

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

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

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Доктор медицинских наук,
профессор,
член-корреспондент РАН,
О.П. Ковтун

Екатеринбург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. Обзор литературы	
1.1. Информационные системы в анализе исходов и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)	20
1.2. Новые методы ВРТ и их вклад в состояние здоровья детей	26
1.3. Развитие концепции ранней помощи в семьях с бесплодием и у детей, зачатых при помощи ВРТ	34
1.4. Подходы к оценке экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий на территории региона	41
Глава 2. Материалы и методы исследования	53
Глава 3. Информационно-аналитические системы в оценке исходов и состояния здоровья детей после ВРТ	
3.1. Формирование информационного регистра, определение факторов риска исходов беременности и состояния здоровья детей	66
3.2. Разработка программного продукта для объединения баз данных медицинских организаций и прогнозирование исходов беременностей и здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ	77
Глава 4. Новые данные о состоянии здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ, по сведениям медицинских информационных систем	

4.1. Оценка распространенности грудного вскармливания и детских молочных смесей в родовспомогательных учреждениях медицинских организаций	87
4.2. Сравнительное исследование случай-контроль детей, зачатых при помощи ВРТ, в раннем возрасте	89
4.3. Некоторые показатели соматического и нейрокогнитивного развития доношенных детей, зачатых при помощи ВРТ	101
Глава 5. Развитие технологий диагностики и реабилитации детей, зачатых при помощи ВРТ, и имеющих ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья	
5.1. Оценка физического развития и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, имеющих ретинопатию недоношенных	111
5.2. Оценка физического развития и возможности применения шкал у детей с церебральным параличом	122
5.3. Параметры качества жизни, установок и реакций родителей детей, имеющих ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья, и детей-инвалидов	137
5.4. Использование международной классификации функционирования как инструмента оценки реабилитации детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий	148

Глава 6.	Подходы к оценке экономического потенциала ВРТ, создание технологии моделирования исходов ВРТ и функционально-структурной модели оказания помощи ребенку и семье с бесплодием	
6.1.	Информационные системы как инструмент оценки экономической эффективности ВРТ в РФ и на территории Свердловской области	159
6.2.	Оценка экономического потенциала ВРТ по данным информационных систем о состоянии здоровья детей	164
6.3.	Клинический пример расчета экономического потенциала ВРТ	177
6.4.	Модель оказания помощи детям, рожденным в семьях с бесплодием	188
6.5.	Разработка экспертной системы прогнозирования исходов ВРТ и состояния здоровья детей, зачатых при использовании данных методик	200
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		212
ВЫВОДЫ		233
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		236
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		238
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		239
ПРИЛОЖЕНИЯ		285

ВВЕДЕНИЕ

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 [67]. К числу необходимых фундаментальных преобразований в рамках Десятилетия детства отнесены вопросы поддержки материнства и детства и улучшения демографической ситуации в стране (Росстат, 2019). Снижение рождаемости в регионах РФ вызывает серьезную озабоченность не только органов государственных власти, но и врачебного сообщества. В своем послании Федеральному Собранию Президент Российской Федерации В.В. Путин назвал одной из приоритетных задач изменение демографической ситуации. Среди основных направлений стимулирования прироста населения, помимо борьбы по сокращению аборт, 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 [142, 150, 208, 237].

С 1978 года в мире более семи миллионов младенцев рождены благодаря применению ВРТ [24, 148, 152], 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 внедрения инновационных медицинских технологий, включая систему ранней диагностики и дистанционный мониторинг здоровья пациента [55]. 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 очевидным возможность и необходимость разработки информационно – аналитического инструмента учета детей, зачатых при использовании ВРТ.

Мировое сообщество оценивает здоровье детей, рожденных в семьях с бесплодием, неоднозначно [7, 13, 33, 45, 318, 320], 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 [244, 245], демонстрирующие повышение перинатальной смертности (отношение шансов (ОШ) 1,97; 95% доверительный интервал (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) [164, 173, 286].

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 [38] при проведении лечения и реабилитации. Несмотря на многочисленные работы российских и зарубежных авторов [8, 28, 42, 50, 106, 118, 180, 202, 226, 237, 238, 306], до сих пор не проведено систематизации исходов ВРТ с расчетом экономического потенциала технологий, учитывающих заболеваемость,

инвалидность и смертность младенцев, зачатых при помощи данных технологий. Имеющиеся способы прогнозирования исходов ВРТ [23, 128, 190, 201, 212, 276, 281, 301, 317, 322] 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 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 как состояние здоровья детей, так и их воспитание [75, 97, 110, 144, 121, 177]. Вместе с тем, эти исследования носят единичный характер. Изучение родительских установок в семьях с бесплодием, детско-родительских отношений и качества жизни детей, зачатых 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, зачатых при помощи ВРТ, выявлено, что данные для проведенных ранее диссертационных исследований собраны в медицинских организациях изолированно, без предоставления информации по другим ведомствам [12, 16, 18, 43, 83, 115]. Анализ сложившейся системы организации медицинской помощи демонстрирует отсутствие сквозных информационных систем в регионах Российской Федерации.

До настоящего времени отсутствует единый регистр детей, зачатых при помощи ВРТ, оценка 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, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, имеющих ОВЖЗ, используя международную классификацию функционирования (МКФ), а также разработать функционально-структурную модель оказания 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.

Достижение поставленной цели предполагает решение следующих **задач**:

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 EpiInfo 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. Расчет размера выборки был проведен с использованием программы Epi Info v. 7 [197]. 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. Статистическая обработка и анализ данных выполнены в программах SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 14.0, STATISTICA 10 (StatSoft, США), в авторской программе, написанной на языке программирования Python 3.6. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики в зависимости от типов данных. Для проверки данных на нормальность был использован критерий Шапиро-Уилка. Центры распределений и показатели вариации представлены при ненормальном распределении в виде медианы и квартилей, при нормальном распределении - средним значением и стандартным отклонением. 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. Для проверки гипотез о зависимости двух долей в независимых выборках, имеющих нормальное распределение, был использован Z-критерий. При сравнении средних величин порядковых признаков рассчитывался критерий Манна-Уитни. С помощью методов эпидемиологической статистики были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и их доверительные интервалы (95% ДИ). Степень стохастической связи между двумя переменными устанавливали с помощью корреляции Спирмена. При бинарной природе данных для проверки

наличия корреляции между переменными был использован коэффициент корреляции Мэтьюса. Многофакторные модели прогноза строились с использованием многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA), 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 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 «Экстракорпоральное оплодотворение (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), VI 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 в 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 два клинических

примера. Список литературы включает 327 источников, из них - 201 зарубежных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Информационные системы в анализе исходов и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий

Развитие информационных технологий в здравоохранении является приоритетным направлением стратегии отрасли [55]. Базы данных медицинских организаций зачастую представлены в виде таблиц Excel или разрозненных программных продуктов, из которых получение аналитической информации, создание запросов и отчетности ограничено. Данная проблема приобретает актуальность при построении моделей прогнозирования каких-либо процессов.

Основу создания баз данных и регистров применения репродуктивных технологий предложил Центр за контролем и предотвращению заболеваний (Center for disease control and prevention, CDC), создавший в 1995 г. Национальную систему наблюдения после ВРТ (National ART Surveillance System, NASS) [26, 251]. Статистические данные, мета-анализы, публикуемые в США [135, 294], основаны на информации, получаемой из NASS. Большинство стран имеют собственные базы данных, например, такие как Western Australia ART register [151, 153], Italian ART registry [275], Danish National ART register, United Kingdom ART register [153], France ART register, Germany ART register, European Society of Human reproduction and embryology (ESHRE) [138], Российская Ассоциация Репродукции Человека (РАРЧ) [99].

Несмотря на двадцатилетний опыт ведения регистров во многих странах мира до сих пор регистрируются ошибки введения данных, затрудняющие их интерпретацию и анализ [148]. Так, по мнению Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), в которую входят и публикуют свои данные 1169 клиник из 38 стран, проводящие 686 271 циклов, необходимо улучшать и стандартизировать национальные регистры, утвердить методологию валидации [149]. В РФ данные о проведении ВРТ в РАРЧ в 2018 году предоставляли 182 клиники ВРТ (2018 г.), осуществивших 145 904 цикла, по

результатам которых опубликованы такие сведения как количество родов, плодов, срок гестации [99]. Однако информация о состоянии здоровья детей в лонгитюде не описывается даже в пределах муниципалитета и может быть кумулирована только в пределах центра ВРТ.

Эстонский медицинский регистр рождений (Estonian Medical Birth Registry, EMBR) идентифицировал детей, зачатых при помощи ВРТ, путем сопоставления записей процедур ВРТ в первичной медицинской документации и на основе собранного анамнеза матери с данными, имеющимися в страховом фонде Estonian Health Insurance Fund (EHIF) за 2005–2014 г.г. [280]. Была получена информация о 3198 новорожденных, которые были идентифицированы, как зачатые при использовании технологий ВРТ. Информация о восьми детях была некорректна введена в регистр (дети были зачаты при естественно наступившей беременности). Однако в EHIF присутствовали данные о 1014 новорожденных, которые отсутствовали в EMBR (24,1%). Таким образом, авторы работы сделали вывод о том, что информация, основанная на анамнезе матери или ее родовой карте, не позволяет точно определить статус ВРТ новорожденного. Отсутствие в Эстонии специализированного регистра ВРТ требует регулярного сопоставления баз данных EMBR, EHIF и клиник по лечению бесплодия, что повысит достоверность информации, которая будет использоваться в процессе принятия медицинских решений, в научных исследованиях и в статистических целях.

Именно на основе данных, собранных из национальных регистров ВРТ, возможен достоверный анализ исходов применения репродуктивных технологий. Так, по сведениям регистра Западной Австралии у 211 660 детей, найдено увеличение риска развития детского церебрального паралича (ДЦП) в группе младенцев менее 32 недель гестации (7,2 по сравнению с 2,50 на 1000 детей в контрольной группе) [173]. Однако при анализе одноплодных беременностей ($n=2914$) было продемонстрировано увеличение этого риска более, чем в два раза (отношение шансов (ОШ) 2,7; 95% ДИ 1,0–6,9). В другом исследовании, основанном на информации того же регистра, среди 210 627 детей старше восьми лет, отмечалось повышение риска ментальных нарушений (относительный риск

(ОР) 1,58; 95% ДИ 1,19-2,11), даже у детей, рожденных при одноплодных беременностях (ОР 1,56; 95% ДИ 1,10-2,21) [227].

Исследование корпорации RAND на основании регистров стран, использующих демографические возможности ВРТ, демонстрирует, что британский суммарный коэффициент рождаемости (СКР) может увеличиться при использовании ВРТ на 0,04 порядковых пункта. Этот показатель аналогичен традиционным мерам политики по увеличению рождаемости, повышающим СКР на 0,07 порядковых пункта и снижающим влияние старения населения на 1,7% [85, 106]. Безусловно, вспомогательные репродуктивные технологии вносят свой вклад в положительную тенденцию демографических показателей, однако, в тоже время, возможно, именно они оказывают влияние и на динамику заболеваемости, инвалидности и смертности, что было отмечено в ряде мета-анализов и систематических обзоров. Так, количество детей, требующих интенсивной терапии в отделениях реанимации, по данным Министерства здравоохранения и социального обслуживания Северной Америки возросло с 35,5 % ($p < 0,0001$) до 55 % ($p < 0,0001$), соответственно с 2009-2010 по 2012-2013 годы [292]. При этом затраты на госпитализацию детей в палаты интенсивной терапии и реанимации увеличились с 19 990 до 28 418 американских долларов в период с 2009-2010 по 2011-2012 г.г. По данным мета-анализа 2017 г., представленного американскими исследователями, основными осложнениями при многоплодной беременности помимо преждевременных родов (33,2%; по сравнению с 11,3% в популяции) являются маловесные дети (6,3% при одноплодных беременностях и 55,2% при беременностях двойней) [152].

Японский регистр [234] зафиксировал повышение риска преждевременных родов как в группе ЭКО (ОШ 1,42; 95%ДИ 1,13- 1,78), так и у младенцев после применения интрацитоплазматического введения сперматозоида в ооцит (ИКСИ) (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,05 – 1,64).

Исходя из базы данных MOSART [307], содержащей информацию о 282 971 женщине, родившей детей от одноплодной и многоплодной беременностей, 18 439 женщинах, которым было проведена ВРТ, и 42 649 женщинах, имеющих в анамнезе

бесплодие, но зачавших детей спонтанно, был отмечен повышенный риск преждевременных родов при одноплодной беременности в субфертильных (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,12-1,38) и ВРТ (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,40-1,67) группах. При сравнении групп ВРТ и женщин с бесплодием в анамнезе было отмечено повышение риска преждевременных родов в первой группе (ВРТ) по сравнению с субфертильными женщинами (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,08-1,41) и рождения детей с низкой массой тела (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,08-1,47). Помимо перинатальной смертности конечными точками данного исследования были показатели преждевременного рождения, низкая масса тела, задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР). В многофакторный анализ были включены такие показатели, как возраст матери, раса, образование, социально-экономический статус, курение, паритет, артериальная гипертензия, пол ребенка, уровень перинатальной помощи. Риск рождения детей с низкой массой тела от одноплодной беременности был увеличен в группе субфертильных женщин (ОШ 1,20; 95% ДИ 1,06-1,36), и ВРТ – группе (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,37-1,67). Показатели ЗВУР достоверно не различались во всех трех группах. Риск перинатальной смертности был выше в субфертильной группе (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,05-2,17), но не различался между группами ВРТ и спонтанной беременности.

Национальное когортное исследование, проведенное во Франции [288], оценивающее исходы 2 875 662 беременностей, 2 922 712 детей, 49 224 из которых были зачаты при помощи ВРТ, отметило повышение преждевременных родов (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,24-1,32), материнской заболеваемости (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,21-2,28) (риск тромбозов, вставания и отслойки плаценты), синдрома задержки роста плода (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,10-1,16) и врожденных пороков развития (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,05-1,17). Кроме того, по данным других работ бесплодные пары, прибегнувшие для наступления беременности к ВРТ, имеют изменения в гемостазиограмме [302], повышение риска тромбозов [242, 279], а также частоты носительства полиморфизмов генов, ассоциированных с риском тромбообразования [35, 44, 222, 228, 268, 279, 282, 305].

Мета-анализ и систематический обзор когортных исследований 2017 года [326], включающий 64 работы, оценивающих 60 210 детей от многоплодных беременностей после ВРТ (ЭКО и ИКСИ) и группу сравнения 146 737 спонтанно зачатых детей от многоплодных беременностей выявил, что преждевременные роды среди детей от ВРТ были в 51,5% (95% ДИ 48,7-54,3), перинатальная смертность составляла 3,0 % (95% ДИ 2,5-3,7), 12,1% (95% ДИ 10,4-14,1) детей были рождены с 29-31 недели, 49, 8% (95% ДИ 47,6-52,0)- с низкой массой тела, 8,4% (95% ДИ 7,1-9,9) с очень низкой массой тела, 16,2% (95% ДИ 12,9-20,1) малыши к гестационному возрасту, а 4,7% (95% ДИ 4,0-5,6) имели врожденные пороки развития. Авторы рекомендуют проведение многоцентровых популяционных исследований для получения достоверных данных на основе регистров.

При оценке в мета-анализе одноплодных беременностей 181 741 после ВРТ и 4 636 508, зачатых спонтанно, также преждевременное рождение оставалось достоверно выше в 10,9% (95% ДИ 10,0-11,8), рождение в сроке 29-31 нед. 2,4% (95% ДИ 1,9-3,0) [325]. Проспективное когортное исследование 1161 женщин: 561 зачавших беременность при помощи ВРТ (223 ЭКО и 338 ИКСИ) и 600 при естественной беременности выявило повышение риска преждевременного рождения в группе ВРТ (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,04–2,87) [243]. Анализируя способ родоразрешения детей, зачатых при использовании репродуктивных технологий, по данным мета-анализа 13 работ, включающего 126 911 женщин с одноплодной беременностью после ВРТ, частота оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения (КС) была достоверно выше (ОШ 0,85; 95 % ДИ 0,80 – 0,91) [323]. Помимо этого, данные мета-анализа 50 работ, на основании 161 370 беременностей после ВРТ и 2 280 241 спонтанно зачатых демонстрируют преимущественно оперативное родоразрешение (ОР 1,58; 95% ДИ 1,48-1,70) [147]. В другом же исследовании при оценке исходов беременностей 1161 женщины, из которых 561 зачавших беременность при помощи ВРТ (223 ЭКО и 338 ИКСИ) и 600 при естественной беременности достоверных отличий в способе родоразрешения выявлено не было ОШ 1,03 (95 % ДИ 0,75–1,41) [243]. Кроме того, не было найдено

и значимой разницы в частоте госпитализаций детей в отделения реанимации (ОШ 0,95; 95 % ДИ 0,59–1,54) в исследовании [186], проведенном голландскими учеными, включающем 6 694 женщины, 470 из них – после индукции овуляции, 511 – искусственной инсеминации, 2 437 после программ ЭКО / ИКСИ, при сравнении детей после ЭКО/ИКСИ и спонтанно зачатых.

Таким образом, для получения сведений, отражающих генеральную совокупность области, региона, государства, об исходах ВРТ и состоянии здоровья детей, становится очевидной необходимость разработки единой информационной системы. Консолидированных исходов в пределах муниципального образования, субъекта региона из-за разрозненности медицинских организаций, разных информационных систем достичь не удастся. При отсутствии единого регистра происходит систематическая ошибка во мнении врачей, транслируемая во многих исследованиях – здоровые дети, зачатые при помощи ВРТ, на этап отделения интенсивной терапии и реанимации недоношенных (ОРИТН) не госпитализируются, поэтому создается убеждение, что все дети, зачатые от репродуктивных технологий, недоношенные и имеют те или иные заболевания. Только при включении бесплодной пары в регистр, разработке дизайна исследования с этапа процедуры ВРТ, оценке течения беременности, исходов родов и здоровья детей в раннем возрасте будут получены достоверные данные. Кроме того, внедрение единой информационной среды на уровне субъекта региона позволит разработать модель прогнозирования исходов и здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ. При этом созданный программный продукт может быть использован в качестве поддержки принятия клинических решений при проведении, моделировании исходов и здоровья детей после ВРТ. Несмотря на то, что в приказе Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2020 № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" (далее Порядок) [93] критерием эффективности лечения бесплодия с использованием программы ЭКО является доля (% от числа пролеченных) женщин, у которых беременность подтверждена с помощью ультразвукового исследования, необходимо оценивать не только количество

рожденных детей, но и их качество здоровья. Анализ полученной информации может быть применен при распределении квот между медицинскими организациями, имеющими лицензию на соответствующий вид деятельности и участвующих в реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

1.2. Новые методы ВРТ и их вклад в состояние здоровья детей

По данным Henningsen А.А. и соавт., 2015 за последние годы (1988 – 2007) наблюдается существенное улучшение результатов ВРТ. Так, увеличивается количество женщин, прошедших процедуру ВРТ с более коротким стажем бесплодия, повысилась значимость мужского фактора [1, 53, 105, 131, 266] и, соответственно, проведение ИКСИ, а также количество переносов замороженных эмбрионов [194, 209]. Однако все еще остается дискуссионным влияние ВРТ на здоровье детей, рожденных в результате их применения [85, 116, 230, 253]. В форме информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство с применением ВРТ Порядка [93] содержится информация о том, что до настоящего времени наука и медицинская практика не располагают достаточным количеством наблюдений для категоричного заключения об отсутствии каких-либо вредных последствий замораживания/размораживания половых клеток/эмбрионов для здоровья будущего ребенка.

