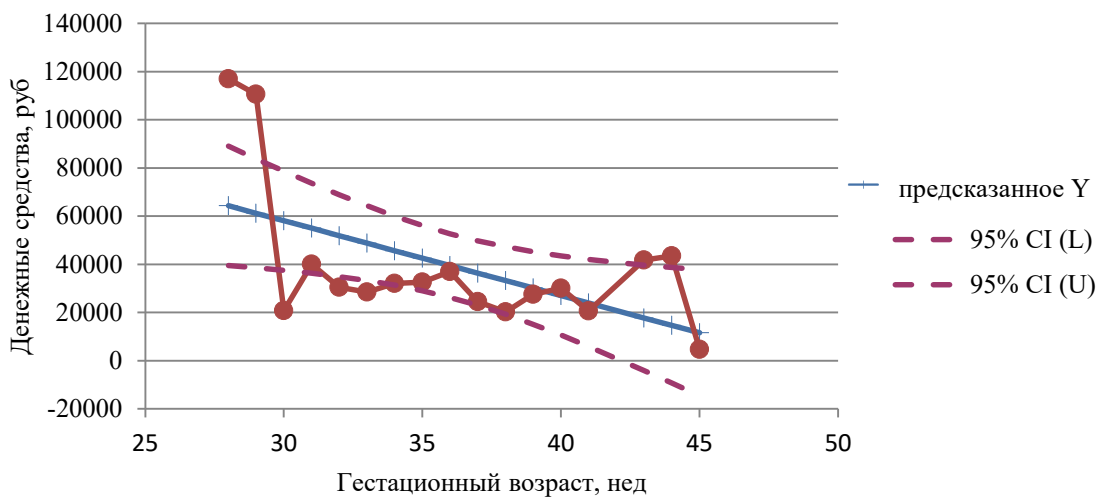


Рисунок 8 – Количественные зависимости между гестационным возрастом детей и денежными средствами

Примечание: 95%CI - 95% доверительный интервал (L) верхний, (U) нижний; d.f.1,0; MS 139,3; F 6,67; p=0,02; R2=0,3

По данным мониторинга TADS показатель младенческой смертности составил 4,5%, при этом все дети родились с экстремально низкой массой тела и умерли в раннем (n = 6, 60%) и позднем (n=4, 40%) неонатальном периоде. Основным заболеванием, приведшим к смерти, в 70% случаев был сепсис. При оценке инвалидности анализируемой группы детей в автоматизированной системе «Адресная социальная помощь», было идентифицировано восемь детей, имеющих статус «ребенок - инвалид», причем 87,5% (n=7) детей-инвалидов были рождены в преждевременном сроке гестации. В структуре инвалидности недоношенных детей преобладали болезни нервной системы (ДЦП со стойкими выраженными и значительно выраженными нарушениями нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, психических, языковых и речевых функций, n= 5, 63%).

Используя информацию из баз данных медицинских организаций ТФОМС (n=523), ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» (n = 1683), мониторинга детской смертности TADS (n=10), автоматизированной системы «Адресная социальная помощь» (n=8), с учетом полученной структуры

заболеваемости, инвалидности и смертности в регионе зафиксирован 11,8 кратный возврат государственных инвестиций при проведении ВРТ.

С учетом показателя налогового регионального продукта (537 700 руб.) нами был подсчитан экономический эффект в процессе трудовой деятельности (в среднем 40 лет) здорового ребенка, зачатого при ВРТ, который составил 21 508 000 руб. Затраты государства на реализацию ВРТ одного здорового ребенка окупаются в четыре раза уже на первом году трудовой деятельности, а на протяжении всей жизни - возмещаются в двухсоткратном размере.

При отягощенном анамнезе, осложненном течении беременности и гибели ребенка в неонатальном периоде государство понесет потери в объеме 129 329 руб. и не получит возврата инвестиций.

Наиболее неблагоприятная модель связана с отягощенным анамнезом, осложненным течением беременности, оказанием медицинской помощи ребенку и последующим присвоением инвалидности с дополнительными выплатами семьям на содержание ребенка-инвалида, что составит в среднем для государства 59 622 861 руб.

Таким образом, основной вклад в показатели инвалидности (86%) и смертности детей (100%), зачатых при помощи ВРТ, вносят младенцы, рожденные в преждевременном сроке гестации, и улучшение качества их здоровья напрямую связано с предотвращением преждевременных родов, что увеличит на 3,4% (1 613 100 000 руб.) возврат правительственных инвестиций при проведении ВРТ. По полученным сведениям выявленный процент недоношенных детей, а также повышение шансов заболеваний у этой категории младенцев являются негативными характеристиками для развития технологий ВРТ. Меры, направленные на пролонгацию беременностей, наступивших при использовании ВРТ, профилактику преждевременных родов должны быть в приоритете при наблюдении пациенток с бесплодием в анамнезе.

Представленная в настоящее время функционально-структурная модель помощи бесплодным парам, и областная комиссия по отбору пациентов, нуждающихся в использовании ВРТ, обеспечивают сведения только о числе

младенцев, родившихся в результате ВРТ, что не позволяет сделать вывод о качестве здоровья будущего поколения. Предложенная нами реорганизация региональной функционально-структурной модели помощи бесплодным парам (рисунок 9), внедренные приказы по регистрации данных о детях в ИС, а также разработанный алгоритм межведомственного взаимодействия со службами ранней помощи в системе социальной защиты и системе образования позволят осуществлять контроль за достоверностью статистических данных по заболеваемости, инвалидности и смертности, повысить качество оказания медицинской помощи семьям с бесплодием и их детям, медицинским организациям скорректировать проведение ВРТ, а также органам государственной власти оценить эффективность выделенных средств ОМС на проведение этих технологий.



Рисунок 9 - Реорганизация региональной функционально-структурной модели помощи бесплодным парам

Полученная в ходе исследования информация о 854 женщинах и 464 детях была использована для разработки экспертной системы прогнозирования. На основе модели случайного леса RandomForestClassifier были отобраны 103 фактора, выявлен 71 значимый показатель и созданы четыре классификатора с чувствительностью 91% и специфичностью 89%. Семейный и акушерский анамнез, сопутствующая патология, социально-бытовые факторы, а также показатели

программы стимуляции, оплодотворения и переноса эмбриона позволят врачу акушеру-гинекологу (репродуктологу), врачу-педиатру, эмбриологу, а также организаторам здравоохранения определить вероятность наступления беременности и ее осложнений, исходы беременности, группы здоровья детей и возможных классов заболеваний, что может использоваться для разработки индивидуальных программ ранней помощи и последующего динамического наблюдения этой категории младенцев, а также учитываться при планировании и распределении квот ОМС.

Таким образом, проведенные исследования позволили обосновать клинические, медико-социальные и организационные основы комплексной оценки здоровья, формирования прогноза и разработки методов реабилитации у детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Реализация разработанного комплекса мероприятий повысит качество оказания медицинской помощи семьям с бесплодием и их детям, зачатым при помощи ВРТ.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная в результате выполненного исследования единая региональная медицинская информационная система, интегрирующая сведения, начиная с этапа применения ВРТ в центрах репродуктивных технологий и завершая рождением ребенка, позволяет получить достоверные данные о состоянии здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ, оценить исходы ВРТ и эффективность работы каждого центра.

2. Неблагоприятные социально-биологические факторы риска, экстрагенитальная патология, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез значительно преобладают ($p < 0,001$) у женщин, зачавших беременность при помощи ВРТ. Однако осложнения текущей беременности регистрировались с одинаковой частотой ($p = 0,36$) у женщин, зачавших беременность с использованием ВРТ и спонтанно. Вместе с тем, гинекологический анамнез женщин, вопреки «традиционному мнению», оказывает слабое влияние на исходы беременностей, достигнутых при помощи ВРТ (коэффициент Мэтьюса $< 0,2$). Заболевания

мочеполовой системы у женщин, страдающих бесплодием, оказывают большее значение на здоровье рожденных ими младенцев. Эти дети чаще имеют заболевания по 10 рубрикам МКБ-10 и нуждаются в индивидуальном динамическом наблюдении в раннем возрасте.