Анализируя, почему все - таки дети от одноплодной беременности после ВРТ имеют неблагоприятные перинатальные исходы, при изучении баз данных PubMed и Cochrane databases с 1982 по 2012 гг., авторами [324] было отмечено, что пары с «субфертильностью» более 1 года по сравнению с семьями со временем наступления беременности менее 1 года имеют риск преждевременных родов ОР 1,35 (95 % ДИ 1,22 – 1,50). В парах, которым провели ЭКО/ИКСИ по сравнению со спонтанным зачатием пар с «субфертильностью» более 1 года риск преждевременных родов составлял ОР 1,55 (95% ДИ 1,30 – 1,85); зачатие после индукции овуляции и/или инсеминации по сравнению с парами со временем

наступления беременности менее 1 года - ОР 1,45 (95% ДИ 1,21 – 1,74); ЭКО/ИКСИ одноплодные по сравнению с наступлением спонтанной беременности у пар сиблингов, не использовавших ВРТ составлял ОР 1,27 (95% ДИ 1,08 – 1,49). Подводя итоги, авторы резюмировали, что субфертильность является главным фактором риска «плохих» перинатальных исходов при ВРТ. Факторы, связанные со стимуляцией и /или методы ВРТ, также имеют значение. Необходимы дальнейшие исследования механизмов эпигенетики, эффектов криоконсервации, протоколов стимуляции и времени культивирования [264, 318]. Для оценки влияния технологии, сред культивирования, манипуляций на эмбрионах необходимы мета-анализы, включающие систематические обзоры данных центров репродукции, имеющих одинаковый уровень качества специалистов и оснащенности оборудованием [155, 182, 236, 290]. Основываясь на популяционных исследованиях, одноплодная беременность является наиболее важной стратегией в снижении неблагоприятных исходов ВРТ, в т.ч. преждевременных родов [183, 263, 287].

Тем временем по результатам многочисленных исследований основным неблагоприятным фактором, оказывающим негативное влияние на развитие отрицательных исходов, в т.ч. преждевременных родов, являются два - субфертильность и индукция овуляции [235]. По мнению президента Российской ассоциации репродукции человека, д.м.н., профессора В.С. Корсака [24], при эффективности ВРТ в лечении бесплодия, имеющаяся частота встречаемости нарушений не позволяет ставить вопрос о неприемлемости данных методов. Тем не менее, субфертильность и индукция овуляции является причиной нарушений кардиометаболических профилей при обследовании 2577 детей в возрасте 5-6 лет (повышенный уровень глюкозы в группе индукции овуляции: 0,4 ммоль/, 95% ДИ 0,2 -0,6; ЭКО/ИКСИ: 0,2 ммоль/л, 95% ДИ 0,0 – 0,5) [298]. Кроме того, развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) при индукции овуляции при проведении ВРТ [283] оказывает влияние на интеллектуальные способности ребенка. Так, при сравнении подростков, зачатых при помощи ВРТ, от женщин, имеющих СГЯ и без было выявлено в 4,7 раз больше детей, с показателем IQ ниже

80 в группе от матерей с СГЯ. При обследовании 213 детей, в возрасте четырех лет, родившихся от одноплодной беременности только на фоне овариальной стимуляции, авторами [157] было выявлено увеличение риска развития астмы (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,00–3,84). Выполнение протоколов в естественном цикле позволит, по – мнению авторов [252] способствовать рождению детей с массой тела более 2500 гр.($p=0,001$).

Развитие технологий позволяет оценивать их влияние на исходы ВРТ и здоровье детей с разных сторон. Так, вспомогательные репродуктивные технологии производятся во временном аспекте параллельно с эпигенетическим репрограммированием, что потенциально может оказывать негативное влияние на их течение [219, 221, 303]. В систематическом обзоре и мета-анализе [130], проведенном в 2014-2015 гг. была собрана информация с 1978 по 2013гг. из систем Medline, EMBASE, Cochrane Library и Web of Science, содержащая сведения о метилиции ДНК и заболеваниях импринтинга у детей, зачатых при помощи ВРТ, по сравнению с детьми от спонтанно наступившей беременности. Заболевания импринтинга в группе ВРТ-детей встречались в 3,67 раз чаще, чем в контрольной группе (95% ДИ 1,39- 9,74). При этом взаимосвязи между технологиями ВРТ и ДНК метилицией (взвешенная разность средних (95% ДИ) составила H19: -0,46 (95% ДИ 1,41- 0,49), PEG1-MEST: 0,47 (95% ДИ -2,07 – 3,01), GRB10:-0.05 (95% ДИ -0,43 – 0,33), IGF2: -0.15 (95% ДИ -1,09 – 0,79), SNRPN: -0.55 (95% ДИ -1,55 – 0,46), KvDMR/KCNQ10T1: -0,16 (95% ДИ -0,34 – 0,02) и PEG3: -0,24 (95% ДИ -1,72 – 1,24)) выявлено не было. Исследовательская группа CoNARTaS [271] оценивая риск развития заболеваний импринтинга у детей Дании ($n = 45\ 393$) и Финляндии ($n = 29\ 244$) выявили повышение шансов только синдрома Беквита-Видемана (ОШ 2,84; 95% ДИ 1,34-6,01). Такие синдромы как Прадера-Вилли (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,37-2,84), Ангельмана (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,07-3,74) и Сильвера Рассела (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,20-3,43) были диагностированы без достоверной значимости. Нидерландскими учеными было выявлено, что овариальная гиперстимуляция и процедура ВРТ не связаны с повышением риска врожденных пороков развития

(ВПР). Были найдены положительные корреляции между временем достижения беременности, длительным бесплодием и ВПР [189].

Кроме того, сами репродуктивные технологии являются возможностью, позволяющей предупредить рождение детей с генетическими заболеваниями при проведении предимплантационной генетической диагностики (ПГД) [312]. В настоящее время накопилось достаточное количество данных о возможности профилактики митохондриальных заболеваний с помощью ПГД [145, 277, 278], однако, в РФ такие сведения единичные. Митохондриальные заболевания выявляются с частотой 1 на 7500 родившихся живыми и могут быть связаны с мутациями в митохондриальной ДНК (мтДНК) или ядерной ДНК (нДНК) [129]. Результаты успешного проведения ПГД 35-летней женщине с нарушениями mtDNA (синдром MELAS - митохондриальная энцефалопатия, лактат ацидоз и инсульт) позволили родить здорового ребенка [250]. Опубликованы данные о рождении здорового мальчика 42-летней женщиной с синдромом Ли, благодаря использованию ПГД [272].

Предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) ооцитов и эмбрионов является самой ранней формой пренатального тестирования, проводимого уже на протяжении 25 лет. При наличии транслокаций у родителей возможен отбор эмбриона со сбалансированным набором хромосом. Однако по данным Кохрановской группы при проведении предимплантационного генетического скрининга измененного количества хромосом (анэуплоидии) при ЭКО или ИКСИ выявлялось достоверное снижение частоты рождения детей у женщин старшего репродуктивного возраста и с повторными неудачами ВРТ ОР 0,59 (95% ДИ 0,44 – 0,81) и ОР 0,41 (95% ДИ 0,20 – 0,88) соответственно [313]. Таким образом, требуются дальнейшие изучения исходов после предимплантационных генетических исследований.

Оценивая влияние репродуктивных технологий на риск развития неопластических процессов [206] при проведении популяционного исследования по данным за 1991-2013 гг. о 242 187 новорожденных (2603 (1,1%) ВРТ-дети; 1721 (0,7%) индукции овуляции, 237 863 (98,3%) спонтанно зачатые) за период

наблюдения (медиана, 10,55 лет) было диагностировано 1498 (0,6%) новообразований. Заболеваемость новообразованиями была выше как среди детей, зачатых с помощью ВРТ (1,5/1000 человек/год), так и после индукции овуляции (1,0/1000 человек/лет), по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем (0,59/1000 человек/год; метод Каплана-Мейера, $p < 0,001$). Достоверность данных сохранялась даже после сопоставления по таким конфаундерам, как гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия, преждевременные роды, возраст матери (ОР 2,48; 95%ДИ 1,71-3,50, а также ОР 1,96; 95% ДИ 1,14-3,36), для всех новообразований и всех злокачественных опухолей, соответственно. По данным израильских ученых, обследуя 9 042 детей, зачатых при ВРТ и 211 763 спонтанно, отмечено повышение относительного риска развития ретинобластомы (ОР 6,18; 95% ДИ 1,22-31,2) и опухолей почки (ОР 3,25; 95% ДИ 1,67-6,32) [274]. Мета-анализ Giorgione V., с соавторами [179], оценивающий 25 856 детей, зачатых в программах ЭКО/ИКСИ, и 287 995 детей от спонтанной беременности, выявил частоту врожденных пороков сердца в сравниваемых группах 337/25 856 (1,30%) и 1952/287 995 (0,68%) соответственно, и повышение шансов наличия врожденных пороков сердца (ВПС) у детей, зачатых при помощи ВРТ (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,20-1,76; $p = 0,0001$). Когортное исследование, проведенное в США [143], сравнивающее 1 000 639 детей, зачатых естественным путем, и 52 776 - при помощи ВРТ, отметило у последних повышение риска рака как в группе, имеющей ВПР (ОР 6,90; 95% ДИ 3,73-12,74), так и у детей с большими нехромосомными аномалиями (ОР 4,04; 95% ДИ 1,86-8,77) и с хромосомными аномалиями (ОР 38,91; 95% ДИ 15,56-97,33).

Большое внимание в зарубежных публикациях уделяется оценке исходов после криоконсервации. Так, при переносе эмбрионов из криоконсервации ($n = 6647$), после ЭКО и ИКСИ ($n = 42\,242$) и спонтанном зачатии ($n = 288\,542$) по данным национального Medical Birth Registries наблюдаются лучшие перинатальные исходы: преждевременные роды (ОР 0,84; 95% ДИ 0,76-0,92) и низкая масса тела (ОР 0,84; 95% ДИ 0,76-0,92), очень низкая масса тела (ОНМТ) (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71-0,91) по сравнению с эмбрионами из программ ЭКО и

ИКСИ, но худшие при сравнении с естественно зачатыми детьми (преждевременные роды ОР 1,49; 95% ДИ 1,35-1,63), низкая масса тела (ОР 1,27; 95% ДИ 1,13-1,43), ОНМТ (ОР 1,69; 95% ДИ 1,33-2,15), перинатальная смертность (ОР 1,39; 95% ДИ 1,03-1,87), неонатальная смертность (ОР 1,87; 95% ДИ 1,23-2,84), а также младенческая смертность (ОР 1,92; 95% ДИ 1,36-2,72) [271].

В систематическом анализе [231], включающем 26 работ и данные о 300 000 родов, было подтверждено, что дети, после криоконсервации (frozen/thawed embryo transfer) имели снижение риска рождения в преждевременном сроке гестации (ОР 0,90; 95% ДИ 0,84–0,97), с низкой массой тела (ОР 0,72; 95% ДИ 0,67–0,77) и малыми к гестационному возрасту (ОР 0,61; 95% ДИ 0,56–0,67) по сравнению с детьми, после переноса свежих эмбрионов. Однако также было найдено, что дети от одноплодной беременности после криоконсервации имели повышение риска быть рождены большими к гестационному возрасту (ОР 1,54; 95% ДИ 1,48–1,61) и иметь массу тела более чем 4000 г. (ОР 1,85; 95% ДИ 1,46–2,33). Тем не менее, датские исследователи отметили повышение риска развития церебрального паралича у детей, рожденных при одноплодной беременности, после переноса свежих эмбрионов, в отличие от детей, эмбрионы которых переносили после криоконсервации и детей от спонтанной беременности (ОР 2,44; 95% ДИ 1,15–5,22; $p = 0,02$) [223].

Оценивая влияние на исходы ВРТ проводимого лечения или лабораторных факторов учеными [156] было отмечено повышение массы тела к гестационному возрасту у детей после криоконсервации на 92 (95% ДИ 57-128) г. Необходимо дальнейшее изучение последствий программирования этих состояний. На сегодняшний день известно, что витрификация и сверхбыстрое размораживание ассоциируются с негативными эффектами на здоровье детей за счет высокой концентрации криопротектантов [232, 265].

Иным объяснением данных фактов могут явиться эпигенетические изменения вследствие криоконсервации (приводящие к нарушению метилиции ДНК) на ранних стадиях эмбриогенеза, которые могут повлиять на рост плода. Тем не менее, увеличения частоты врожденных пороков развития после

криоконсервации эмбрионов не было выявлено, по сравнению с переносом свежих эмбрионов [164].

Среда для культивирования эмбрионов, возможно, оказывает влияние на антропометрические показатели детей. Датское исследование выявило при сравнении двух сред для культивирования достоверные различия в массе тела, индексе массы тела (ИМТ), центрального ожирения, окружности грудной клетки и бедра, однако, кардиометаболических нарушений выявлено не было [327]. Для достоверной оценки, по мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования. В тоже время, другая группа авторов опровергает данные факты и утверждает об отсутствии влияния среды [259] на рост и массу тела новорожденных детей. В работе Kleijkers с соавт. были отмечены отличия уровня экспрессии мРНК генов, вовлеченных в апоптоз, катаболизм белка, метаболизм и клеточную регуляцию, при этом средний «возраст» среды для культивирования обратно пропорционален массе тела детей после ВРТ [185]. В 2016 г. этой же группой авторов было проведено мультицентровое двойное-слепое рандомизированное контролируемое исследование по сравнению трубной жидкости (human tubal fluid (HTF)) и среды для культивирования Vitrolife G5 у 836 пар. Были найдены различия по массе тела детей (HTF группа по сравнению с G5 группой: 158 г, 95% ДИ: 42–275 г.), при этом в группе детей от одноплодной беременности Z-score был значительно выше даже после сопоставления по полу и гестационному возрасту [133, 224]. В работе Ghosh J. с соавторами [211] было продемонстрировано, что существует два модифицирующих фактора метилиции ДНК: эмбриональная культура 5% по сравнению с 20% кислорода (уровень метилиции CCGG $p = 0,0009$, LINE1 $p = 0,0135$) и перенос свежих, по сравнению с замороженными, эмбрионами (уровень метилиции CCGG $p < 0,0001$, LINE1 $p = 0,0137$). При этом мужской пол более подвержен изменениям ДНК метилиции, чем женский.

Как демонстрируют исследования, причина возникновения отрицательных результатов и генетических заболеваний после репродуктивных методик связана с предгравидарным грузом [320]. При обсуждении факторов, влияющих на исходы ВРТ, ученые акцентируют внимание на качество дизайна работ, субфертильность

в анамнезе, на наличие феномена спонтанной редукции, провоцирующего преждевременные роды; влияние конфаундеров (возраст матери, раса, хронические заболевания, паритет, уровень образования, уровень перинатальной помощи, уровень подготовки специалистов) [19, 41, 166, 182, 187, 195, 225, 236]; улучшение показателей при переносе эмбрионов из криоконсервации в естественном цикле без стимуляции. Датские исследователи [195], оценивая влияние родительских факторов и процедуры ВРТ на здоровье детей (31 184 детей от спонтанной беременности и 36 683, зачатых при помощи ВРТ), пришли к выводу о совместном вкладе этих факторов в изменение антропометрических параметров младенцев. Помимо этого, рождение ребенка с малой массой тела достоверно чаще было отмечено у женщин с гипертонической болезнью, национальностью (происхождение вне Нидерландов) и длительным периодом бесплодия ($p < 0,0001$). Шансы наличия преждевременных родов повышались в 2,38 раз (95% ДИ 1,4-4,06), у женщин южно-азиатской национальности, и в 1,46 (95% ДИ 1,05-2,05) раз увеличивались показатели перинатальной смертности при переносе двух и более эмбрионов.

Таким образом, развитие технологий ВРТ позволяет получать новые результаты о состоянии здоровья детей. Проведение ПГД и последующих репродуктивных технологий помогает семьям иметь шанс рождения здорового ребенка. Тем не менее, продолжается научный поиск влияния этих методик на здоровье будущего поколения. Учитывая стремительное развитие репродуктивных технологий необходимо анализировать исходы и оценивать вклад каждого фактора (среда культивирования, среда заморозки, стимуляция суперовуляции, метод ВРТ, анамнез и здоровье женщины, национальность и др.), в состояние здоровья детей, зачатых с помощью этих технологий. Несмотря на совершенствование репродуктивных технологий, их исходы и здоровье детей до сих пор остаются предметом научных дискуссий и требуют разработки и построения моделей прогнозирования с учетом всех факторов риска, основанных на данных регистров.

1.3. Развитие концепции ранней помощи в семьях с бесплодием и у детей, зачатых при помощи ВРТ

В Российской Федерации (РФ) и в Свердловской области, в частности, в течение последних лет отмечается существенное снижение показателей перинатальной и младенческой смертности, прежде всего, за счет повышения качества оказания медицинской помощи в службе охраны здоровья матери и ребенка. В соответствие с Национальным проектом «Здоровье» происходит открытие новых перинатальных центров, приобретается медицинское оборудование для оказания высокотехнологичной медицинской помощи, разрабатываются Территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, финансируемые из средств обязательного медицинского страхования, в том числе на проведение вспомогательных репродуктивных технологий.

Новые критерии регистрации живорождений, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), совершенствование реанимационных мероприятий, методов вспомогательной репродукции, развитие высокотехнологичной медицинской помощи позволяют выживать большему количеству недоношенных детей. Тем временем, женщины, зачавшие беременность при помощи ВРТ, достоверно чаще рожают младенцев в преждевременном сроке гестации [26, 267, 318, 325].

По данным мета-анализов использование ВРТ является фактором риска ретинопатии недоношенных (РН) [310], повышая шанс наличия инвалидизирующего заболевания в 1,34 раза (95% ДИ 1,05- 1,73, $p = 0,02$). Помимо достоверно значимого преобладания РН у детей после ВРТ [134] ($p=0,045$) множественный регрессионный анализ продемонстрировал связь РН с гестационным возрастом, низкой массой тела и оксигенотерапией ($p<0,001$). Учитывая тот факт, что при применении ВРТ достоверно чаще рождаются недоношенные младенцы, которые формируют ретинопатию недоношенных [52, 139, 285], представляется важным рассмотреть питание этих младенцев [21, 73], а

также роль инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), который оказывает влияние на РН, рост и развитие ребенка в первый год жизни [32, 285]. Дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, с тяжелыми стадиями РН [254] имели низкий уровень ИФР-1 и высокий уровень ИФР-связывающего белка -1 (БСИФР-1), которые в дальнейшем коррелировали с уровнем артериального давления у детей в возрасте 4-х лет (95% ДИ 74-83) по сравнению с доношенными без ретинопатии и недоношенными с I – II стадией ретинопатии. Концентрация ИФР-1, наряду с оценкой физического развития, в исследовании WINROP явились прогностическими факторами развития РН [314]. Однако назначение рекомбинантного человеческого ИФР-1 детям с РН не оказывало эффекта на течение РН, но снижало процент тяжелой БЛД на 53 % и на 44% - тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний [218]. В тоже время существуют исследования детей, зачатых при помощи ВРТ, посвященные эпигенетическим изменениям ИФР-1. Мета-анализ данных за 1978 - 2013гг. отметил заболевания импринтинга в группе ВРТ-детей в 3,67 раз чаще, чем в контрольной группе (95% ДИ 1,39 - 9,74) [130]. Авторы мета-анализа делают вывод о том, что в результате стабильных эпигенетических модификаций ИФР-1 метаболические нарушения (плейотропное действие) могут проявляться, и отсрочено влиять на потомков. Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ, являются группой риска по отклонениям уровня ИФР-1. Таким образом, физическое развитие недоношенных детей, зачатых при помощи ВРТ, а также коморбидная патология, с учетом внедрения новых данных и диагностических инструментов подлежит дальнейшему изучению.

Наряду с этим женщины с высоким ИМТ, воспользовавшиеся ВРТ для наступления беременности имеют повышенную концентрацию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [258]. К тому же высокий ИМТ женщин с бесплодием, коррелирует со снижением частоты живорождений и преждевременными родами [154, 174, 178, 241], повышает риск развития гестационного сахарного диабета [159, 196]. По данным мета-анализа Sermondade N. с соавторами [204] отмечено снижение частоты живорождений у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м² (ОР 0,85; 95%ДИ 0,82-0,87) при сравнении с женщинами, имеющими

нормальную массу тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²). Китайскими исследователями у женщин, имеющих ожирение, было выявлено снижение шансов имплантации (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,73-0,87), частоты наступления беременности (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,71-0,91), живорождений (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,62-0,80), наряду с повышением частоты синдрома потери плода в первом (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,15-1,87) и во втором триместрах (ОШ 2,76; 95% ДИ 1,67-4,58) [193]. Кроме того, дети, зачатые при помощи методов вспомогательной репродукции, женщинами с ожирением сами в последующем формировали ожирение (20,0% по сравнению с 5,1% , $p < 0,01$) при сравнении с детьми от женщин с нормальным ИМТ [220]. Таким образом, дети, рожденные в семьях с бесплодием, являются группой риска по развитию нарушений нутритивного статуса, а женщины с высоким ИМТ являются группой риска по развитию осложнений во время беременности [38, 241]. Принимая во внимание повышение рисков преждевременного рождения и формирования не только РН, но и церебрального паралича у детей, зачатых при помощи ВРТ [164, 286] (ОР 1,82; 95% ДИ 1,41- 2,34; $p = 0,00001$), необходимо проанализировать возможность профилактических мероприятий, направленных на улучшение оказания медицинской помощи [98], а также предупреждение развития инвалидизирующих заболеваний и их осложнений. Исследование [256], проведенное с участием 5680 детей после ВРТ (3228 от одноплодных беременностей), продемонстрировало увеличение в 4 раза (95% ДИ 1,9–8,3) риска задержки нервно-психического развития и нуждаемости в реабилитационной помощи (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,3–2,2) по сравнению с детьми после естественно зачатой беременности. Снижению эффективности реабилитационных мероприятий [249] способствует наличие нарушений нутритивного статуса у детей с ДЦП. Нами проведен литературный поиск информации и медицинских вмешательств, посвященных оценке имеющихся осложнений и коррекции нутритивного статуса у детей с церебральным параличом.

Нутритивный дефицит у детей с ДЦП [31, 36, 136, 137, 168, 207, 210, 284, 291, 308, 321] способствует повышению риска развития интеркуррентных заболеваний (сердечно-сосудистой и иммунной систем, дыхательной недостаточности) [140,

215, 261], нарушению трофики тканей (пролежни, замедление заживления ран, атрофия мышц, снижение минерализации костной ткани) [158, 167], развитию побочных эффектов от специфической терапии (противосудорожной, гормональной и др.) [262]. В результате у детей с церебральным параличом регистрируется высокая частота и длительность госпитализаций и, связанное с этим, повышение на 20–30% экономических затрат на ведение каждого пациента [160, 247, 262, 297]. При этом продолжительность жизни детей с церебральным параличом, по данным исследований последних лет, прямо коррелирует с показателями их физического развития [176, 239]. Для оценки антропометрических показателей в мире широкое применение нашли центильные шкалы физического развития, разработанные с учетом моторных функции детей с ДЦП и рекомендованные для прикладных целей ВОЗ [214]. Шкалы оценки физического развития разработаны в 2011 г. Westbom L. с соавт. [300] на основе 100 000 измерений детей с ДЦП, наблюдающихся в California Department of Developmental Services с 1988 по 2002 гг., и учитывают не только особенности физического развития, но и систему оценки моторных ограничений GMFCS (Gross Motor Function Classification System – классификация оценки больших моторных функций) [213], а также продолжительность жизни ребенка. Оценивая продолжительность жизни, составители шкал продемонстрировали, что дети с ограничением моторных функций по шкале GMFCS V уровня имели наименьшие шансы на продолжительность жизни в детстве. Предварительная выживаемость составляла 60% к 19-ти годам жизни [171]. Именно GMFCS V является единственным достоверным ($p < 0,001$) предиктором повышения смертности, выявленным в ходе проведения мультивариантного анализа (табл.1) [239].

Таблица 1- Относительный риск выживаемости детей с церебральным параличом [239]

Параметры	Относительный риск	95% ДИ	p
Пол	1,152	0,571–2,322	0,693
Гестационный возраст > 37 нед.	0,622	0,192–2,016	0,429

Масса тела при рождении > 2500 г.	1,102	0,340–3,570	0,871
GMFCS V	16,281	5,612–47,236	<0,001

В связи с этим в настоящее время нарушения физического развития, развитие белково-энергетической недостаточности остаются актуальными и дискуссионными при реабилитации детей с тяжелыми двигательными нарушениями, так как решение проблем нутритивного статуса повышает эффект медицинских вмешательств [295]. Однако согласованности применения шкал ВОЗ и специализированных региональных шкал до настоящего времени не было проведено в РФ.

Помимо этого, смертность детей в возрасте 14,6 лет с церебральным параличом в 49% связана с пневмонией и последующей аспирацией (45% случаев) [299], поэтому необходимо внедрение оценочных инструментов, позволяющих своевременно выявить группы риска и проводить коррекцию и профилактику данного состояния. Имеющиеся скрининговые инструменты, анкеты, шкалы оценки нутритивного статуса не переведены на русский язык, не валидированы, что затрудняет и ограничивает их применение в клинической практике [22]. Практическими руководствами [199, 295] рекомендуется проводить оценку антропометрических показателей и нутритивного статуса каждые 3-6 мес, особенно детям, имеющим отсутствие прибавки массы тела в течение последних 2-3 мес, и / или у которых время приема пищи занимает 30 мин и более. При этом вспомогательным инструментом для оценки питания и нарушений глотания является анкетирование семьи ребенка с выявлением «красных флагов» [141]. Кроме того, значимо не только использование данных опросников врачами-специалистами, но и понимание важности этих аспектов родителями. Вовлечение законных представителей пациента в процесс реабилитации не ограничивается проведением оценки. Мета-анализы [132, 260, 296] подтверждают важность ранней помощи, участия и обучения родителей в процессе реабилитации детей с церебральным параличом.

Помимо инвалидизирующих заболеваний комплексные исследования демонстрируют психические, психофизиологические, поведенческие и психосоциальные особенности развития семей и детей, зачатых с помощью ВРТ [16, 17, 82, 111, 126, 144, 175, 233, 248, 255]. Так, финскими учеными [309] при сравнении детей, родившихся в 1990-2013 от одноплодной беременности (17 610, зачатых при помощи ВРТ и 1 368 346 при спонтанной беременности), было отмечено более частое (у мальчиков ОШ 1,16; 95% ДИ 1,10-1,24, у девочек ОШ 1,25; 95% ДИ 1,16-1,35) и более раннее (в среднем в $8,3 \pm 5,0$ года по сравнению с $10,5 \pm 5,7$ лет соответственно) выявление психических расстройств. В работе Djuwantono T, с соавторами [286] обозначили повышение риска интеллектуальных нарушений (ОР 1,46; 95% ДИ 1,03-2,08; $p = 0,03$) и расстройств аутистического спектра (ОР 1,49; 95% ДИ 1,05-2,11; $p = 0,03$). При оценке нервно-психического развития отечественными исследователями [75, 109, 110, 111] были установлены нарушения психического и речевого развития. Тем временем некоторыми зарубежными авторами при использовании шкал Bayley III, British Ability Scales II Naming Vocabulary в младенческом и в дошкольном возрасте не было отмечено различий между когнитивным развитием детей, зачатых при репродуктивных технологиях и от спонтанной беременности [127, 172, 319]. Оценивая влияние ИКСИ на здоровье детей, зачатых с помощью ВРТ, также не было найдено отклонений нервно-психического развития между группами в возрасте двух лет (17 детей, рожденных после программ ЭКО, и 40 детей при использовании ИКСИ) [273]. Тем не менее, авторы подчеркивают необходимость проведения последующих исследований в связи с разнородностью и небольшими объемами групп. Анализируя нервно-психическое развитие по Bayley-III недоношенных детей после ВРТ [255] Roychoudhury S. с соавторами отметили достоверно низкие баллы когнитивной (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,48-0,99), и речевой шкалы (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,50-0,88). В Российской Федерации оценки нервно-психического развития детей, зачатых при помощи ВРТ, по шкалам Bayley проведено не было. Причем для исключения влияния кофаундеров очевидна необходимость исследования нервно-психического развития у детей, не имеющих факторы риска, используя

современные диагностические методы, которые признаны во всем мире, такие как «Шкалы психомоторного развития детей от рождения до 42 месяцев Bayley III» [161].

Оценивая психосоциальные и финансовые особенности семей (матери, $n = 348$, отцы, $n = 338$, детей в возрасте от 2 до 12 лет), используя Impact on Family Scale (адаптация и функционирование семьи), имеющих многоплодную и одноплодные беременности, наступившие при ВРТ, были отмечены более негативные характеристики у семей с двумя ($p = 0.014$) и более ($p < 0,001$) детьми, чем в семьях, имеющего одного ребенка [203]. Кроме того, общие баллы Beck Depression Inventory (симптомы депрессии) были достоверно выше в семьях, имеющих многоплодные беременности при помощи ВРТ, чем при одноплодных, а Child Behaviour Checklist (поведенческие и эмоциональные проблемы у детей) в возрасте 1,5-5 лет у детей от многоплодных беременностей превалировал по сравнению с детьми, от одноплодной беременности. Показатель Parenting Stress Index (стресс в детско-родительских отношениях) был достоверно ниже у семей, имеющих двух и более детей, что свидетельствует о более высоком уровне стресса, чем в семьях с одним ребенком. Оценка показателей качества жизни у семейных пар и их детей, зачатых при помощи методов вспомогательной репродукции, до и после дородовых программ наблюдения, не внедрена в клиническую практику, в литературе широко не представлена. Тем не менее, по мнению психологов [48, 304] пары, страдающие нарушением репродуктивной сферы (в том числе решающие проблему бесплодия с помощью ВРТ), нередко демонстрируют высокую тревожность, признаки эмоциональной нестабильности, напряжение отношений, что требует проведения психологической деятельности у них. По данным Кокрановского обзора [37] программы дородового наблюдения, предусматривающие более редкие посещения врача, достоверно чаще оставляли у женщин чувство неудовлетворенности медицинской помощью, а дородовые консультации врачей общей практики уменьшали это чувство. При всем том, клиническая эффективность подобных консультаций не уступала помощи, оказываемой специалистами акушерами-гинекологами. Учитывая тот факт, что

дети, зачатые при помощи ВРТ, формируют ОВЖЗ и инвалидность, возможно, они имеют иное качество жизни и родительские установки семьи, имеющей бесплодие в анамнезе. Необходимо исследование родительских установок и реакций в семьях, зачавших ребенка спонтанно и при помощи ВРТ, что позволит проводить раннее вмешательство персонализировано и сопровождать семью, получившую квоты от государства.

Таким образом, учитывая превалирование ДЦП и РН у детей, зачатых при помощи ВРТ, особенности соматического и психологического статуса их матерей, необходимо внедрение новых организационных форм и диагностических инструментов с целью повышения качества оказания медицинской помощи этой категории детей. Младенцы с ретинопатией недоношенных, с двигательными нарушениями нуждаются в индивидуальном подходе при оценке физического развития и расчете питания. Разработка программы ранней помощи семьям с бесплодием и детям, зачатым при ВРТ, основанная на Концепции ранней помощи [40], должна включать в себя социальные вызовы и потребности семьи, комплексные подходы при оказании специализированной помощи по профилю «медицинская реабилитация». Кроме того, разработанные технологии информационной поддержки принятия врачебных решений будут востребованы при расчете питания недоношенным младенцам, детям, имеющим ОВЖЗ, на основе индивидуальной оценки физического развития, особенно в категории детей, зачатых при помощи ВРТ, а результаты, полученные при оценке нервно-психического развития, могут быть использованы для разработки индивидуальных реабилитационных программ развития.

1.4. Подходы к оценке экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий на территории региона

Высокая потребность применения ВРТ при лечении бесплодия обусловлена приоритетностью медицинских и социально-демографических проблем и не потеряла актуальности в условиях глобальных вызовов, обусловленных

развернувшейся пандемией. Снижение рождаемости в регионах Российской Федерации вызывает серьезную озабоченность не только гражданского общества, профессионального врачебного сообщества, но и публично-правовых организаций всех уровней. Свердловская область как старопромышленный, экономически устойчивый регион не является исключением [91].

Так, в соответствии с Национальным проектом «Демография» и Национальным проектом «Здравоохранение» [55], принятыми на 2019-2024 гг., в РФ сформулирована цель: достижение устойчивого естественного роста численности населения. В Свердловской области утвержден проект «Финансовая поддержка семей при рождении детей», который направлен на увеличение суммарного коэффициента рождаемости до 1,9 в 2024 г. (1,7 – плановый показатель к 2024 г. в РФ) [120]. В рамках проекта предусмотрены меры по увеличению количества применяемых технологий ВРТ (3500 – плановый показатель 2024 г.). Однако анализ ситуации демонстрирует, что в настоящее время показатель уже превышает целевые значения. С 2016 года оказание медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием ВРТ осуществляется в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования (ОМС), что стимулирует рост числа бесплодных пар, желающих воспользоваться данной медицинской услугой, а также клиник, готовых её оказать. В медицинских организациях, занимающихся ВРТ, отмечается общая тенденция — уменьшение числа коммерческих процедур, при одновременном увеличении количества процедур, исполненных за счёт средств ОМС (ежегодно в среднем на 10%), что свидетельствует о большей доступности методов ВРТ для разных категорий населения. В условиях создавшегося острого дефицита как бюджетных, так и внебюджетных финансовых ресурсов, выделяемых на развитие здравоохранения, государство, тем не менее, наращивает финансирование базовой процедуры ВРТ.

Важнейшей составляющей социально-экономического развития любого общества являются демографические процессы и репродуктивное поведение населения [30]. Среди факторов отрицательно влияющих на репродуктивный выбор женщины и рождаемость в целом, можно выделить следующие: социально-

экономические (структура и состав населения, доля женщин фертильного возраста в общей численности населения, средний возраст матери при рождении первого и последующих детей, низкий уровень жизни и денежных доходов, отсутствие нормальных жилищных условий), современная структура семьи (динамика брачности, ориентация на малодетность, увеличение числа неполных семей) [70], низкий уровень репродуктивного здоровья [99], высокое число прерываний беременности (абортов) [103] и др.

Следует отметить, что репродуктивное здоровье также одна из важных составляющих, от которой во многом зависит здоровье и будущее нации. В настоящее время в Российской Федерации проживает 78,7 млн. женщин, из них 35,1 млн. - репродуктивного возраста (15-49 лет) [122]. При этом по сведениям ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, около 8 млн. из них страдают бесплодием. Помимо этого, из 68,1 млн. мужчин у 4 млн. из них также диагностировано бесплодие [53]. Таким образом, в России доля бесплодных браков достигает 17,5%, в отдельных регионах этот показатель приближается к 20%, что, по данным ВОЗ, является критическим уровнем, отрицательно влияющим на демографические показатели. Практика подтверждает, что снижение репродуктивной функции особенно значимо среди женщин и мужчин, живущих в городах с развитой промышленностью и повышением экологического фона [10]. К данным регионам, преимущественно и относятся регионы Урала [11].

Проанализировав состояние демографических проблем на территории одного из регионов со специфическим набором факторов природно-географического и социально-экономического развития необходимо отметить, что Свердловская область относится к числу динамично развивающихся субъектов Российской Федерации, расположенных на границе Европы и Азии. Здесь сосредоточены мощное промышленное производство, богатые природные ресурсы, крупные транспортные потоки, научный и человеческий потенциал [54, 69]. Основные экономические отрасли региона – горнодобывающая,

металлургическая, химическая промышленность, где производственные процессы сопровождаются наличием потенциально опасных для репродуктивного здоровья веществ (химических элементов и соединений) и физических факторов. Сохранение и развитие человеческого потенциала является основной задачей долгосрочного развития региона. Население региона составляет естественную основу трудовых ресурсов. Важнейшим признаком населения является его способность к количественному и качественному воспроизводству [2]. Численность населения оказывает значительное влияние на экономический потенциал региона, на развитие производительных сил общества.

По данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области, численность постоянного населения Свердловской области на 01.01.2020 г. составила 4 310,7 тыс. чел., в т.ч. городское население – 3 664,7 тыс. чел.; сельское – 646,1 тыс. чел [122]. В настоящее время в регионе сохраняется неблагоприятная демографическая ситуация, характеризующаяся естественной убылью населения.

Одним из наиболее точных показателей воспроизводства населения является суммарный коэффициент рождаемости, который характеризует среднее число рождений у одной женщины в гипотетическом поколении за всю ее жизнь. В Свердловской области данный показатель характеризуется негативной тенденцией, к 2018 г. его значение снизилось на 12,8% и составило 1,7 (в 2015 г. – 1,95). Разделив значение показателя за 2018 г. на его критическое значение 2,12, можно сделать вывод, что современный уровень рождаемости в регионе обеспечивает лишь 80% воспроизводства населения, что ведет к отрицательному демографическому балансу. Так, в Свердловской области количество женщин репродуктивного возраста за последние годы сократилось на 38,5 тыс. чел. (на 01.01.2015 г. – 1027,5 тыс. чел.; на 01.01.2019 г. – 989,1 тыс. чел.) [122]; увеличилось количество обращений в учреждения здравоохранения по поводу нарушения репродуктивного здоровья. Негативные тенденции приводят к увеличению числа пар, нуждающихся в применении ВРТ.

Вспомогательные репродуктивные технологии для многих бесплодных пар это единственная возможность иметь ребенка, однако, услуга искусственного оплодотворения довольно дорогостоящая. Средняя стоимость процедуры ВРТ в клиниках г. Екатеринбурга с учетом лекарственных препаратов в 2019 г. составила 150-250 тыс. руб.; без учета лекарственных препаратов – 90 тыс. руб. [114]. С 2016 г. базовая процедура ВРТ включена в перечень процедур, осуществляемых за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС), т. е. предоставляется бесплатно в рамках выделенных квот.

Необходимость разрешения проблемы бесплодия обусловила введение в научный оборот понятия «Экономический потенциал ВРТ», под которым подразумевается система экономических отношений между публично-правовыми образованиями федерального и регионального уровня, государственными и негосударственными учреждениями здравоохранения, отдельными социальными группами населения по поводу способности методов ВРТ воздействовать на воспроизводство населения, как в количественном, так и в качественном выражении.

Оценку экономического потенциала ВРТ проводят по следующим показателям:

- объемы бюджетного и внебюджетного финансирования услуг ВРТ;
- количество и категории граждан, воспользовавшихся и претендующих на услуги ВРТ на территории региона;
- количество учреждений здравоохранения, предоставляющих услуги на территории региона;
- прогнозируемый спрос на услуги ВРТ на среднесрочный период, исходя из потребности населения и уровня доходов;
- оценка будущих затрат системы социального обеспечения отдельных групп и слоев населения по результатам негативных последствий ВРТ.

Практическая значимость анализа и прогноза экономического потенциала ВРТ состоит в планировании объемов и источников бюджетного и внебюджетного финансирования процедуры исходя из демографической ситуации в регионе.

Следует отметить, что оценка экономического потенциала ВРТ на территории региона предполагает контент-анализ правовых источников и практики реализации подобного вида медицинских услуг.

Основные аспекты предоставления вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения) за счет средств обязательного медицинского страхования содержатся в среднесрочной Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области, ключевые мероприятия и плановые показатели которой утверждаются ежегодно, с учетом прошлых достигнутых результатов и изменений социально-экономической среды. Базовый критерий эффективности реализации программ экстракорпорального оплодотворения за счет средств обязательного медицинского страхования, его плановые и фактические значения за период 2018-2020 гг. представлены в табл. 2.