3. Дети, рожденные в семьях с бесплодием, демонстрируют показатели нервно-психического развития по шкале Bayley III в интервале средних нормальных значений, однако, значительно отличаются от младенцев, зачатых от спонтанной беременности, с сохранением различий по достижению первого года жизни по показателям рецептивной коммуникации ($p=0,004$), мелкой моторики ($p=0,014$), а также когнитивной шкале ($p=0,013$).

4. У детей раннего возраста, зачатых при помощи ВРТ, при сопоставлении с детьми от спонтанной беременности, регистрируется повышение шансов наличия 24-х заболеваний, прежде всего за счет нарушений здоровья недоношенных детей, у которых имеется повышение шансов по 18-ти заболеваниям, в т.ч. таких инвалидизирующих состояний, как детский церебральный паралич (ОШ 2,84; 95%ДИ: 1,02-7,92, $p=0,0413$) и пролиферативная ретинопатия (ОШ 2; 95% ДИ: 1,14-3,52, $p = 0,0180$). Доношенные дети, зачатые при помощи ВРТ, в отличие от доношенных от спонтанной беременности, имеют повышение отношения шансов наличия только четырех заболеваний: транзиторных иммунодефицитных состояний (ОШ 2,3; 95%ДИ: 1,2-4,3), анемии (ОШ 5,14; 95%ДИ: 1,72-15,4), неонатальной желтухи (ОШ 2,28; 95%ДИ: 1,52-3,4) и синдрома новорожденного от матерей с гестационным диабетом (ОШ 3,6; 95% ДИ: 1,5-8,5).

5. Младенцы, зачатые при помощи ВРТ, имеющие ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья, сформировавшие детский церебральный паралич и ретинопатию недоношенных, характеризуются особенностями физического развития (белково-энергетическая недостаточность, $p=0,0147$), что требует своевременной диагностики, оказания ранней помощи с использованием международной классификации функционирования и коррекции нутритивного статуса на основе диагностических шкал и программных продуктов, разработанных нами, путем индивидуального расчета и назначения питания.

6. Экономический эффект в процессе трудовой деятельности здорового ребенка, рожденного от ВРТ, составляет 21 508 000 руб. Затраты государства на реализацию ВРТ одного здорового ребенка в четыре раза окупаются уже на первом году трудовой деятельности, а на протяжении всей жизни возмещаются в двухсоткратном размере. Основной вклад в показатели инвалидности (86%) и смертности детей (100%), зачатых при помощи ВРТ, вносят младенцы, рожденные в преждевременном сроке гестации, и улучшение качества их здоровья напрямую связано с предотвращением преждевременных родов.

7. На основании данных медицинских информационных систем разработаны способы прогнозирования, позволяющие рассчитать вероятность наступления беременности и ее осложнений (истмико-цервикальную недостаточность, гипертензивные расстройства, предлежание плаценты, гестационный сахарный диабет), исходы беременности (ожидаемое количество фолликул, толщину эндометрия, качество ооцитов, срок родов, способ родоразрешения), а также представить группы здоровья детей и классы возможных заболеваний по МКБ-10 с чувствительностью 91% и специфичностью 89%.

8. Предложенная региональная функционально-структурная модель помощи бесплодным парам и разработанный алгоритм межведомственного взаимодействия обеспечат преемственность между медицинскими организациями и органами государственной власти, что существенно повысит качество оказания ранней помощи семьям с бесплодием и их детям, рожденным при помощи ВРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Руководителям системы здравоохранения на региональном уровне целесообразно:

- разработать и интегрировать региональные медицинские информационные системы для обмена данными по бесплодным парам, беременным женщинам и их детям между медицинскими организациями;

- организовать мониторинг состояния здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, в раннем возрасте;

- внедрить предложенную региональную функционально-структурную модель оказания помощи бесплодным парам;

- разработать алгоритм межведомственного взаимодействия оказания ранней помощи детям, рожденным при помощи ВРТ.

Руководителям медицинских организаций для повышения качества оказываемой медицинской помощи рекомендуется внедрить:

- схему нутритивной поддержки детей с ОВЖЗ, зачатыми при помощи ВРТ;
- схему диагностики, лечения и профилактики тромботических и геморрагических заболеваний;

- программу для ЭВМ «Прогнозирование исходов и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий»;

- программу для ЭВМ «Программа расчета питания детям с церебральным параличом»;

- программу для ЭВМ «Питание детей с учетом скорректированного возраста».

Врачам-педиатрам, неонатологам, врачам паллиативной медицины, врачам физической и реабилитационной медицины рекомендуется:

- учитывать риск развития выявленных заболеваний у детей, зачатых при помощи ВРТ, для оказания ранней помощи по своевременной диагностике, консультации смежных специалистов, назначения методов лечения и реабилитации;

- использовать при оценке физического развития недоношенных детей шкалы Fenton и INTERGROWTH-21;

- проводить оценку физического развития детей с церебральным параличом по шкалам ВОЗ «Life Expectancy Project»;

- учитывать при оценке нейро-когнитивного развития «Шкалу психомоторного развития детей от рождения до 42 мес. Bayley III»;

- применять при оценке нутритивного статуса опросники для выявления групп риска «Систему классификации способности принятия пищи и жидкости»;

- при проведении медицинской реабилитации использовать МКФ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тромботические и нетромботические эффекты тромбофилии: актуальные аспекты педиатрической практики (обзор литературы) / О. П. Ковтун, Д. А. Баранов, Н. Н. Кузнецов, А. Н. Плаксина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4(37). – С. 131–136.**
2. Role of polymorphic genes in the health of children who are born with assisted reproductive technologies / O. Kovtun, A. Plaxina, N. Kuznetsov, K. Voroshilina // 5th Europaediatrics Congress. Evidence-based child health. (Vienna, 23-26 June 2011). – Vienna, 2011. – Vol.6. – Suppl.1.-P.121.
3. Молекулярно-генетическая диагностика тромбофилических состояний - генетические основы материнской, плодовой и неонатальной патологии / Н. Н. Кузнецов, А. Н. Плаксина, [и др.]. – Текст : электронный // Системная интеграция в здравоохранении : электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2012. – № 3 (17). – С. 40–51. – URL: http://www.sys-int.ru/files/2012.3/115/sys_int_133_3_17_2012.pdf (дата обращения: 07.05.2021).
4. Thrombophilic gene's polymorphisms in children with perinatal brain injury / D. A. Baranov, O. A. Lvova, N. N. Kuznetsov, O. P. Kovtun, A. N. Plaxina, [et al.] // European Journal of Paediatric Neurology. – 2013. – Vol. 17, Supplement 1. – P. 24. – URL: [https://doi.org/10.1016/S1090-3798\(13\)70079](https://doi.org/10.1016/S1090-3798(13)70079).
5. Полиморфизм генов системы гемостаза в практике неонатолога / Д. А. Баранов, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов, О. А. Львова, А. Н. Плаксина, [и др.] // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : материалы VI-ой Всероссийской конференции (Москва, 31 января–02 февраля 2013 г.). – Москва, 2013. – С. 180–181.
6. Способ прогнозирования развития мультифакторной патологии у детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, в семьях с бесплодием / А. Н. Плаксина, Н. Н. Кузнецов, Ю. В. Марчук, [и др.] // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : материалы VI-ой Всероссийской конференции (Москва, 31 января–02 февраля 2013 г.) – Москва, 2013. – С. 177–179.
7. **Плаксина, А.Н. Клинико-организационные аспекты оказания медицинской помощи в пренатальном периоде и в первые годы жизни ребенка в условиях работы центра репродуктивных технологий / А. Н. Плаксина, Ю. В. Куликова // Вестник уральской медицинской академической науки. – Екатеринбург, 2013. – № 3 (45). – С. 45–49.**
8. Выхаживание детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении : учебное пособие / М. М. Архипова, Т. В. Калугина, О. П. Ковтун, О. Л. Ксенофонтова, В. Р. Липина, Е. В. Николина, А. Н. Плаксина, [и др.] ; отв. редактор О. П. Ковтун. – Екатеринбург. – УГМУ, 2013 – 444 с. – ISBN 978-5-89895-631-8.
9. Генетически детерминированные тромбофилии: теория и практика / О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов, О. А. Львова, Д. А. Баранов, Е. С. Ворошилина, В. В. Гусев, Г. А. Вершинина, А. Ю. Бражников, О. В. Самарина, Д. А. Чегодаев, А. В. Спирин,