Таблица 2 - Показатели реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области в разрезе мероприятий реализации ВРТ [62, 63, 64, 66]

Наименование показателя	Ед. изм.	Значение показателя реализации территориальной программы					
		2018		2019		2020	
		план	факт	план	факт	план	факт
Доля женщин, которым проведено экстракорпоральное оплодотворение, в общем количестве женщин с бесплодием	Проц.	28	28	28	-	48,5	-

Финансовое обеспечение вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения), включая лекарственное обеспечение, на территории Свердловской области осуществляется за счет средств обязательного медицинского страхования в соответствии с базовой программой ОМС. Средние нормативы финансовых затрат на 1 случай экстракорпорального оплодотворения составляют: на 2019 год - 126551,2 рубля, 2020 год - 131866,4 рубля, 2021 год -

138008,1 рубля [63]. Норматив финансовых затрат на 1 случай экстракорпорального оплодотворения составляет: на 2020 год - 131890,7 рубля, 2021 год - 138573,4 рубля, 2022 год - 142839,6 рубля [64].

Ежегодно спрос на данные услуги показывает положительную динамику. Так, если в 2016 г. квоту на ЭКО получили 2 728 бесплодных пар, то в 2019 г. клиниками Екатеринбурга было освоено 3 585 квот (плановый показатель 2019 г. – 3 380 квот), т.е. за 4 года показатель увеличился на 31,4%. На 2020 год было выделено 3 694 квоты за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС). При этом возмещение государственных инвестиций и экономический потенциал ВРТ были неоднократно проанализированы исследователями [142, 180, 237, 306]. Однако модели не учитывали состояние здоровья детей и связанные с этим показатели заболеваемости, инвалидности и смертности, которые описаны достоверно чаще в группе младенцев, зачатых при помощи ВРТ.

При расчете социально-экономической эффективности реализации технологий ВРТ необходимо акцентировать внимание на том, что именно структура и численность населения формируют и будут формировать в будущих периодах времени рынок трудовых ресурсов, определяющий научно-технический и культурный потенциал развития страны. Численность населения и экономическое развитие территории – это две взаимосвязанных подсистемы, являющихся основой развития государства. На сегодняшний день в условиях депопуляции населения Российской Федерации важнейшим фактором развития экономики является повышение уровня медико-демографических показателей, формирование которых во многом зависит от доли участия системы здравоохранения, в том числе и реализации вспомогательных репродуктивных технологий.

Современное видение здравоохранения позиционируется тем, что оно не только способно, но и должно влиять на управляемые социальные сферы. Оценка вклада здравоохранения в формирование здоровья общества достигает 35% объёма определяющих здоровье факторов [124]. Кроме того, внедрение и реализация ВРТ

в целях повышения уровня демографических факторов в РФ, как и в других странах мира, носит глобальный народно-хозяйственный эффект, формируя в будущих периодах времени рынок трудовых ресурсов.

Вместе с тем, одной из самых актуальных и противоречивых особенностей в здравоохранении на сегодня является проблема оценки эффективности в здравоохранении, в частности оценки ВРТ. Современные условия развития здравоохранения как науки и отрасли практического здравоохранения делают необходимым обобщение знаний с использованием нового уровня их оценки. Кроме того, на сегодня не сформирован единый регистр детей, зачатых при помощи ВРТ, что в свою очередь затрудняет оценку суммы полученных эффектов и понесенных затрат на послеродовое сопровождение родившихся детей. Таким образом, проблема системно-структурного подхода к оценке эффективности реализации ВРТ до сих пор остается сложной и дискуссионной как на уровне теоретического анализа, так и в практике здравоохранения.

Эффективность в широком смысле слова – это соотношение между достигнутым результатом и использованными ресурсами (ISO 9000:2015) [20]. Как известно, особенностью оценки эффективности здравоохранения является ее многофункциональный подход. Медицинскую, технологическую, социальную и экономическую виды эффективности можно рассматривать с позиций индивидуума и с позиции государства. В тоже время необходимо отметить, что система здравоохранения является высоко социализированной отраслью народного хозяйства, поэтому оценка экономической эффективности многих направлений лечебно-диагностической помощи является нецелесообразной в силу отсутствия возможностей идентификации критериев экономического эффекта, в том числе при рождении детей-инвалидов с тяжелой патологией. Так, дети, имеющие категорию ребенок-инвалид с детства, пожизненно будут являться инвалидами нерабочих групп, находящихся на полном обеспечении государства и не дающие экономического эффекта на протяжении всего жизненного периода времени. Кроме того, экономическую эффективность целесообразно рассмотреть и с позиции бюджетной эффективности с целью оценки соотношения вложенных

материально-технических и финансовых средств со стороны государства и суммы полученных эффектов, в том числе при проведении ВРТ.

Медицинский эффект представляет собой совокупность полученных медицинских благ, увязанных со стандартами и качеством лечебно-диагностического процесса. Общественная направленность медицинских параметров предполагает объемы, виды и качество медицинской помощи, индивидуальная – охрану и восстановление здоровья индивидуума. При проведении ВРТ, это не только количественные показатели исходов, но и качество здоровья детей, зачатых при помощи этих технологий.

Социальный эффект помимо повышения качества принимаемых управленческих решений, включает общественно-функциональную направленность, заключающуюся в сохранении человеческого потенциала, в том числе – воспроизводстве рабочей силы, которая выражается в снижении инвалидизации, сокращения дней временной нетрудоспособности и т.д.

Экономическая эффективность подразумевает собой применение материальных, трудовых и финансовых ресурсов общества для достижения цели, при этом ее повышение напрямую связано с наименьшими затратами и наилучшими результатами. Экономическая эффективность - это соотношение полученных результатов и произведенных затрат. Расчет экономической эффективности связан с поиском наиболее экономичного использования имеющихся ресурсов. Этот показатель является необходимым в оценке функционирования системы здравоохранения в целом, отдельных ее подразделений и структур, а также экономическим обоснованием мероприятий по охране здоровья населения [79].

Экономические параметры, отражающие общественную направленность проявляются во взаимообусловленности стоимости затрат на лечебно-диагностический и реабилитационный процесс и получаемого полезного результата в виде влияния на экономику; индивидуальную – в расходах на содержание, лечение, профилактику и реабилитацию, соотносимых на каждого пациента. По мнению Е.М. Орлова, О.Н. Соколовой ряд показателей

эффективности медицинских услуг не представлен в рамках системы государственной статистики. Такие показатели относятся, прежде всего, к медико-социальной эффективности услуг здравоохранения и отражают качество медицинской помощи. При разработке методик мониторинга и оценки, в первую очередь, должны быть определены индикаторы, используемые для оценки достижения результатов [74]. Данное положение существенно усложняет процесс оценки социальной и экономической эффективности и к каждой медицинской технологии требует индивидуального подхода в выборе методики расчета и набора оценочных критериев.

Между параметрами различных видов эффективности медицинского учреждения имеется как общая взаимообуславливающая связь, так и взаимные противоречия в целевой направленности функционирования каждого из блоков. Так, многие лечебно-реабилитационные технологии и мероприятия могут не только не давать экономического эффекта, а даже приводить к росту экономических потерь затратности лечебно-диагностического процесса, но, тем не менее, они необходимы с позиций социальной направленности функционирования здравоохранения [80]. Тем не менее, несмотря на трудности в разработке единой системы индикаторов эффективности, комплексное использование информации в системе здравоохранения в контексте повышения экономической и социальной эффективности медицинской помощи представляется очень важным.

Таким образом, учитывая возникающие глобальные вызовы, сложившуюся экологическую ситуацию и возрастание роли инновационных технологий в здравоохранении, следует отметить необходимость обоснования в экономике здравоохранения понятия и показателей состояния экономического потенциала ВРТ с позиции его практического применения для регулирования воспроизводственных и социальных процессов на территории региона. С учетом выявленных особенностей требуется разработать индикаторы социальной и экономической эффективности реализации программ ВРТ на территории Свердловской области на основании статистических данных ТФОМС.

Проведенный анализ репродуктивных показателей в Свердловской области демонстрирует увеличение доступности ВРТ, проводимых за счет средств ТФОМС, для семей, имеющих бесплодие. Несмотря на отрицательную динамику показателей естественного движения населения в регионе отмечается увеличение рождаемости детей, после применения репродуктивных технологий. Количественные показатели, а именно увеличение рождаемости для промышленного региона в последующем напрямую отразятся на трудовой деятельности потенциальных налогоплательщиков, при условии их удовлетворительного здоровья. Для расчета вклада в экономический потенциал ВРТ здоровья детей, зачатых при помощи репродуктивных методик, необходимо получение информации из ТФОМС Свердловской области, относительно застрахованной женщины, которой была проведена процедура, случаев медицинской помощи ребенку с указанием условия оказания помощи, диагнозов по МКБ-10, наименованием услуги, а также фактической суммой за нее.

Резюме

Решением демографической проблемы является повышение рождаемости. Благодаря применению ВРТ происходит увеличение количества рожденных детей, при этом отсутствует единая информационная система о качестве здоровья этого потомства. Безусловно, более тридцатилетний опыт использования ВРТ в мире, при потенциально негативных результатах ограничил бы их применение. Однако опубликованные в настоящее время данные рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализы, новые методы ВРТ, подчеркивают необходимость дальнейшего изучения исходов, формирования качественных дизайнов исследований, содержащих информацию из полноценно заполненных регистров. Несомненно, акцентирование внимания к качеству оказания медицинской помощи детскому населению в целом позволит улучшить здоровье детей, зачатых с помощью репродуктивных методик.

Новые инструменты диагностики соматического и нервно-психического статуса позволят разработать систему оценки здоровья детей, включающую,

помимо изучения клинических предикторов, родительско-детских отношений, перечень реабилитационных мероприятий, построенных с учетом МКФ. Всесторонний анализ ситуации для определения экономического потенциала ВРТ с учетом не только показателей заболеваемости, инвалидности и смертности младенцев, родившихся с помощью этих методик, но и предполагаемых затрат государства, позволит оценить размер экономического эффекта.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ректор – д.м.н., профессор, член-корр. РАН Ковтун О.П.). Сведения для выполнения исследований были предоставлены следующими организациями: акционерное общество «Центр семейной медицины» (АО «ЦСМ», генеральный директор - к.м.н. Медведская Д.Р.), государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Бонум» (ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум», главный врач – к.м.н. Дугина Е.А.), государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница» (ГАУЗ СО «ОДКБ», главный врач – Аверьянов О.Ю.), Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Свердловской области (ТФОМС СО, директор - Шелякин В.А.), ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье» (генеральный директор - д.м.н. Скляр М.С.). Некоторые задачи исследования проводились совместно с Российской академией народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации (РАНХиГС), (декан факультета экономики и менеджмента, д.э.н., профессор Качанова Е.А.), федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (ФГАОУ ВО УрФУ, ректор, к.и.н. Кокшаров В. А.).

Протокол и дизайн исследования были одобрены Локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» №3 от 22.12.2016.

Дизайн настоящего исследования включал ряд последовательных этапов, представленных в табл. 3.

Таблица 3 – Этапы и методы сбора информации, источники и объем исследования

Содержание	Методы	Источники, объем
Анализ литературных данных о состоянии здоровья детей, зачатых с помощью ВРТ	Библиографический метод Аналитический метод	Центральная и специализированная печать, диссертации, авторефераты диссертаций, базы данных PubMed, Embase, Medline, Genom (более 1100 источников)
Формирование информационного регистра, определение факторов риска исходов беременности и состояния здоровья детей	Аналитический метод Свободно распространяемая реляционная система управления базами данных (СУБД) MySQL Статистический метод Одномоментное поперечное исследование исходов ВРТ	- «Автоматизированная система «Региональный акушерский мониторинг. Версия 1.2.» (АС «РАМ») (n=248 000) ГАУЗ СО «ОДКБ»); - Информационная система «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ГАУЗ СО «ОДКБ» (n = 14211) - АО «ЦСМ», (n=8500) - ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» (n=9800)
Сравнительное исследование случай-контроль детей, зачатых при помощи ВРТ, в раннем возрасте. Оценка соматического и нейркогнитивного	Случай-контроль Анкетно- анамнестический метод Статистический метод Нервно-психическое развитие по «Шкале	n=896 детей, зачатых при помощи ВРТ, и n=896, зачатых спонтанно n = 10

развития доношенных детей, зачатых при помощи ВРТ	психомоторного развития детей от рождения до 42 мес. Bayley III» Проспективное когортное исследование	
Новые технологии диагностики и реабилитации детей, зачатых при помощи ВРТ и имеющих ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья	Анкетно-анамнестический метод Статистический метод Одномоментное поперечное исследование физического развития детей с церебральным параличом, ретинопатией недоношенных Когортное исследование нутритивного статуса детей с церебральным параличом. Оценка установок и реакции родителей детей с помощью опросника «PARI» Лингвистическая ратификация	ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» (дети с ретинопатией недоношенных n=589, дети с церебральным параличом n= 761)

Расчет экономического потенциала ВРТ	Data science Экономический анализ	Big data 2014-2019 г.г. - ТФОМС Свердловской области (n= 523) - АС «РАМ» (n=248000) - АО «ЦСМ» (n=8500) - Информационная система «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ГАУЗ СО «ОДКБ» (n = 1683) - ГАУЗ С «МКМЦ «Бонум» (n=606) Автоматизированная система «Адресная и социальная помощь» База данных мониторинга детской смертности TADS (технология анализа детской смертности) Свердловской области
Создание технологии моделирования исходов ВРТ и функционально-структурной модели оказания помощи ребенку и семье	Алгоритмизация, функционально-структурное, критериологическое моделирование	Big data 2014-2019 г.г. - ТФОМС Свердловской области (n=523) - АС «РАМ») (n=248 000) - АО »ЦСМ» (n=8500) ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» (n=9800)

Для формирования базы данных исследования была проведена интеграция информационно-аналитических систем медицинских организаций «АС «РАМ» (свидетельство о государственной программе для ЭВМ № 2017619189 от 16.08.2017), информационной системы «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ГАУЗ СО «ОДКБ», АО «ЦСМ», ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» и оценка исходов и здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ. Поиск и объединение данных осуществлялись с помощью свободно распространяемой реляционной системы управления базами данных (СУБД) MySQL. Статистический анализ данных проводился в соответствии с дизайном диссертационной работы (рисунок 1).

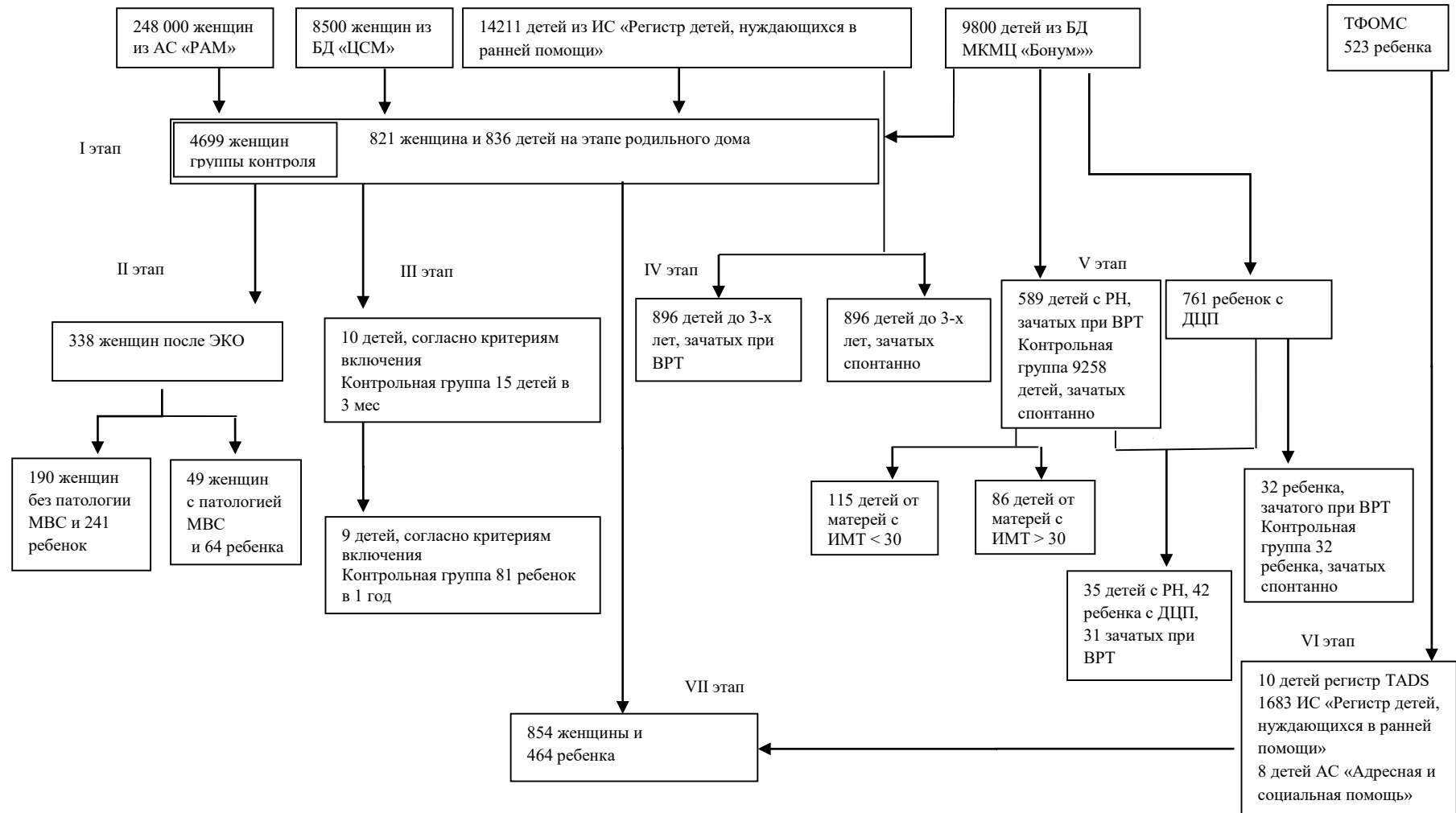


Рисунок 1 - Дизайн диссертационной работы

Информация, полученная из баз данных (БД) медицинских организаций (МО): АС «РАМ» (n=248000), информационная система (ИС) «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» (n=14211) ГАУЗ СО «ОДКБ», база данных АО «Центр семейной медицины» (n=8500), была сопоставлена с базой данных – электронной картой пациента ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» (n=9800) с сохранением персональных данных. При сопоставлении информации из АС «РАМ» были исключены из анализа 247 179 женщины из-за отсутствия данных в БД «ЦСМ», 7679 женщин - из БД «ЦСМ» из-за отсутствия в АС «РАМ», 13481 ребенок был исключен из ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», т.к. данные об этих детях не присутствовали в АС «РАМ», БД «ЦСМ» и БД «МКМЦ «Бонум», а также 8904 ребенка не были взяты в исследование по причине отсутствия данных в АС «РАМ», БД «ЦСМ», ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи».

Первым этапом было сравнение исходов беременности и здоровья детей на основе полученных данных в «АС «РАМ» ГАУЗ СО «ОДКБ» (n=821 женщина, 836 детей) и информационной системе «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».

На втором этапе исследования с целью разработки программного продукта для объединения баз данных медицинских организаций и прогнозирования исходов беременностей и здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ, был создан прототип приложения для ведения и поддержки единой базы клинических данных. Были выявлены корреляции между болезнями мочеполовой системы (МПС) женщин и исходами беременностей, наступивших при помощи ВРТ на примере процедуры экстракорпорального оплодотворения (n=338, входящие в 821 женщин первого этапа) и здоровьем рожденных ими детей в возрасте от рождения до трех лет (n=305, входящие в 836 детей первого этапа, из них 241 ребенок, рожденный женщинами без заболеваний МПС, и 64 ребенка от женщин с болезнями МПС).

После второго этапа исследования дети, зачатые при помощи ВРТ, были осмотрены врачом – педиатром в АО «ЦСМ» и направлены на третий этап в Лабораторию мозга и нейро-когнитивного развития УрФУ с целью определения

нервно-психического развития по «Шкале психомоторного развития детей от рождения до 42 мес. Bayley III». Тестирование проводилось в стандартной обстановке с использованием видеозаписи, в присутствии родителя. Длительность исследования составляла от 30 до 50 минут, в зависимости от возраста ребёнка. В начале процедуры законный представитель ребёнка подписывал информированное согласие о добровольном участии в исследовании и проведении видеозаписи.

Критериями включения для третьего этапа были следующие характеристики: дети, рождённые в срок гестации полные 37 недель и более, от одноплодной беременности, антропометрические показатели которых находились в рамках физиологической нормы; без тяжелой гипоксии (оценка по Апгар более 7 баллов), внутрижелудочковых кровоизлияний, врожденных пороков развития и хромосомной патологии, зачатые в программе экстракорпорального оплодотворения без проведения интрацитоплазматического введения сперматозоида в ооцит и криопереноса. Критерии исключения: недоношенные дети, младенцы от многоплодной беременности, имеющие пороки развития головного мозга, сердца и других внутренних органов, кровоизлияния, а также гипоксически-ишемическую энцефалопатию тяжелой степени тяжести, гипербилирубинемия, подтвержденное внутриутробное инфицирование, генную и хромосомную патологию, фетальный алкогольный синдром, внутриутробную экспозицию лекарственных или наркотических средств. Контрольная группа детей, рождённых от спонтанной беременности, соответствовала тем же критериям включения.

Основная группа в 3 мес. включала 10 детей, в 12 мес. – 9 детей, по причине смены места жительства ребенка. Группа сравнения была также оценена в 3 мес. и включала в себя 15 младенцев, в возрасте одного года – 81 ребенка, развивающихся с нормальными массо-ростовыми показателями и психомоторным развитием, у которых отсутствовали отклонения в неврологическом статусе. Дети были осмотрены в сроке 3-х, а также 12 мес. и сопоставлены с контрольной группой младенцев, зачатых спонтанно, уравненные по полу и социально-экономическому статусу семьи.

Оценка по Шкале психомоторного развития Бейли «Шкалы психомоторного развития детей от рождения до 42 месяцев Нэнси Бэйли» (третье издание) (Bayley Scales of Infant Development Third Edition) (далее Bayley-III; Bayley, 2006) [161] была проведена с использованием шкалы, апробированной и валидизированной авторами на русскоязычной популяции [5]. Прямое тестирование проводилось по следующим шкалам: когнитивного развития, речи (субтесты рецептивной и экспрессивной коммуникации), моторных навыков (субтесты крупной и мелкой моторики). В ходе проведения прямого тестирования (по когнитивной, речевым и моторным шкалам) были получены суммарные баллы (сырые баллы) по каждому субтесту; далее (с использованием центильных таблиц) – стандартизированные баллы по каждому субтесту и шкале (шкальные баллы, общие баллы).

На четвертом этапе работы в исследование «случай –контроль» были включены дети основной (зачатыми при ВРТ, n=896) и контрольной групп (зачатыми спонтанно, n=896), сопоставленные по следующим критериям: возраст ребенка, гестационный возраст, масса и длина тела при рождении, пол. Было оценено здоровье детей по классам МКБ-10 в раннем возрасте, а также распространенность грудного вскармливания и назначение заменителей грудного молока на этапе родильного дома и после выписки.

На пятом этапе была проведена оценка состояния здоровья детей с ретинопатией недоношенных и детским церебральным параличом. При этом учитывалось, что все недоношенные дети, проживающие на территории Свердловской области, рожденные с массой тела менее 2000 г, в сроке гестации до 34 недели наблюдаются в Областном центре ретинопатии недоношенных, а также получают специализированную медицинскую помощь в Областном центре перинатальной неврологии ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум». По информации из базы данных Областного центра ретинопатии недоношенных с 2014 по 2019 годы всего получено 9326 записи, из них при сопоставлении с АО «Центр семейной медицины» было идентифицировано 589 детей, зачатых в АО «ЦСМ» при помощи ВРТ. Было проанализировано физическое развитие и диагнозы недоношенных

детей, в т.ч. с применением шкал Fenton до 52 нед. ПКВ [205, 216], INTERGROWTH-21 [229].

Дети, имеющие двигательные нарушения, были исследованы на этапе специализированной, в т.ч. высокотехнологичной медицинской помощи, в ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум». При оценке физического развития детей с ДЦП (761 ребенок, в т.ч. 182 - зачатых при ВРТ) были разработаны и проанализированы анкеты, содержащие вопросы о возрасте и поле ребенка, антропометрических данных, гестационном возрасте, способе зачатия, степени тяжести ДЦП и уровне моторной функции ребенка по GMFCS. Оценка физического развития и продолжительности жизни по шкалам проводилась по региональным центильным шкалам [77] и Life Expectancy Project [257]. При анализе физического развития основным исходом исследования была оценка возможности использования шкал для детей с ДЦП при сравнении региональных центильных шкал Свердловской области со специально разработанными шкалами для детей с церебральным параличом «Life Expectancy Project».

Изучая у детей с ДЦП ($n=32$), зачатых при помощи ВРТ, данные физического развития по шкалам ВОЗ [34, 56] и Life Expectancy Project, сегментарным показателям (измерение длины отдельных сегментов тела с вычислением по формуле роста по сегментам, толщины кожно-жировой складки над трицепсом плеча (КЖСТ), кожно-жировой складки под лопаткой, кожно-жировой складки над двухглавой мышцей (biceps), окружности средней трети плеча, окружности мышц средней трети плеча (запас мышечного белка), процентного содержания жира в теле, продолжительности кормления, частоты и характеристики стула по Бристольской шкале [188], проводилась углубленная клиническая оценка с использованием шкалы Eating and drinking ability classification system (EDACS «Системы классификации способности принятия пищи и жидкости») [192], вилочного теста, анкетирования родителей пациентов согласно анкете [141] в собственной модификации. На основании полученных данных анализировалось влияние нутритивного статуса на объем реабилитационных мероприятий с разработкой пищевой стратегии и индивидуальных рекомендаций для каждого

пациента. При попадании ребенка в «теневую зону» шкал Life Expectancy Project рекомендовалась консультация гастроэнтеролога, детского хирурга, оториноларинголога для решения вопроса о зондовом, парентеральном питании либо установке гастростомы. Реабилитационные мероприятия соответствовали возрасту ребенка, нутритивному статусу, этапу реабилитационных мероприятий, физической нагрузке и уровню поражения нервной системы, в соответствие со шкалой больших моторных навыков GMFCS. Кратность оценки нутритивного статуса командой специалистов проводилась в зависимости от тяжести пациента с периодичностью осмотров в 1, 3, 6 мес. жизни. Модель пациента, зачатого с помощью ВРТ, и имеющего детский церебральный паралич, была описана в терминологии МКФ с использованием программы «ICF-reader» [217], продемонстрирован пример нутритивного вмешательства.

Лингвистическая ратификация EDACS «Системы классификации способности принятия пищи и жидкости» была проведена в соответствие с международными требованиями к кросс-культурной адаптации, предложенной D. E. Beaton и соавт. [162]. Было получено официальное разрешение на ратификацию и предоставлена англоязычная версия EDACS руководителем исследовательской группы Национального института исследований в области здравоохранения Дианы Селлерс (Diane Sellers). Установки и реакции родителей детей, имеющих ОВЖЗ, в т.ч. детей-инвалидов, были изучены с помощью опросника «PARI» [47] (контрольная группа детей с ретинопатией недоношенных - 35 человек и 42 ребенка с ДЦП, основная группа - 31 ребенок, зачатый при помощи ВРТ).

Шестой этап включал в себя расчет экономического потенциала ВРТ на основании данных за 2014-2019 г.г. из АС «РАМ» (n=248000), 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: Кадырова Ф.Н. [29], Габуевой Л.А. [15], Шамшуриной Н.Г. [123], Решетникова А.В. [104, 125], Вялкова А.И. [14], Концевой А. В [39].

Седьмой этап заключался в создании технологии моделирования исходов ВРТ и функционально-структурной модели оказания помощи ребенку и семье на основании полученных на предыдущих этапах данных. Для поиска набора предикторов исходов ВРТ использовались 12 методов (непараметрические критерии, интервальная оценка долей, Z-критерий для доли, взаимная информация, алгоритмы RFECV, ADD-DELL, Relief, алгоритмы, основанные на важности перестановок (Boruta, Permutation Importance, PIMP) [113], алгоритмы отбора признаков при помощи модели (lasso, random forest)) среди которых был выбран набор из 30 бинарных признаков, полученный алгоритмом Boruta с высоким качеством ($AUC > 98\%$) предсказательности модели. 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, пакета программы STATISTICA 10 (StatSoft, США), а также в авторской программе, написанной на языке программирования Python 3.6. Расчет размера выборки был проведен с использованием программы Epi Info v. 7 [197]. Учитывая количество квот за счет средств Территориального фонда обязательного медицинского страхования ОМС в Свердловской области [64] при ожидаемой доле рождения детей 30% [99] и 5% ошибкой оценки доли для 99,9% доверительной вероятности необходимый объем выборки должен был составить не менее 722 человек. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. 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, не имеющих нормального распределения - парный критерий Вилкоксона. При сравнении средних величин порядковых признаков рассчитывался критерий Манна-Уитни. 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). Степень стохастической связи между двумя переменными устанавливали с помощью корреляции Спирмена. При бинарной природе данных для проверки наличия корреляции между переменными был использован коэффициент корреляции Мэтьюса.

При многофакторном анализе, в зависимости от типа данных, применялся соответствующий критерий - многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA/MANOVA), дискриминантный и кластерный анализы, логистическая регрессия. При проведении корреляционного анализа обработка и анализ данных осуществлялись с использованием Anaconda — дистрибутива Python 3.6, методы корреляционного анализа. Для кластеризации использовался метод k-средних с предварительной обработкой данных при помощи морфологического анализатора rymorphy2 и классов CountVectorizer, TfidfVectorizer библиотеки Scikit-Learn (версия 0.22.1), последующая группировка (кластеризация) текста - методом k-средних (KMeans). Различия считались статистически значимыми при достижении уровня $p < 0,05$. Для разработки экспертной системы прогнозирования отбор значимых признаков проводился при помощи алгоритма Boruta, а созданные классификаторы были построены на основе модели случайного леса (RandomForestClassifier, из библиотеки Scikit-Learn).

Глава 3. ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ В ОЦЕНКЕ ИСХОДОВ И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВРТ

3.1. Формирование информационного регистра, определение факторов риска исходов беременности и состояния здоровья детей

На первом этапе исследования был реализован пилотный проект по интеграции информации из баз данных медицинских организаций Свердловской области. На основе Big data за 2014-2018 г.г., находящихся в АС «РАМ» ГАУЗ СО «ОДКБ» в количестве $n=248\,000$ записей, в базе данных АО «ЦСМ» ($n=8\,500$), в базе данных – электронная карта пациента ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» ($n=9\,800$) и в информационной системе «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ГАУЗ СО «ОДКБ» ($n = 14\,211$) с сохранением персональных данных были оценены исходы и состояние здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ.

Алгоритм первого этапа исследования представлен на рис.2.

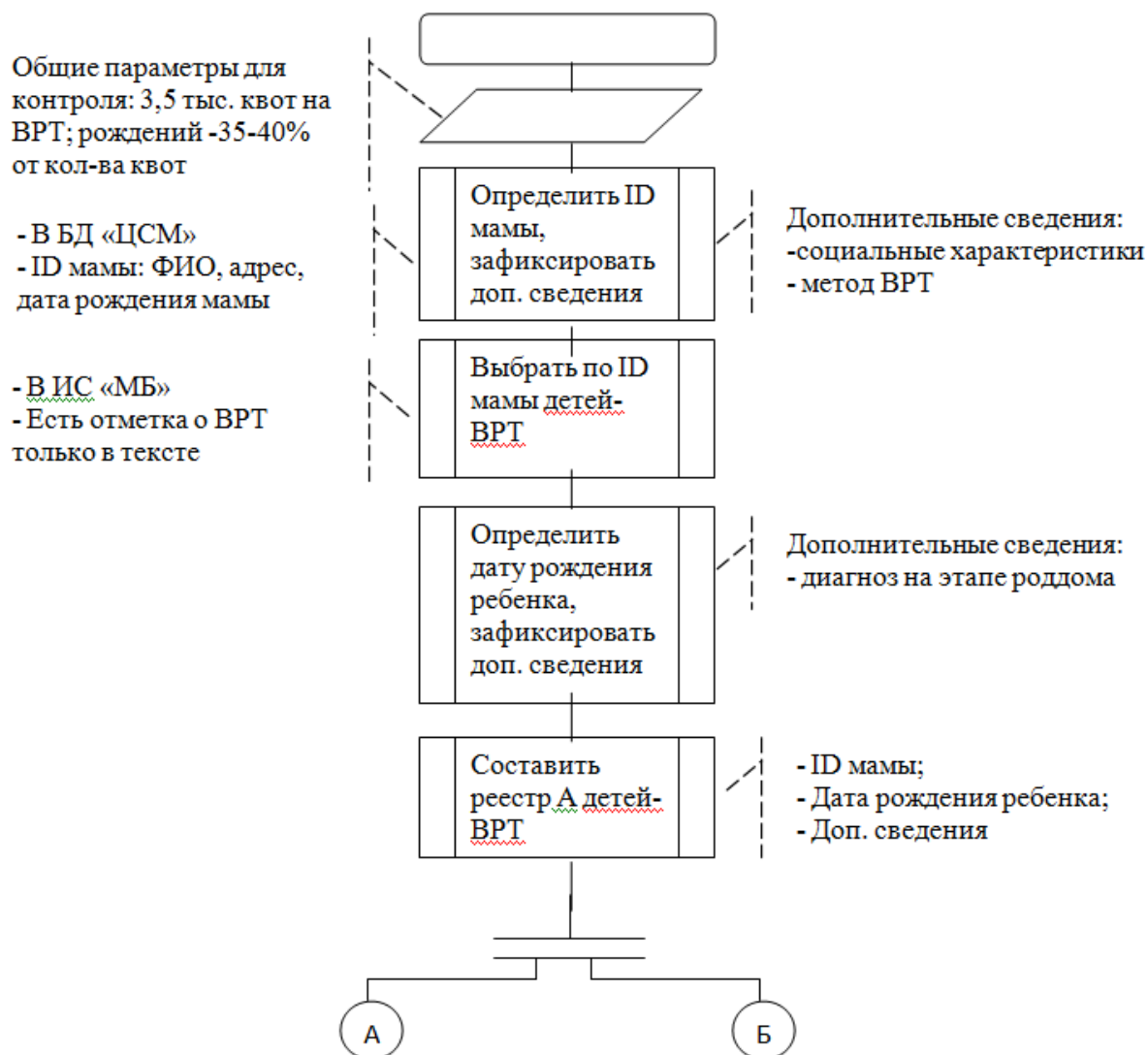


Рисунок 2 - Алгоритм формирования информационной базы

Дети-ВРТ – дети, зачатые с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ);
 БД ЦСМ – база данных Центра семейной медицины;
 ИС «МБ» - «АС «РАМ»»;
 ИС «РП» - информационная система «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи»;
 БД «Бонум» - база данных детей «МКМЦ «Бонум»

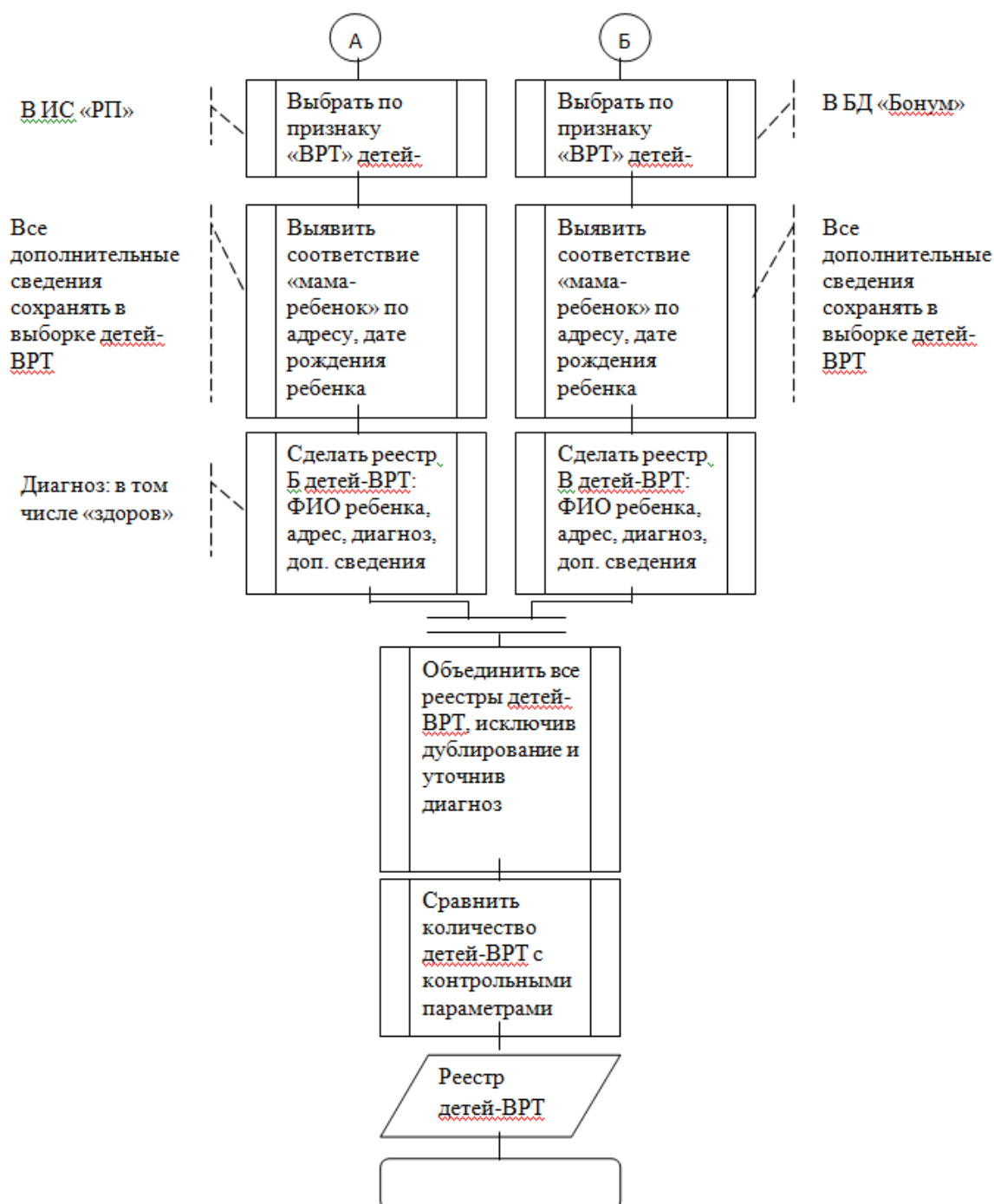


Рисунок 2 - Алгоритм формирования информационной базы (продолжение)
 Дети-ВРТ – дети, зачатые с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ);
 БД ЦСМ – база данных Центра семейной медицины;
 ИС «МБ» - «АС «РАМ»»;
 ИС «РП» - информационная система «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи»;
 БД «Бонум» - база данных детей «МКМЦ «Бонум»

Информация из баз данных была интегрирована для бесплодных пар, беременность которых наступила при помощи ВРТ в период с 2014 по 2018 г.г. в АО «ЦСМ».

Разработанная и внедренная в систему здравоохранения Свердловской области АС «РАМ» содержит информацию обо всех беременных женщинах и родильницах Свердловской области только на этапе беременности и родоразрешения, в т.ч. беременность которых состоялась при помощи ВРТ.

После выписки из родильного дома, согласно приказа Минздрава СО от 11.05.2018 № 760 «Об оптимизации работы учреждений здравоохранения Свердловской области по мониторингу состояния здоровья детей из групп перинатального риска по формированию хронической и инвалидизирующей патологии» дети, зачатые при использовании репродуктивных технологий, подлежат мониторингу в информационной системе «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» Областного центра ранней помощи ГАУЗ СО «ОДКБ», с транслированием информации в Областной центр превентивной педиатрии ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум».