А. Н. Плаксина, [и др.] ; отв. редактор О. П. Ковтун. – Екатеринбург : УГМУ Минздрава России, 2013. – 227 с. – ISBN 978-5-89895-628-8.

10. Методические рекомендации по наблюдению детей из групп перинатального риска на амбулаторном этапе : методические рекомендации Министерства здравоохранения Свердловской области / Е. В. Долгих, Е. А. Дугина, О. В. Скоробогатова, И. А. Тузанкина, И. П. Шуляк, Е. В. Власова, О. И. Бердышева, **А. Н. Плаксина**, [и др.]– Екатеринбург, 2014. – 87 с.

11. **Плаксина, А. Н. Пренатальная информированность как инструмент повышения качества жизни детей после экстракорпорального оплодотворения / А. Н. Плаксина, Е. В. Черная, Р. П. Ремизов. // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 4. – С. 59–63.**

12. **Плаксина, А.Н.** Медико-организационные технологии оказания помощи детям, рожденным при помощи вспомогательных репродуктивных методик / **А. Н. Плаксина, Р. Ф. Мухаметшин** // Лекции по организации и экономике здравоохранения ; под общей редакцией А. Б. Блохина, Н. С. Брынза, Е. В. Ползика. – Екатеринбург : Уральский рабочий, 2014. – С.160–176.– ISBN 978-5-85383-558-0.

13. Внедрение методов молекулярно-генетической диагностики в комплекс тромбопрофилактики на ранних этапах онтогенеза / Д. А. Баранов, Н. Н. Кузнецов, О. П. Ковтун, **А. Н. Плаксина** // Тезисы VII Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии (Москва, 29–31 января 2015 г.) – Москва, 2015. – С. 57–58.

14. **Плаксина, А. Н.** Оценка питания недоношенных детей по данным анкетирования родителей / **А. Н. Плаксина, Е. А. Коток, О. Ю. Пономарева.**– Текст : электронный // Системная интеграция в здравоохранении: электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2015. – № 2 (26). – С. 43–52. – URL: <http://sys-int.ru/sites/default/files/sys-int-26-4.pdf> (дата обращения 05.12.2015).

15. **Плаксина, А. Н. Нутритивные меры как предпосылка повышения эффективности реабилитации детей с церебральным параличом / А. Н. Плаксина, Е. А. Дугина** // *Детская и подростковая реабилитация.* – 2016. – № 1 (26). – С. 21–26.

16. **Плаксина, А. Н.** Анкетирование как инструмент оценки нарушений нутритивного статуса у детей с ДЦП / **А. Н. Плаксина, Е. А. Коток, О. Ю. Пономарева** // Молодой ученый. – 2016. – № 15-2 (119). – С. 24–26.

17. Коток, Е. А. Особенности питания детей с детским церебральным параличом / Е. А. Коток, О. Ю. Пономарева, **А. Н. Плаксина** // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 13–15 апреля 2016 г.) – Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2016. – Т. 2. – С. 1733–1736.

18. **Плаксина, А. Н.** Современные диагностические инструменты при работе с детьми с тяжелыми двигательными нарушениями / **А. Н. Плаксина, Е. А. Дугина** // VI междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей»: материалы конференции (Москва, 7–8 ноября 2016 г.) – Москва, 2016. – С. 115–116.