Однако для создания единой информационной системы и оценки исходов ВРТ требовалось наличие презентабельной выборки клинических данных пациентов в виде уникальных записей. Последние создавались из объединенных баз данных медицинских организаций с помощью SQL запросов по персональным признакам одного типа (например, женщины).

В результате из 8500 женщин, которым с 2014 по 2018 г.г. были проведены ВРТ в АО «ЦСМ» в АС «РАМ» была получена 821 оригинальная запись женщин и рожденных ими 836 детей на этапе родильного дома. На основании этих данных был проведен анализ факторов, потенциально влияющих на исход беременностей, сформировавшихся при ВРТ [26]. Группу сравнения составили 4699 женщин, зачавших беременность естественным путем, по данным «АС «РАМ».

В этиологической структуре преобладало женское бесплодие (71% по сравнению с мужским бесплодием 29%), трубного происхождения (41%). Была проведена 581 программа ЭКО и 240 программ ЭКО и ИКСИ.

Характеристики акушерского анамнеза представлены в табл.4.

Таблица 4 - Характеристики акушерского анамнеза женщин, зачавших беременность при помощи ВРТ, и естественным путем по данным АС «РАМ»

Параметры	Основная группа, n=821 (%)	Контрольная группа, n=4699 (%)	p
Средний возраст женщин, лет, $M \pm SD$, 95% ДИ	$34 \pm 4,7$, 95% ДИ 33,71- 34,36	$30 \pm 5,5$, 95% ДИ 30,01- 30,32	-
Прерывание беременности, зачатой с помощью ВРТ	83 (10,1%)	360 (7,7%)	p = 0,02
Средний срок прерывания, нед, $M \pm SD$, 95% ДИ	$14 \text{ нед} \pm 5,7$, 95% ДИ 13,40- 15,91	$10 \text{ нед} \pm 3,5$, 95% ДИ 9,41 – 10,16	-
Исход беременности не известен	48 (6%)	-	-
Срок гестации, нед, $M \pm SD$, 95% ДИ	$34 \pm 4 \text{ нед}$. 95% ДИ 38,37- 37,96	$39 \pm 3 \text{ нед.}$, 95% ДИ 38,99 – 39,27	-
Роды	686 (84%)	4339 (92,3%)	p = 0,02
Самостоятельные, без применения пособий	129 (18,8%)	70 (1,6%)	p<0,001
Оперативные роды: Кесарево сечение	393 (57,2%)	1327 (30,6%)	p<0,001
Вакуум аспирация	63 (9%)	-	p<0,001
Амниотомия	58 (8,4%)	614 (14,2%)	
Родовозбуждение	5 (0,7%)	523(12,1%)	p<0,001
Роды живым ребенком	683 (99,4%)	4309 (99,3%)	p=0,44
Роды мертвым ребенком	4 (0,6%)	30 (0,7%)	p=0,44

Одноплодная беременность	542 (79%)	4296 (98,4%)	p<0,001
Многоплодная беременность:	144 (21%)	70 (1,6%)	p<0,001
- Двойня	139 (96,5%)	70 (1,6%)	p<0,001
- Тройня	4 (2,8)	-	-
- Четверня	1 (0,7)	-	-

Продолжение таблицы 4

По данным табл.4, очевидно преобладание доношенных (76% по сравнению с 24% недоношенных) одноплодных беременностей (79% по – сравнению с 21% многоплодных) у женщин в возрасте 34 лет. Показатель многоплодности составлял 21%, что превышает популяционный при естественно зачатой беременности. Несмотря на сплошной мониторинг беременных женщин в отдельном субъекте региона РФ (Свердловской области), тем не менее, у 6% женщин (48 случаев) исход беременности остался неизвестен.

Среди оцениваемых показателей в АС «РАМ» содержится информация о социально-биологических факторах риска, экстрагенитальной патологии и осложнениях беременности, наступившей при помощи ВРТ. Наиболее часто встречающиеся позиции представлены в табл.5.

Таблица 5 -Удельный вес социально-биологических факторов риска, экстрагенитальной патологии и осложнений беременности, наступившей при помощи ВРТ (n=821), и спонтанным путем (n=4699)

Параметры	n=821 (%)	n=4699 (%)	p
Экстрагенитальная патология:	606 (73,8%)	2417 (51,4%)	p<0,001
-отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	485 (59,1%)	756 (16,1%)	p<0,001
Осложнения текущей беременности со стороны матери	524 (63,8%)	2920 (62,1%)	p=0,36
Социально-биологические факторы риска	692 (84,3%)	2822 (60,1%)	p<0,001

Женщины, прибегнувшие к помощи ВРТ для наступления беременности, в 2/3 ($n=606$, 73,8%) случаев имели экстрагенитальную патологию, каждая третья – неблагоприятные социально-биологические факторы риска ($n=692$, 84,3%), среди которых доминировал возраст старше 30 лет ($n=622$, 75,8%), что статистически имело различия с женщинами, зачавшими беременность естественным путем ($p<0,001$). Болезни эндокринной системы ($n=303$, 50,0%) и органов зрения ($n=212$, 35,0%) занимали лидирующие позиции в структуре экстрагенитальной патологии, при этом более половины женщин ($n=524$, 63,8%) имели осложнения текущей беременности. Практически каждая пятая беременность ($n=144$, 21%) была многоплодной, что выше, чем в группе сравнения (1,6%, $p<0,001$) и в популяции (1,26%) [7].

В структуре экстрагенитальной патологии после болезней эндокринной системы наибольший удельный вес принадлежал болезням органов зрения ($n = 212$, 25,8%), практически у каждой пятой женщины был диагностирован анемический синдром ($n=150$, 18,3%), 129 женщин (15, 7%) до беременности имели болезни системы кровообращения, а 83 (13,7%) – хронический гепатит без нарушения функции почек.

Следует отметить, что статистически значимых различий осложнений текущей беременности со стороны матери не было зарегистрировано между сравниваемыми группами женщин ($p=0,36$). Беременность, наступившая при использовании ВРТ, у 15,7% ($n=129$) женщин осложнилась генетически обусловленной тромбофилией ($n=116$, 2,5% в группе контроля), в 12,1% случаев ($n=99$) – угрозой прерывания беременности ($n=113$, 2,4% в группе контроля), а также у 94 (11,4%) женщин развитием истмико-цервикальной недостаточности ($n=110$, 2,3% в группе контроля), у 84 – гипертензивных расстройств (10,2%) ($n=426$, 9,1% в группе контроля).

Реже (менее 10%) регистрировались беременности, осложненные такими состояниями, как анемия легкой степени, $n=82$, 10,0% ($n=607$, 12,9% в группе контроля), предлежание плаценты, $n=73$, 8,9% ($n=118$, 2,5% в группе контроля), гестационный сахарный диабет – инсулиннезависимый, $n=65$, 7,9% ($n=765$, 16,3%

в группе контроля), нарушения количества околоплодных вод, $n=60$, 7,3% ($n=329$, 7% в группе контроля), преждевременный разрыв плодных оболочек, $n=56$, 6,8% ($n=519$, 11% в группе контроля), угрожающие преждевременные роды, $n=53$, 6,5% ($n=74$, 1,6% в группе контроля), респираторные осложнения, $n=38$, 4,6% ($n=201$, 4,3% в группе контроля), синдром задержки роста плода, $n=33$, 4,0% ($n=346$, 7,4% в группе контроля), врожденные пороки развития/хромосомные аномалии у плода, $n=26$, 3,2% ($n=86$, 1,8% в группе контроля), нарушения маточно-плацентарно-плодовых кровотоков, $n=16$, 1,9% ($n=54$, 1,1% в группе контроля), поражение печени при беременности, $n=13$, 1,6% ($n=46$, 1 % в группе контроля), изосенсибилизация по ABO ($n=10$, 1,2%), тромбоцитопения ($n=10$, 1,2%). В единичных случаях встречались рвота беременных, $n=4$, 0,5% ($n=22$, 0,5 % в группе контроля), отслойка плаценты, $n=3$, 0,4% ($n=79$, 1,7 % в группе контроля), доброкачественные опухоли матки, $n=3$, 0,4% и антенатальная гибель плода ($n=1$, 0,1%).

Кроме возраста старше 30 лет ($n=622$, 75,8% по сравнению с $n=794$, 16,9% в группе контроля), у женщин, зачавших беременности при помощи ВРТ, социально-биологические факторы риска были представлены следующими состояниями: риск резус-конфликта ($n=69$, 8,4% против $n=380$, 8,1% в группе контроля), вредные привычки ($n=15$, 1,8% по сравнению с $n=157$, 3,3% в группе контроля), вредные факторы труда и быта ($n=8$, 0,9% против $n=56$, 1,2% в группе контроля).

Помимо экстрагенитальной патологии, представленной в табл. 5, у 72(8,8%) женщин встречались болезни крови и кроветворных органов ($n=39$, 0,8% в группе контроля), 61 (7,4%) женщина имела наследственные дефекты гемостаза ($n=56$, 1,2% в группе контроля), в 5,1% ($n=42$) случаев – болезни печени ($n=90$, 1,9% в группе контроля), и хронические специфические инфекции ($n=36$, 4,4%, против $n=253$, 5,4% в группе контроля), у 19 женщин была ВИЧ-инфекция (2,3%). Кроме того, 25 (3,0%) женщин перенесли болезни органов дыхания ($n=80$, 1,7% в группе контроля), болезни нервной системы и органов чувств ($n=10$, 1,2% по сравнению с $n=41$, 0,9% в группе контроля), заболевания опорно-двигательного аппарата ($n=8$, 0,1% против $n=34$, 0,7% в группе контроля).

С учетом высокой распространенности наследственных дефектов гемостаза у женщин, зачавших беременность при помощи ВРТ, оценка риска тромботических и геморрагических заболеваний была проведена в соответствие с разработанной нами схемой «Схема диагностики, лечения и профилактики тромботических и геморрагических заболеваний» (Приложение 1), которая была защищена патентом на промышленный образец.

При оценке исходов беременности на этапе родильного дома были выявлены следующие показатели здоровья детей, представленные в таблице 6.

Таблица 6 - Характеристика детей, зачатых при помощи ВРТ, по данным АС «РАМ», n = 836

Параметры	Данные, n, %
Доношенный ребёнок, n (%)	639 (76%)
Доношенный, одноплодная беременность, n (%)	486 (90%)
Доношенный, многоплодная беременность (двойня), n (%)	79 (56%)
Недоношенный ребёнок, n (%)	197 (24%)
Недоношенный, одноплодная беременность, n (%)	56 (10%)
Недоношенный, многоплодная беременность всего, n (%)	60 (41%)
Масса тела, г, $M \pm SD$	2953 $\pm$ 813
Масса тела при доношенной беременности, г, $M \pm SD$	3265 $\pm$ 578
Масса тела при недоношенной беременности, г, $M \pm SD$	1948 $\pm$ 622
более 3000/в т.ч. при многоплодной беременности	473/27
2500-3000/в т.ч. при многоплодной беременности	147/38
2000-2500/в т.ч. при многоплодной беременности	115/51
1500-2000/в т.ч. при многоплодной беременности	55/22
1000-1500/в т.ч. при многоплодной беременности	28/8
менее 1000/ в т.ч. при многоплодной беременности	22/5
Длина тела, см, $M \pm SD$	49 $\pm$ 5
Апгар на 1 мин/ 5 мин, баллы, $M \pm SD$	6,5 $\pm$ 1,2 /7,7 $\pm$ 1,1

0-3, n	32/ 12
4-6, n	309/ 93
7-10, n	495/ 731

Продолжение таблицы 6

Более двух третей (76%) детей, по данным табл. 6 родились в доношенном сроке, при этом каждый четвертый ребенок (24%) родился в преждевременном сроке гестации, что превышает наблюдаемую частоту преждевременных родов в популяции. Необходимо отметить, что при многоплодной беременности (двойня) почти каждый третий ребенок (28,4%) был доношенным. Масса тела не отличалась от средней в популяции, как при доношенной беременности (3265 ± 578 г.), так и при преждевременных родах (1948 ± 622 г.). Большинство детей не имели признаков асфиксии (59% на 1-й и 87% на 5-й мин. жизни). Средняя масса тела составила 2953 ± 813 г.

При анализе состояния здоровья детей при выписке из родильного дома выявлено, что 364 (43,5%) новорожденных имели диагнозы Z38.0 и Z37. В 141 (16,9%) случае дети перенесли синдром дыхательного расстройства у новорожденного (P22.0) и P22.1 - Транзиторное тахипноэ у новорожденного. Кроме того, 113 (13,5%) детей родились с тяжелой (P21.0, тяжелая асфиксия при рождении) и средней асфиксией (P21.1, средняя и умеренная асфиксия при рождении). Более половины детей – 439 (52,5%) имели диагноз класса P (Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде), 385 (46,1%) младенцев - диагноз класса Z (Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения) и 8 (0,9%) - диагноз класса Q (Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения), 4 (0,5%) - диагноз O (внутриутробная гибель). В структуре врожденных аномалии (пороки развития), деформации и хромосомных нарушениях были зафиксированы в единичных случаях такие диагнозы как Q21.0 (n= 2), Q24.9 (n= 2), Q36.9 (n= 1), Q66.4 (n= 1), Q79.0 (n= 2).

Таким образом, при индивидуальной выборке из баз медицинских организаций женщин и их детей, отмечен высокий процент доношенной (76%), в том числе многоплодной беременности (28,4%). Тем не менее, показатель многоплодия превышает общепопуляционный (21%), а каждый четвертый ребенок рождается в преждевременном сроке гестации (24%). Кроме того, отмечается высокий процент оперативного родоразрешения, зафиксированный более, чем у половины женщин (57,2%), что, вероятно, связано с имеющейся экстрагенитальной патологией у двух третей женщин (табл.3.2).

Далее нами была проанализирована сплошная информация о состоянии здоровья детей из ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», в которой из 14211, состоящих на учете, 730 младенцев были зачаты при помощи ВРТ (табл.7). Обращает на себя внимание то, что в отличие от предыдущей по индивидуальной выборке проанализированной базы две трети детей ($n = 548$, 75%) родились преждевременно, каждый четвертый ребенок в доношенном сроке гестации ($n = 182$, 25%).

Таблица 7 - Характеристика детей, зачатых при помощи ВРТ, по данным ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», $n = 730$

Масса тела при рождении, г	Количество детей	
	n	(%)
более 3000	168	23
2500-3000	145	19,9
2000-2500	193	26,4
1500-2000	102	14
1000-1500	76	10,4
менее 1000	46	6,3

При сравнении показателей детей ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» (табл. 7) с идентичными показателями АС «РАМ» (табл. 6) наблюдались достоверные различия относительно срока рождения ($p < 0,001$), массы тела более 3000 ($p < 0,001$), массы тела 1000-1500 ($p < 0,001$). В среднем срок гестации составил

$34 \pm 3,7$ нед., масса детей при рождении - 2238 ± 805 г., оценка по Апгар на 1 мин/ 5 мин $5,1 \pm 1,15$ / $6,5 \pm 1$ баллов.

Исходя из полученных результатов, выводы, сделанные на основе информации из отдельно взятых баз, не позволяют экстраполировать данные на всю популяцию детей, зачатых при помощи ВРТ. Имеющиеся информационные базы медицинских организаций требуют сопоставления полей в виде уникальных персональных записей, валидации полей, обработки пропущенных данных и выбросов.

Внедрение информационных систем, создание национальных регистров ВРТ, позволит провести достоверный анализ исходов применения методов репродуктивных технологий. Наличие информации о бесплодной паре в регистре с этапа процедуры ВРТ позволяет избежать систематическую ошибку при оценке течения, исходов беременности и здоровья детей, данные о которых отсутствуют в базах медицинских организаций. Создание модели прогнозирования исходов и здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ, требует внедрения информационной среды на уровне субъекта региона. Необходима разработка программного продукта для получения всеобъемлющей информации и использования в качестве поддержки принятия клинических решений при проведении, моделировании исходов и здоровья детей после ВРТ, что будет представлено в следующей главе.

3.2. Разработка программного продукта для объединения баз данных медицинских организаций и прогнозирование исходов беременностей и здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ

На первом этапе исследования был создан прототип приложения для ведения и поддержки единой базы клинических данных, функционал которого включает следующие действия: перенос данных из файлов Excel с созданием таблиц в СУБД MySQL, добавление информации из файлов Excel в имеющиеся СУБД с просмотром содержимого, возможностью выбора по правилам, задаваемым

пользователем, определения дублирования данных и проверку их корректности [119].

Прототип приложения позволил выделить из имеющейся совокупности данных сквозную информацию о женщинах, обратившихся в АО «ЦСМ» (база данных АО «Центр семейной медицины») для проведения ВРТ, течения беременности, родов (автоматизированная система «Региональный акушерский мониторинг» ГАУЗ СО «ОДКБ»), а также состояния здоровья детей в возрасте до трех лет (информационная система «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ГАУЗ СО «ОДКБ», база данных – электронная карта пациента ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум»).

С целью создания технологии моделирования исходов ВРТ с помощью корреляционного анализа, на примере женщин, которым было проведено ЭКО (n=338), и встречающимися у них болезнями мочеполовой системы, были установлены взаимосвязи между акушерско-гинекологическим анамнезом и состоянием здоровья детей (n = 305). Средний возраст женщин составил 34 (31-37) года.

Среди 338 женщин в анамнезе наиболее часто был диагностирован аденомиоз (n=38; 48%), на втором месте - миома матки (n=16; 20%), затем наружный генитальный эндометриоз (n=16; 20%), хронический аднексит (n=9; 11%) и синдром поликистозных яичников (n=1; 1%).

Пациентки, имеющие одно заболевание мочеполовой системы, составляли 55 человек (16,3%) от общего числа женщин, у 22 (6,5%) пациенток – два диагноза, у 3 женщин (0,9%) - три диагноза. При этом у женщин, имеющих два диагноза, наиболее частые сочетания были представлены следующими состояниями: «аденомиоз - миома матки» (n=9, 41%), «аденомиоз - наружный генитальный эндометриоз» (n=6, 27%), «хронический аднексит – аденомиоз» (n=4, 18%). У пациенток, имеющих три диагноза, в 100% случаев встречались одновременно «аденомиоз - наружный генитальный эндометриоз - миома матки».

Беременности в 95,9% (n=324) случаях завершились родами. Прерывание беременности (n=14; 4,1%) отмечалось у пациенток с диагнозами "аденомиоз", "миома матки" и их сочетанием.

В связи с этиологической значимостью трубно-перитонийного фактора в формировании бесплодия был проведен сравнительный анализ здоровья детей, рожденных после применения ЭКО, женщинами, имеющими болезни мочеполовой системы (n=64 детей) и без них (n=241 детей), до трехлетнего возраста (в младенческий период, в возрасте двух и трех лет).

Информация о детях, зачатых в результате ВРТ, в исследуемой группе представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Характеристика детей, зачатых при помощи ЭКО, на этапе родильного дома, n = 305

Параметры	Среднее значение, М	95% ДИ
Масса тела, г	2950,0	2865,7 – 3034,4
Масса тела при доношенной беременности, г	3417,4	3351,6 – 3483,2
Масса тела при недоношенной беременности, г	2324,4	2209,7, - 2439,0
Длина тела, см	49,4	48,8 – 49,9
Значения Апгар на 1 мин/ 5 мин, баллы: - 0-3 - 4-6 - 7-10 - неизвестно	6,5/7,5	6,4 - 6,6/7,6- 7,8
	2 (0,5%)	-
	39 (9,7%)	-
	359 (89,1%)	-
	3 (0,7%)	-

Основные показатели, влияющие на перинатальную смертность у детей, зачатых при помощи ВРТ (ЭКО), на этапе родильного дома составили: срок гестации - преждевременные роды в 22% случаев, масса тела ребенка 2950 (95% ДИ 2865,7 – 3034,4).