19. **Плаксина, А. Н.** Оценка системы гемостаза при проведении ботулинотерапии у детей с двигательными нарушениями / **А. Н. Плаксина, Н. Н. Кузнецов, Е. А. Дугина** // VI междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» : материалы конференции (Москва, 7–8 ноября 2016 г.) – Москва, 2016. – С. 115.
20. **Плаксина, А. Н.** Основные принципы организации ботулинотерапии детям с ДЦП в Свердловской области / **А. Н. Плаксина, Е. А. Дугина, И.А.Подоляк** // III Конгресс неврологов Урала : материалы межрегиональной научно-практической конференции (Екатеринбург, 1–3 декабря 2016 г.) – Екатеринбург : ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2016. – С. 29–32.
21. **Плаксина, А. Н.** Медико-организационные технологии оказания помощи детям, рожденным при помощи вспомогательных репродуктивных методик / **А. Н. Плаксина, Р. Ф. Мухаметшин.** – Текст : электронный // Системная интеграция в здравоохранении : электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2016. – № 2 (28). – С. 74–90. – URL: <https://sys-int.ru/sites/default/files/sys-int-28-74-90.pdf> (дата обращения: 25.01.2019).
22. **Плаксина, А. Н.** Особенности организации ботулинотерапии детям с детским церебральным параличом в крупном промышленном регионе / **А. Н. Плаксина, Н. Н. Кузнецов, Е. А. Дугина.** – Текст : электронный // Системная интеграция в здравоохранении : электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2016. – № 3 (29). – С. 64–68. – URL: <http://sys-int.ru/sites/default/files/sys-int-26-4.pdf> (дата обращения 25.01.2017).
23. The results of the quality of life measurement in families with children born with the help of assisted reproductive technologies / **А. Plaksina, Н. Chernaya, О. Lvova, S.Kiselev** // Psychoneuroendocrinology. – 2017. – Vol. 83S. – P. 20. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.07.293>.
24. Дугина, Е.А. Технологии социокультурной адаптации у детей с нарушением здоровья в многопрофильном медицинском центре / Е.А. Дугина, **А.Н. Плаксина, О.Ю. Буторина** // Культура и социальная ответственность: создание инклюзивного пространства: сборник материалов II Всероссийской открытой научно-практической конференции (Екатеринбург, 9-11 ноября 2016 г.) - Екатеринбург: Екатеринбургская академия современного искусства, 2017. – С. 41-44.
25. **Плаксина, А. Н.** Вспомогательные репродуктивные технологии: анализ достигнутых результатов и поиск новых решений (обзор литературы) / **А. Н. Плаксина, О. П. Ковтун, Е. Б. Николаева** // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 5(149). – С. 20–26.
26. Современные аспекты родительских отношений в семьях, имеющих детей раннего возраста с ограниченными возможностями здоровья / **А. Н. Плаксина, О. П. Ковтун, Е. А. Дугина, [и др.]** // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 5(149). – С. 16–19.
27. Автоматизация расчета питания для детей больных ДЦП / М. А. Савинова, Д. Б. Амирова, Е. В. Богомолова, О. В. Лимановская, **А. Н. Плаксина** – – Текст : электронный // Системная интеграция в здравоохранении : электронный научный

журнал. – Екатеринбург, 2017. – № 7 (37). – URL: <http://sys-int.ru/sites/default/files/sys-int-34-5.pdf> 8 (дата обращения: 07.05.2021).

28. Ковтун, О. П. Согласованность оценки физического развития детей с церебральным параличом по региональным и специализированным центильным шкалам: популяционное одномоментное исследование / О. П. Ковтун, А. Н. Плаксина, Е. А. Дугина – DOI: 10.15690/vsp.v17i3.1891. // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 215–220.