В периоде раннего возраста дети сравниваемых групп имели следующую структуру диагнозов по МКБ-10, представленную в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 - Диагнозы детей, рожденных женщинами без болезней мочеполовой системы (n=241), абс. значения

Возраст диагноза	Классы по МКБ-10																		
	A00-B99	C00-D48	D50-D89	E00-E90	F00-F99	G00-G99	H00-H59	H60-H95	I00-I99	J00-J99	K00-K93	L00-L99	M00-M99	N00-N99	P00-P96	Q00-Q99	R00-R99	S00-T98	всего
Диагноз с рождения до 1 года	33	16	37	16	0	183	90	14	1	251	87	54	11	28	72	41	8	14	956
Диагноз в 2 года	62	2	15	4	0	48	52	11	2	225	55	40	11	14	0	9	8	32	590
Диагноз в 3 года	27	0	5	3	0	11	13	6	1	84	11	9	4	3	0	6	1	13	197
Всего	122	18	57	23	0	242	155	31	4	560	153	103	26	45	72	56	17	59	1743

Таблица 10 - Диагнозы детей, рожденных женщинами с болезнями мочеполовой системы (n=64), абс. значения

Возраст диагноза	Классы по МКБ-10																		
	A00-B99	C00-D48	D50-D89	E00-E90	F00-F99f	G00-G99	H00-H59	H60-H95	I00-I99	J00-J99	K00-K93	L00-L99	M00-M99	N00-N99	P00-P96	Q00-Q99	R00-R99	S00-T98	всего
Диагноз с рождения до 1 года	9	7	9	5	0	60	23	3	0	48	27	10	5	7	19	8	5	4	249
Диагноз в 2 года	17	1	3	1	0	10	5	9	1	55	10	9	9	4	0	2	0	6	142
Диагноз в 3 года	20	0	3	1	2	3	8	7	1	56	7	8	6	3	0	1	1	3	130
Всего	46	8	15	7	2	73	36	19	2	159	44	27	20	14	19	11	6	13	521

Количество заболеваний имело распределение, отличное от нормального, в обеих группах (критерий Шапиро–Уилка) и составляло для выборки детей, чьи матери не имели заболеваний МПС, 7 (3–11), а у детей, матери которых имели патологию МПС – 8 (3–12). Различие средних было статистически незначимо согласно критерию Манна–Уитни ($p=0,113$).

При сравнении структуры заболеваний по рубрикам МКБ-10 (табл. 11) в группах детей, рожденных от матерей с патологией МПС, и детей от здоровых матерей, первая группа статистически значимо чаще имела такие диагнозы по МКБ-10, 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» (M21.4, $p=M21.4$, $p=0,001$, M24.5, $p=0,009$), «болезни мочеполовой системы» (N76.2), «дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода» (P22.0, $p=0,030$), «травмы» (S06.0, $p=0,009$).

Частота врожденных аномалий (пороки развития), деформаций и хромосомных нарушений в обеих группах не превышала общепопуляционный уровень [192]. В структуре врожденных аномалий детей сравниваемых групп были представлены такие диагнозы, как «врожденные аномалии системы кровообращения» (Q21.0, $n=2$, Q24.9, $n=2$), «расщелина губы и нёба» (Q36.9, $n=1$) и «врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы» (Q66.4, $n=1$, Q79.0, $n=2$).

Таблица 11 - Количество статистически значимых диагнозов в рубриках МКБ-10, выявленных в сравниваемых группах с рождения и до 3-х летнего возраста, абс. значения

Рубрика МКБ-10	Дети от матерей, имеющих патологию МВС (n = 64)	Дети от матерей, не имеющих патологию МВС(n= 241)	p
Коклюш неуточненный (A37.9)	4	0	0,0002
Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит (B00.2)	8	10	0,029
Герпетическая инфекция неуточненная (B00.9)	8	8	0,009
Инфекционный мононуклеоз неуточненный (B27.9)	3	1	0,013
Нарушения психологического развития (F80.1)	2	0	0,009
Вялая тетраплегия (G82.3)	4	3	0,031
Острый ларингофарингит (J06.0)	2	0	0,009
Пневмония неуточненная (J18.9)	5	4	0,019
Острый гингивит (K05.0)	4	1	0,002
Вальгусная деформация, не классифицированная в других рубриках (M21.0)	5	5	0,041
Варусная деформация, не классифицированная в других рубриках (M21.1)	3	0	0,001
Контрактура сустава (M24.5)	2	0	0,009
Острый вульвит (N76.2)	2	0	0,009
Синдром дыхательного расстройства у новорожденного (P22.0)	2	0	0,009
Сотрясение головного мозга (S06.0)	2	0	0,009

Затем был проведен корреляционный анализ с целью установления взаимосвязей между факторами гинекологического анамнеза, болезнями мочеполовой системы у женщин и здоровьем, рожденных ими детей.

В ходе корреляционного анализа была выявлена связь по пяти факторам между заболеваниями женщин и исходами ВРТ (табл.12).

Таблица 12 - Значения коэффициента корреляции Мэтьюса для статистически значимых корреляций ($p < 0,05$) заболеваний 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 ($p=0,033$)	-

Однако при определении силы корреляций между этими заболеваниями во всех случаях были выявлены очень слабые связи. Таким образом, несмотря на наличие бесплодия, которое стало причиной применения ВРТ, при использовании статистического инструмента оказалось, что болезни МПС оказывают очень слабое влияние на исходы ВРТ. Так, при наличии в анамнезе хронического аднексита, миомы матки прослеживалась слабая корреляция с проведением экстренного кесарева сечения у этих женщин (коэффициент Мэтьюса 0,135 и 0,130 соответственно). На возможность самостоятельных родов в слабой степени влияют присутствующие в анамнезе женщин миома матки и аденомиоз (коэффициент Мэтьюса -0,121 и -0,140 соответственно). Развитие у ребенка внутриутробной гипоксии (МКБ P20.1, P20.0, P20.9) слабо связано с наружным генитальным

эндометриозом у матери (коэффициент Мэтьюса 0,172). Для пациенток, чья беременность была получена с помощью ЭКО, связь между остальными характеристиками и исходами не была обнаружена.

Резюме

Несмотря на единую информационную систему на уровне субъекта региона в настоящее время в Свердловской области отсутствует сплошной мониторинг за женщинами, у которых беременность наступила при помощи репродуктивных технологий, и рожденных ими детей. Данный факт не позволяет обеспечить автоматическое получение всей исчерпывающей информации об исходах беременностей, наступивших при помощи ВРТ, как за счет средств ОМС, так и за личные средства граждан. Несомненно, сведения о результатах применения ВРТ значимы как в целом для государства, так и для отдельного региона, что обусловлено социально-экономической значимостью проблемы. Разработанная нами методология исследования, проведенный научный поиск и созданный программный продукт впервые на территории РФ позволил провести интеграцию нескольких информационных систем на уровне отдельного региона.

Проведенный анализ информационных систем медицинских организаций подтвердил высокую распространенность отягощающих факторов у женщин, воспользовавшихся ВРТ. Женщины, прибегнувшие к применению ВРТ, относятся к высокой группе риска, имея неблагоприятные социально-биологические факторы ($n=692$; 84,3%, $p<0,001$), экстрагенитальную патологию ($n=606$; 73,8%, $p<0,001$), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез ($n=485$, 59,1%, $p<0,001$), в то время как осложнения беременности встречаются с той же частотой, что и при спонтанном зачатии ($p=0,36$). Полученные данные из разных информационных систем демонстрируют повышение частоты многоплодных беременностей родов (21%) по сравнению с популяционным уровнем (1,6%). Однако благодаря ВРТ дискордантные семейные пары с ВИЧ-инфекцией могут иметь здорового ребенка, что было продемонстрировано в нашем исследовании в 2,3% случаев.

Попытка интеграции персональных данных из отдельно взятого центра репродуктивных технологий, с помощью разработанного нами инструментария,

позволила получить благоприятные, относительно ранее опубликованных в мета-анализах, данные. Так 79% беременностей являлись одноплодными, а 76% были родоразрешены в доношенном сроке. При этом при выписке из родильного дома около половины детей являлись здоровыми (43,5%), а частота врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений составляла 0,9%, что существенно меньше, чем заявленная EUROCAT [198].

К сожалению, положительные результаты не удалось подтвердить при анализе сплошной выборки детей, входящих в ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» - две трети детей (75%) были недоношенными, а также статистически значимо имели меньший срок гестации ($p < 0,001$) и массу тела при рождении ($p < 0,001$). Полученные данные требуют принятия организационных решений и модернизации имеющейся АС «РАМ» либо характеризуют уровень подготовки специалистов и качество процедур ВРТ, что по данным исследований [236] оказывает влияние на исходы беременности в результате ВРТ. Исходы беременностей в части состояния здоровья детей могут быть критерием при распределении объемов медицинской помощи между медицинскими организациями, оказывающими специализированную медицинскую помощь в различных условиях по акушерству и гинекологии (использованию вспомогательных репродуктивных технологий).

Последующее наблюдение на амбулаторно-поликлиническом участке продемонстрировало повышение заболеваемости младенцев, рожденных женщинами с патологией МВС, на первом месте среди которой были отмечены болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, что требует пристального внимания при динамическом наблюдении данной когорты.

Тем не менее, анализ в подгруппе женщин, имеющих такой отягощающий фактор как болезни мочеполовой системы, не выявил корреляционных связей, оказывающих значимое влияние на исходы беременностей и здоровье рожденных ими детей. Оценка влияния остальных факторов риска на исходы ВРТ и составление прогностических моделей необходимо и будет проведено в последующих главах настоящей работы.

Реализации федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе «ЕГИСЗ» будет способствовать разработка и внедрение информационных систем, создание на основе региональных - национальных регистров ВРТ, что позволит провести достоверный анализ исходов применения методов репродукции. Наличие информации о бесплодной паре в регистре с этапа процедуры ВРТ поможет избежать систематических ошибок при оценке течения, исходов беременности и здоровья детей, данные о которых отсутствуют в базах медицинских организаций. Примером управленческих решений на уровне субъекта РФ может являться введение информации в АС «РАМ» медицинскими организациями, осуществляющими ВРТ, для регистрации пациентов, ведения беременности и сквозной аналитики.

Проведенное на первом этапе исследования интегрирование информации на уровне субъекта РФ - Свердловской области позволило разработать программный продукт, который может быть использован в качестве поддержки принятия клинических решений при прогнозировании, моделировании исходов и здоровья детей после ВРТ, разработки персонализированных программ лечения и реабилитации, что будет предложено в последующих главах.

Глава 4. НОВЫЕ ДАННЫЕ О СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ ПРИ ПОМОЩИ ВРТ, ПО СВЕДЕНИЯМ МЕДИЦИНСКИХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ

4.1. Оценка распространенности грудного вскармливания и детских молочных смесей в родовспомогательных учреждениях медицинских организаций

На четвертом этапе исследования была проведена ретро- и проспективная оценка состояния здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ, по данным МИС, первичной медицинской документации, а также на приеме в ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум», АО «Центр семейной медицины».

Учитывая существующие работы по особенностям грудного вскармливания у детей, зачатых при помощи ВРТ [146, 169, 170, 200], нами было проанализировано вскармливание младенцев в родовспомогательных учреждениях медицинских организаций. С этой целью было проведено анкетирование матерей (n=378) детей, зачатых при помощи ВРТ [27]. Респондентам задавали 11 вопросов из анкеты, разработанной для данного исследования.

Опрос показал частое, в целом по выборке – у 77,2 % детей, использование заменителей грудного молока в родовспомогательных учреждениях (табл. 13). На этапе родовспомогательного учреждения в первые сутки жизни докорм был назначен 64% детей. При этом каждая третья женщина не была уведомлена о факте применения детских молочных смесей. Опрашиваемые женщины проинформировали о том, что назначение смесей продолжалось и после выписки из родильного отделения (после 5-7 сут). При этом самостоятельно применили докорм 18,8% женщин. Детские молочные смеси часто назначались детям два и более раз в сутки, при этом лишь в каждом третьем случае врач объяснял причину рекомендации докорма.

Таблица 13 - Результаты анкетирования по использованию детских молочных смесей в родовспомогательных учреждениях медицинских организаций, n = 378, абс. значения, %

Вопросы анкеты	Количество детей, (%)
Получал ли ваш ребенок детскую молочную смесь в роддоме? (ответ «да»)	292 (77,2)
Согласовывали ли с Вами первый докорм смесью? (ответ «да»)	204 (69,9)
На какой день после рождения ребенок начинал получать смесь? - 1 сут - 2-3 сут - ≥ 4 сут	187 (64,0) 76 (26) 29 (9,9)
Сколько кормлений смесью получал ребенок каждый день на этапе родильного дома? - 1-2 - ≥ 2 - затруднились ответить	35 (11,9) 257 (88,0)
Кто принимал решение о назначении смеси? - врач - медицинская сестра - самостоятельно - не ответили	216 (73,9) 55 (18,8) 21 (7,2)
Объяснял ли врач необходимость назначения смеси? - да - нет - не ответили	196 (67,1) 96 (32,8)
Планируете ли продолжать докармливать этой смесью после выписки? - да - нет - затруднились ответить	116 (39,7) 84 (28,8) 92 (31,5)
Согласитесь ли сменить смесь по рекомендации участкового педиатра? - да - нет - затруднились ответить	99 (33,9) 86 (29,5) 107 (36,6)
Получали ли Вы смесь в качестве «подарка» при выписке? (ответ «да»)	97 (25,7)

На вопрос о планировании продолжения докорма смесью после выписки 39,7 % матерей ответили положительно. Следует отметить, что мнению участкового педиатра безоговорочно доверяют менее 40% респондентов.

Нашла свое подтверждение практика выдачи смесей в качестве «подарка» при выписке: по данным проведенного анкетирования при выписке из родильного дома каждая четвертая женщина (n=97, 25,7%) получила смесь в количестве от 1 до 22 банок, различных наименований. Необходимо отметить, что, по данным научных исследований, даже однократное применение смеси, независимо от объема, приводит к увеличению риска развития аллергии и снижает вероятность грудного вскармливания в дальнейшем. Потенциально по результатам проведенного анкетирования 77,2% детей могли находиться на искусственном вскармливании в течение первого года жизни, что противоречит целевым индикаторам распоряжению правительства Российской Федерации «Основы государственной политики в области здорового питания на период до 2020 года» (повышение распространенности грудного вскармливания до 40-50% детей до 3-х месяцев).

4.2. Сравнительное исследование случай-контроль детей, зачатых при помощи ВРТ, в раннем возрасте

Следующим этапом для оценки здоровья детей, зачатых при использовании репродуктивных методик (n=896), была подобрана группа сравнения, зачатых естественным путем (n=896), по таким критериям как возраст ребенка, гестационный возраст, масса тела/длина при рождении, пол [76]. В таблице 14 представлены диагнозы детей, зачатых при помощи ВРТ, по классам МКБ-10 при выписке из родильного дома и до 3-х летнего возраста.

Таблица 14 - Диагнозы детей, зачатых при помощи ВРТ, по данным ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» (n = 896), абс. значения

Возраст/количество диагнозов, n=896	Классы по МКБ-10																	
	A00-B99	C00-D48	D50-D89	E00-E90	G00-G99	H00-H59	H60-H95	I00-I99	J00-J99	K00-K93	L00-L99	M00-M99	N00-N99	P00-P96	Q00-Q99	R00-R99	Z00-Z99	всего
диагноз при выписке	8	16	22	21	63	186	1	7	4	662	3	0	19	3059	324	5	50	4450
диагноз при первой явке	35	36	390	158	745	190	5	6	21	392	51	2	51	198	422	77	220	2999
диагноз в 6 мес.	15	31	227	101	433	113	4	0	27	135	47	6	38	50	178	10	18	1433
диагноз в 1 год	3	16	80	65	238	65	1	3	26	41	28	10	18	13	77	7	20	711
диагноз в 1 год 6 мес	2	4	40	35	101	30	0	1	14	26	12	16	8	3	31	3	9	335
диагноз в 2 года	0	2	23	15	64	19	2	1	10	9	7	14	6	1	20	0	8	201
диагноз в 2 года 6 мес	1	2	11	7	47	9	2	0	7	7	8	12	6	1	14	0	5	139
диагноз в 3 года	0	3	10	7	41	13	2	1	7	4	6	16	4	0	9	1	6	130
всего	64	110	803	409	1732	625	17	19	116	1276	162	76	150	3325	1075	103	336	10398

В таблице 15 продемонстрированы диагнозы детей контрольной группы, зачатых спонтанно, согласно классам МКБ-10 при выписке из родильного дома и до 3-х летнего возраста.

Таблица 15 - Диагнозы детей, зачатых естественным путем, по данным ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», (n = 896), абс. значения

Возраст/количество диагнозов, n=896	Классы по МКБ-10																			
	A00-B99	C00-D48	D50-D89	E00-E90	F00-F99	G00-G99	H00-H59	H60-H95	I00-I99	J00-J99	K00-K93	L00-L99	M00-M99	N00-N99	P00-P96	Q00-Q99	R00-R99	S00-T98	Z00-Z99	всего
диагноз при выписке	7	14	33	30	0	59	181	1	12	6	44	4	1	25	310 0	399	16	3	86	402 1
диагноз при первой явке	18	40	392	201	0	714	175	4	11	29	385	62	2	31	166	397	89	0	67	278 3
диагноз в 6 мес.	9	32	246	116	0	436	107	11	9	22	107	38	7	34	40	190	12	1	40	145 7
диагноз в 1 год	6	14	86	62	3	252	61	6	4	11	40	22	4	14	11	96	12	0	37	741
диагноз в 1 год 6 мес	4	6	35	32	2	129	25	3	1	10	10	6	13	6	14	34	9	0	24	363
диагноз в 2 года	1	2	18	17	3	77	13	1	2	13	2	4	8	6	1	10	7	0	12	197
диагноз в 2 года 6 мес	0	1	5	8	2	36	10	1	2	5	2	1	4	2	1	7	2	0	2	91
диагноз в 3 года	1	1	7	11	2	32	11	2	2	8	3	0	4	2	0	5	2	0	2	94
всего	46	110	822	477	12	173 5	583	29	43	104	593	137	43	120	333 3	113 8	149	4	270	974 7

У детей, зачатых при использовании ВРТ, от рождения до трехлетнего возраста отсутствовали, в отличие от детей, зачатых спонтанно, классы заболеваний МКБ-10 F, S и T.

При выписке из родильного дома, отделений второго этапа выхаживания у обеих групп новорожденных с одинаковой частотой преобладали диагнозы класса Р (отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде), на втором месте у детей основной группы достоверно чаще регистрировались болезни органов пищеварения ($p < 0,001$), третье место у сравниваемых групп в равной степени занимали врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения.

Начиная с одного месяца и до трехлетнего возраста, у детей сравниваемых групп в структуре заболеваний приоритетные позиции занимали болезни нервной системы, класс МКБ-10 G 00-G99.

Дети анализируемых групп в возрасте с одного до трех месяцев имели одинаковую структуру диагнозов, встречающихся с равной частотой. Так, на первом месте находились болезни нервной системы, на втором - врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, третье место было присвоено болезням органов пищеварения.

В возрасте 6 мес. между группами также не было найдено различий в структуре и частоте диагнозов, тем не менее, после болезней нервной системы, врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, заняв третье место, уступили второе место болезням крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм.

Те же классы МКБ-10 наблюдались и в возрасте одного года, с преобладанием болезней нервной системы, однако, второе и третье место имели отличия: дети основной группы на втором месте, а дети контрольной группы на третьем - перенесли болезни крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм. В то время как врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения поднялись на второе место в группе контроля и остались на прежнем (третьем) месте у основной группы детей.

С полутора до двух лет включительно, сравниваемые группы имели на лидирующих позициях болезни нервной системы и болезни крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм. В отличие от первого года жизни необходимо отметить в этом возрасте расширение спектра патологии у детей основной группы за счет регистрации болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ, при этом класс МКБ-10 Q в возрасте двух лет, как и в один год, занимал прежнее место. В структуре заболеваний у детей, рожденных в семьях, не имеющих репродуктивных проблем, в возрасте полутора лет, наоборот, врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения занимали третью ступень, а в возрасте двух и двух с половиной лет в данном рейтинге место принадлежало заболеваниям класса E.