29. Использование детских молочных смесей в родовспомогательных учреждениях / Н. Н. Кораблёва, А. Н. Плаксина, В. Р. Амирова, О.П. Ковтун, С.Е. Украинцев - DOI: 10.15690/vsp.v17i4.1930// Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 346–349.

30. Организация нутритивной поддержки в комплексе паллиативной медицинской помощи детям: пособие для врачей-педиатров /Е. В. Полевиченко, Н. Н. Савва, Э. В. Кумирова, А. Н. Плаксина,[и др.] – Москва: Проспект,2018.–128 с.

31. Бесплодный брак. Версии и контраверсии : под редакцией В. Е. Радзинского; М. Р. Оразов, В. Н. Локшин, А. А. Камалов, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова, А. М. Герасимов, Ю. А. Крохина, Е. Н. Носенко, И. Н. Костин, Г. Б. Мальгина, А. Н. Петрин, Л. В. Сутурина, Фельдберг Дов, А. Л. Угагян, С. Ю. Яровой, Э. В. Вартамян, И. А. Иловайская, Т. В. Лисовская, А.-Д. Моамар, Л. Р. Токтар, Е. С. Силантьева, М. П. Архипова, С. Л. Балезин, Е. А. Девятова, Д. Е. Киреев, А. Н. Плаксина, [и др.] – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018 г. – 404 с. – ISBN 978-5-9704-4602-7.

32. Ковтун, О. П. Разработка информационной системы моделирования исходов и здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий / О. П. Ковтун, А. Н. Плаксина, О. В. Лимановская– Текст : электронный // Сборник тезисов XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 15–17 февраля 2019 г.) – Москва, 2019. – С. 115. – URL: https://kpfu.ru/staff_files/F886641000/tezisi2019_KONGRESS_PEdiatrov.pdf. (дата обращения:16.04.2021).

33. Наследственные и приобретенные факторы тромбогенного риска у детей из регистра уральского региона с артериальными и венозными тромбозами / Н. Н. Кузнецов, Т. Б. Аболина, О. А. Филиппова, О. А. Львова, Г. А. Вершинина, А. Н. Плаксина, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3 S1. – С. 11a–11b.

34. Информационно-аналитические системы для оценки перинатальных исходов и состояния здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий / О. П. Ковтун, А. Н. Плаксина, В. А. Макутина [и др.] – DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-45-50 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 45–50.

35. Плаксина, А. Н. Использование международной классификации функционирования как инструмента оценки реабилитации детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий / А. Н. Плаксина // Детская и подростковая реабилитация. –2020. – № 1(41). – С. 36–40.

36. Применение корреляционного анализа для выявления факторов из анамнеза женщины, влияющих на исход беременности, полученной с помощью ЭКО / С. Л. Синотова, О. В. Лимановская, А. Н. Плаксина, В. А. Макутина – Текст : электронный // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 3–4 – URL: <https://moitvivr.ru/ru/journal/pdf?id=714> (дата обращения: 18.03.2021).
37. Оценка физического развития и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, имеющих ретинопатию недоношенных: популяционное одномоментное исследование / А. Н. Плаксина, О. П. Ковтун, Е. А. Степанова, [и др.] – DOI 10.15690/rpj.v1i2.2089 // Российский педиатрический журнал. – 2020. – № 1(2). – С. 18–24.
38. Организация нутритивной поддержки в комплексе паллиативной медицинской помощи детям : пособие для врачей-педиатров / Е. В. Полевиченко, Н. Н. Савва, Э. В. Кумирова, А. Н. Плаксина, [и др.]. – 5-е изд., перераб. и дополн. – Москва : Проспект, 2020. – 158 с.
39. Полевиченко, Е.В. Система классификации способности принятия пищи и жидкости / Е. В. Полевиченко, А. Н. Плаксина. – URL: <https://www.sussexcommunity.nhs.uk/about-us/research/edacs-russian.pdf> .т.- Текст : электронный (дата обращения: 16.03.2021).
40. Сравнение эффективности различных методов отбора признаков для решения задачи бинарной классификации предсказания наступления беременности при проведении экстракорпорального оплодотворения / О. В. Лимановская, С. Л. Синотова, А. Н. Плаксина, В. А. Макутина - Текст : электронный // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2020. – Т. 8, № 3. – URL: <https://moitvivr.ru/ru/journal/article?id=806> (дата обращения: 13.02.2021).
41. Оценка здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, по данным региональных информационных медицинских систем / А. Н. Плаксина, О. П. Ковтун, О. Ю. Аверьянов [и др.] – DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-18-25> // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 18–25.
42. Факторы, определяющие исход беременности и здоровье детей, рожденных от женщин с заболеваниями мочеполовой системы при помощи вспомогательных репродуктивных технологий / А. Н. Плаксина, О. П. Ковтун, С. Л. Синотова [и др.]– DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-1-52-59 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 52–59.
43. Подходы к оценке экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий на территории региона / О. П. Ковтун, Е. А. Качанова, А.Н. Плаксина, А.В. Панова.– DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-49-55// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т.66, № 2. – С.49–55.
44. Здоровье детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, и подходы к оценке экономического потенциала ВРТ / А. Н. Плаксина, О. П. Ковтун, А. А. Ошкордина, В. А. Шелякин - DOI:

10.32000/2072-1757-2021-2-43-5 // **Практическая медицина.** – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 43–50.

45. Sinotova, S. L. Selection from the obstetric history of women signs that affect the outcome of pregnancy obtained using IVF / S. L. Sinotova, O. V. Limanovskaya, **A. N. Plaxina.**- Text : electronic // American Institute of Physics Inc : AIP Conference Proceedings. – 2020. – Vol. 2313, № 1. – 070027. – URL: <https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/5.0033178> (дата обращения: 19.05.2021).

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Патент № 91502 Российская Федерация, МКПО¹⁰ 19-07. Схема диагностики, лечения и профилактики тромботических и геморрагических заболеваний : № 2013504221 : заявл. 30.10.2013 : опубл. 16.02.2015 / Соколова Л. А. Кузнецов Н. Н., **Плаклина А. Н.** -2 с.

2. Патент № 2645081 Российская Федерация, МПК G01N33/4905, G01N33/86, G01N33/49, A61B5/145. Анализатор коагуляции - тромбоэластограф : № 2016152012 : заявл. 28.12.2016 : опубл. 15.02.2018/ Кудрявцев А. А., Разбойников И. М., Кузнецов Н. Н., Вершинина Г. А., **Плаклина А. Н.**, Соколов Н. И. – 1 с.

3. Питание с учетом скорректированного возраста. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2017662949 от 21.11.2017 / **Плаклина А. Н.**, Марчук Ю. В., Дугина Е. А.

4. Программа расчета питания детям с церебральным параличом. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2021610513 от 14.01.2021 / **Плаклина А. Н.**, Ковтун О. П., Лимановская О. В.

5. Схема нутритивной поддержки детей с ограниченными возможностями здоровья, зачатыми при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Заявка на промышленный образец № 2021501172(013308) от 09.03.2021 / **Плаклина А. Н.**, Ковтун О. П.

6. Прогнозирование исходов и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2021618399 от 26.05.2021 / **Плаклина А. Н.**, Лимановская О. В., Синотова С. Л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДЦП – детский церебральный паралич

ИМТ – индекс массы тела

МКБ-10 – Международная классификация болезней – 10

МКФ – Международная классификация функционирования

МПС – мочеполовая система

ОВЖЗ – ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья

РН – ретинопатия недоношенных

EDACS – Eating and Drinking Ability Classification System,

GMFCS – Gross Motor Function Classification System

ПЛАКСИНА
Анна Николаевна

КЛИНИЧЕСКИЕ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ
ОСНОВЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ, ФОРМИРОВАНИЯ
ПРОГНОЗА И РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ У ДЕТЕЙ,
ЗАЧАТЫХ ПРИ ПОМОЩИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ

3.1.21. Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02 (Д
208.102.02), ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 23.08.2021 г.