Вторую ранговую позицию в возрасте двух с половиной лет у основной группы детей занимал класс МКБ-10 Q, в то время как у детей контрольной группы были выявлены болезни глаза и его придаточного аппарата. Изменения в структуре диагнозов детей основной группы в возрасте двух с половиной и трех лет произошло за счет регистрации у них, после врожденных аномалий (пороки развития), деформаций и хромосомных нарушений, болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Болезни глаза и его придаточного аппарата сохраняли свою ступень в трехлетнем возрасте у детей, зачатых спонтанным путем, разделив ее с болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ. Дети из семей без проблем репродукции в возрасте трех лет имели болезни органов дыхания, занимающие в рейтинге третье место, при этом класс МКБ-10 E вновь на третьем месте, как и в возрасте полутора лет, был диагностирован у детей, зачатых при использовании репродуктивных методик.

С использованием Z-критерия для доли, были выявлены достоверные отличия по преобладанию диагнозов в сравниваемых группах (таблица 16, $p < 0,05$).

Таблица 16 - Статистически значимые диагнозы, выявленные в сравниваемых группах, абс. значения

Класс МКБ-10	Количество диагнозов основной группы (n = 896)	Количество диагнозов контрольной группы (n = 896)	p
Цитомегаловирусная болезнь неуточненная (В 25.9)	15	2	0,0017
Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток (D72.8)	31	14	0,0125
Несемейная гипогаммаглобулинемия (D80.1)	9	1	0,0120
Другие болезни вилочковой железы (E32.8)	20	4	0,0012
Легкая белково-энергетическая недостаточность (E44.1)	63	38	0,0147
Спастический церебральный паралич, диплегия (G80.1)	14	5	0,0413
Энцефалопатия неуточненная (G93.4)	1453	1343	0,0396
Другая пролиферативная ретинопатия (H35.2)	37	19	0,0180
Гиперметропия (H 52.0)	57	25	0,0005
Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита (К 21.9)	95	50	0,0002
Другие атопические дерматиты	24	11	0,0304
Плоская стопа (приобретенная)(М 21.4)	23	7	0,0038
Расстройство мочевыводящей системы неуточненное (N39.9)	24	11	0,0304
Поражение плода и новорожденного, обусловленные многоплодной беременностью (Р 01.5)	25	4	0,0001
Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением (Р 59.0)	141	103	0,0180
Проблемы вскармливания новорожденного (Р92)	3	1	0,0205

Несмотря на отсутствие достоверных различий по классам МКБ-10 при сравнении рубрик среди выявленной статистически значимой патологии у детей основной группы на первом месте доминировала «Энцефалопатия неуточненная» (G93.4) ($p=0,0396$), которая затем трансформировалась достоверно чаще в тяжелые

двигательные нарушения в виде спастического паралича. На втором месте по распространенности у детей, зачатых при помощи ВРТ, зарегистрирована «Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением ($p=0,0180$). Третье место достоверно чаще занимал гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита ($p=0,0002$).

При расчете относительного риска развития заболеваний в зависимости от факта зачатия было отмечено 22 состояния, представленных на рисунке 3, риск которых выше у детей, зачатых с помощью репродуктивных технологий и 21 состояние, которое реже встречалось у этой группы детей, по сравнению со спонтанно зачатыми. Тем временем, при оценке шансов заболеваний отдельно по группам доношенных и недоношенных детей количество заболеваний у детей, зачатых при помощи ВРТ достигло 24-х состояний (два заболевания имели повышение шансов в группе ВРТ детей независимо от срока гестации, одно заболевание – изолированно у недоношенных младенцев).

Большинство заболеваний в основной группе, были ассоциированы с недоношенностью (18 заболеваний). Шанс развития только двух состояний - Р 70.0 синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом и D 72.8 другие уточненные нарушения белых кровяных клеток был выше в 3,6 (95%ДИ 1,5- 8,5) и в 8,3 раза (95%ДИ 1,0 - 66,9) соответственно за счет группы доношенных детей. 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 врожденной деформацией стопы неуточненная (ОШ 7,61; 95%ДИ 1,74-33,38) и Q65.0 врожденным вывихом бедра односторонним Q65.0 (ОШ 6,58; 95% ДИ 1,48-29,25).

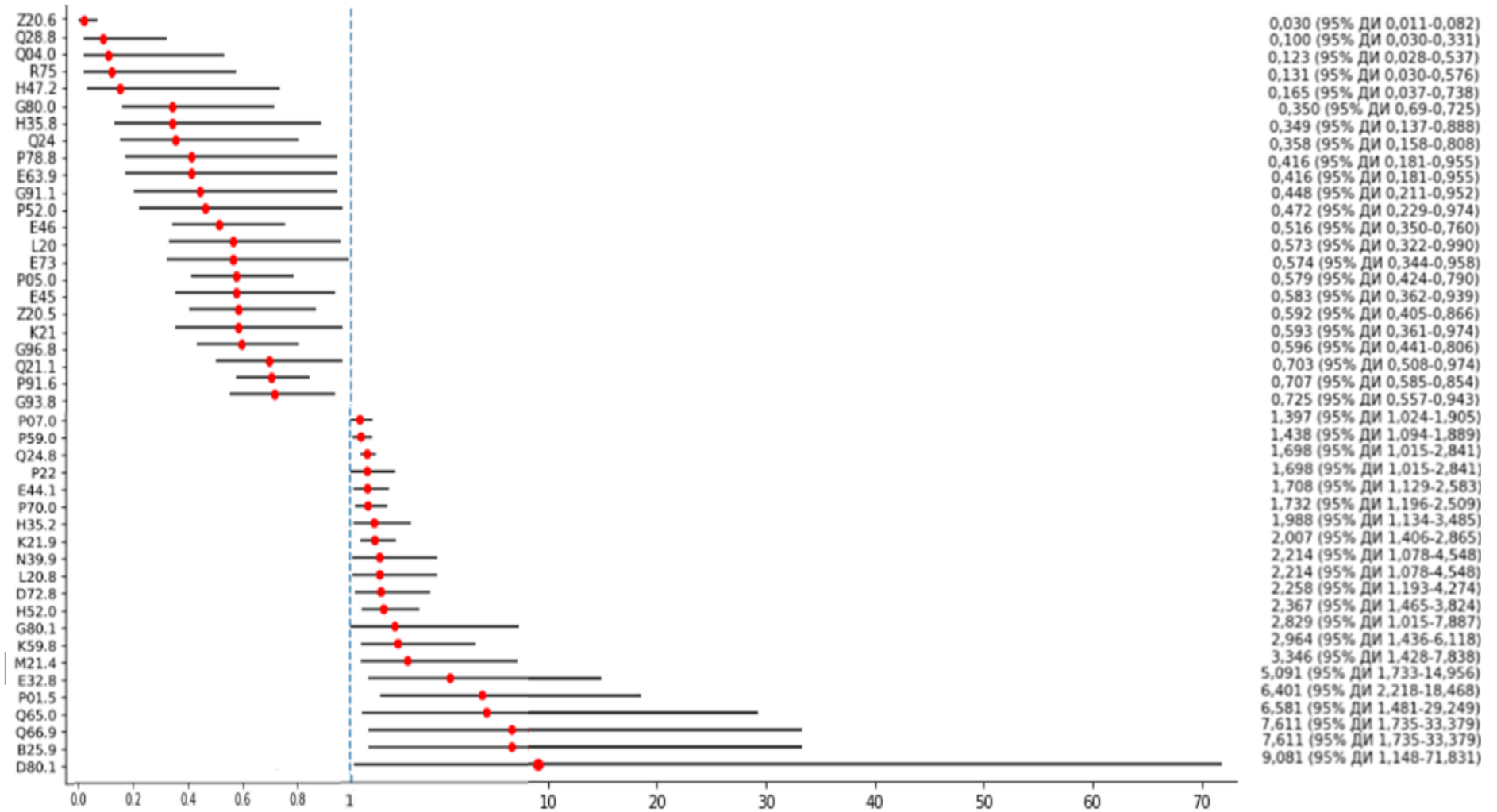


Рисунок 3 – Отношение шансов развития заболеваний у детей, в зависимости от способа зачатия, ОШ (95% ДИ)

Необходимо отметить, что найденное нами повышение шансов развития ДЦП G80.1 в 2,8 (95% ДИ 1,01- 7,89) раза соответствуют ранее опубликованным данным [164, 286]. При этом шансы развития спастической диплегии G80.1 были выше за счет группы недоношенных детей, в то время как шансы G80.0 спастического тетрапареза, наоборот, были ниже в 0,35 раз (95%ДИ 0,17-0,72), чем в группе спонтанно зачатых младенцев.

При анализе заболеваний в зависимости от степени доношенности структура диагнозов была представлена заболеваниями, представленными на рисунке 4.

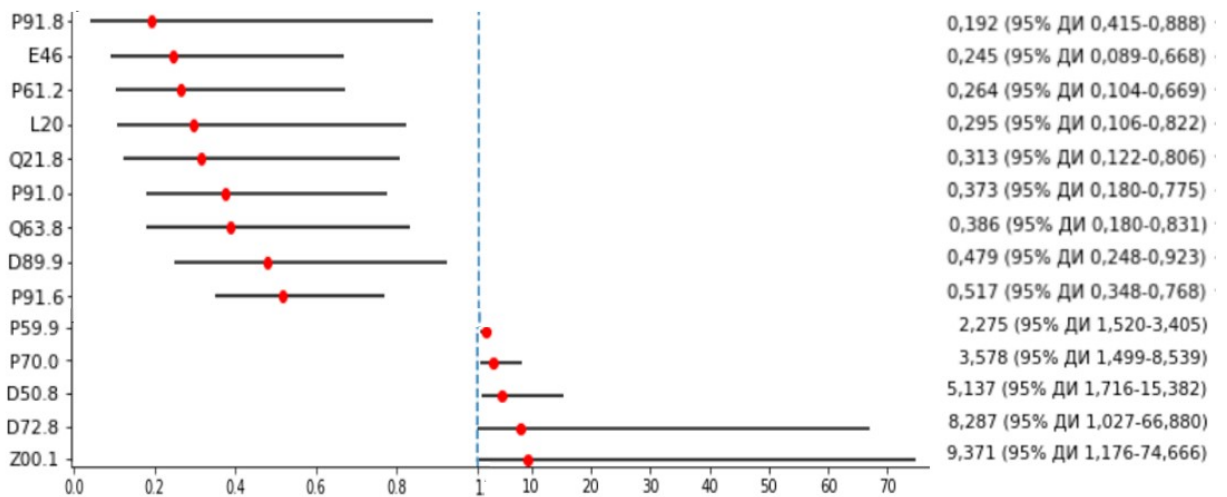


Рисунок 4 – Отношение шансов наличия заболеваний у доношенных детей, зачатых при помощи ВРТ, ОШ (95% ДИ)

Так доношенные дети, рожденные в семьях с бесплодием, имели четыре заболевания, риск развития которых повышался при зачатии с помощью ВРТ. При этом данные настоящего исследования на большей выборке пациентов подтверждают ранее полученные нами сведения [90], о преобладании транзиторных иммунодефицитных состояний (D 72.8), анемии (D 50.8) и неонатальной желтухи (P 59.9) в младенческий период и в период раннего возраста и, в связи с этим, наличие медицинских противопоказаний к вакцинопрофилактике. Прием беременной женщиной синтетических и натуральных прогестеронов, возможно, оказывает влияние на гранулоцитарный росток плода, что приводит к развитию транзиторных иммунодефицитных состояний. Кроме ранее выявленных

отклонений у доношенных детей, зачатых при помощи ВРТ, было отмечено более, чем в 3,5 раза повышение риска развития P70.0 синдрома новорожденного от матери с гестационным диабетом.

Необходимо отметить снижение шансов развития у детей основной группы, рожденных от срочных родов, по сравнению с детьми контрольной группы таких отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде как гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных (P91.6 ОШ 0,517; 95% ДИ 1,716-15,382), ишемия мозга (P91.0 ОШ 0,373; 95% ДИ 0,180-0,775), а также другие уточненные нарушения со стороны мозга у новорожденного (P91.8 ОШ 0,192; 95% ДИ 0,415-0,888). Кроме того, доношенные дети, зачатые при помощи репродуктивных методик, имели ниже шансы развития врожденных аномалий почек (Q63.8 ОШ 0,386; 95%ДИ 0,180 – 0,831) и сердечной перегородки (Q21.8 ОШ 0,313; 95%ДИ 0,122-0,806), нарушений питания, а именно неуточненной белково-энергетической недостаточности (E46.0 ОШ 0,245; 95%ДИ 0,089-0,668).

Анализ отношения шансов развития патологии у недоношенных детей продемонстрировал (рис.5) наибольший риск развития Q66.9 - врожденной деформации стопы неуточненной (ОШ 14,27; 95%ДИ 1,87 - 108,81), и более чем девятикратное увеличение шанса D80.1- несемейной гипогаммаглобулинемии (ОШ 9,11; 95% ДИ 1,15-72,07).

Недоношенные дети, зачатые с помощью ВРТ, имели в 2,84 раза выше риск формирования таких инвалидизирующих заболеваний как G80.1 спастический церебральный паралич, диплегия (95%ДИ 1,02-7,92), и в 2 раза H35.2 другая пролиферативная ретинопатия (95% ДИ 1,14-3,52). В то время как шанс развития G80.0 спастического церебрального паралича в виде квадриплегии наоборот был в 0,38 раза ниже (95%ДИ 0,176-0,834), чем у детей, зачатых спонтанно и рожденных преждевременно.

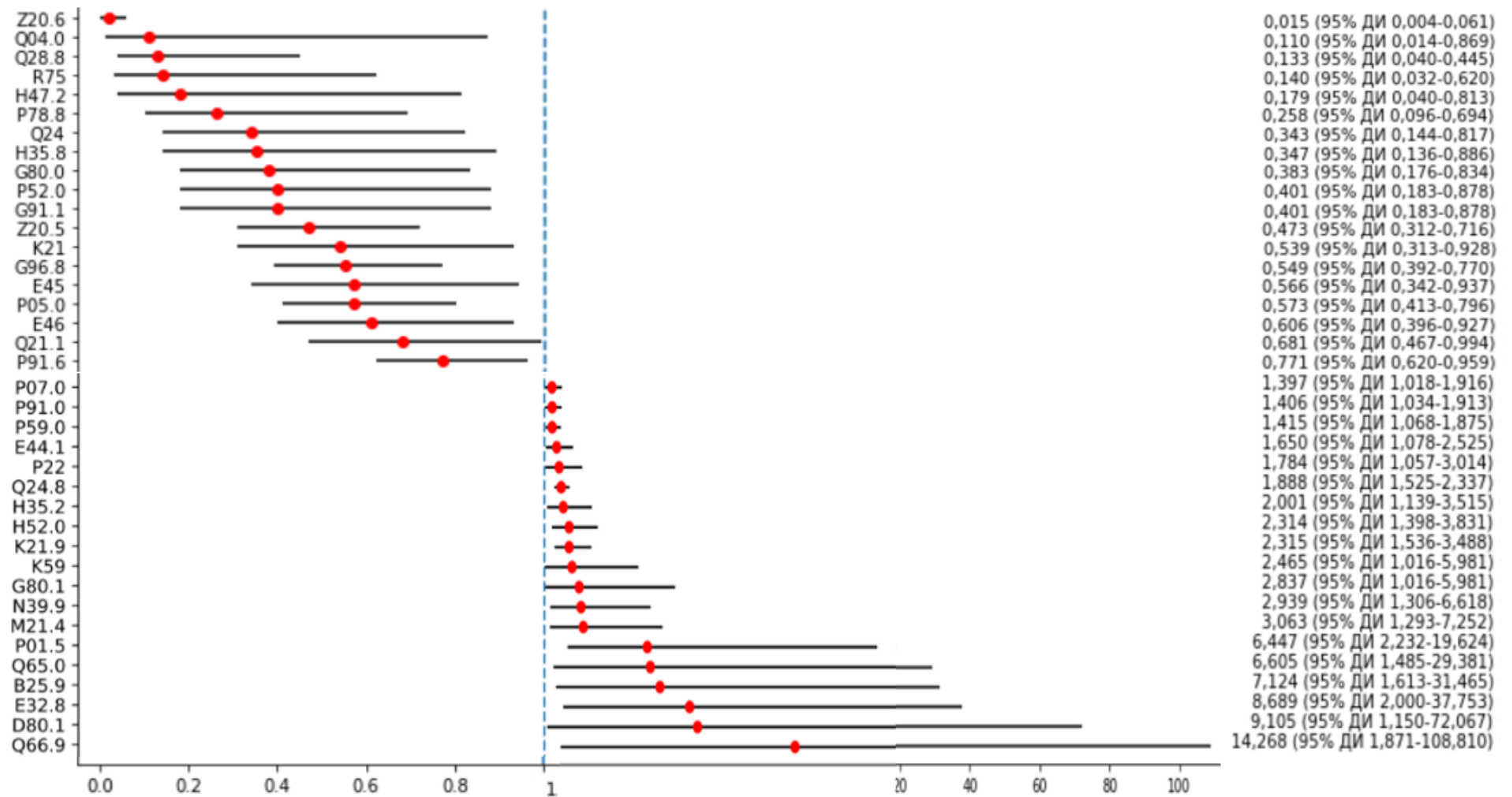


Рисунок 5 – Отношение шансов развития заболеваний у недоношенных детей, зачатых при помощи ВРТ, ОШ (95%ДИ)

В неонатальном периоде у недоношенных, рожденных в семьях с бесплодием, был выше в 6,45 раз риск P 01.5 поражений плода и новорожденного, обусловленных многоплодной беременностью (95% ДИ 2,23-18,62), в 1,78 раз P22.0 синдрома дыхательных расстройств у новорожденного (95%ДИ 1,06-3,01), в 1,41 раз P59.0 неонатальной желтухи, связанной с преждевременным родоразрешением (95%ДИ 1,07-1,88), в 1,41 раз P91.0 –ишемии мозга (95%ДИ 1,03-1,91) и в 1,4 раза рождения с P07.0 крайне малой массой тела (95%ДИ 1,02-1,92). Риск развития нарушений питания E44.1 в 1,65 раз чаще (95%ДИ 1,08-2,52) был диагностирован у недоношенных детей, зачатых при применении ВРТ.

Таким образом, несмотря на то, что при выписке из родильного дома 43,5% (n=364) новорожденных, зачатых при помощи ВРТ, имели диагнозы Z38.0 и Z37, 52,5% (n= 439) - диагноз класса Р (Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде), 0,9% (n= 8) - диагноз класса Q (Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения) при катamnестическом наблюдении наблюдается достоверное повышение заболеваемости в раннем возрасте этой группы детей. Такие заболевания, как спастический церебральный паралич, диплегия (G80.1) и пролиферативная ретинопатия (H35.2), занимающие лидирующие позиции при присвоении первичной инвалидности, достоверно чаще наблюдались у детей основной группы (p=0,0413 и p = 0,0180 по сравнению с группой контроля соответственно).

Кроме того, было выявлено повышение шансов развития этих заболеваний в группе недоношенных (G80.1 (ОШ 2,84; 95%ДИ 1,02-7,92) и H35.2 (ОШ 2; 95% ДИ 1,14-3,52)), что требует разработки превентивных мер ранней помощи у этой категории младенцев. В возрасте от одного до трех месяцев у детей основной группы достоверно чаще регистрировались болезни органов пищеварения (p<0,001). Наличие белково-энергетической недостаточности (E44.1), проблем вскармливания новорожденного (P92), а также гастроэзофагального рефлюкса без эзофагита (K 21.9) были 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 по сравнению с

группой контроля соответственно). Все это диктует необходимость внедрения индивидуального подхода к нутритивному вмешательству младенцев, зачатых при помощи ВРТ, что будет представлено в отдельных главах настоящего исследования.

4.3. Некоторые показатели соматического и нейрокогнитивного развития доношенных детей, зачатых при помощи ВРТ

Во избежание влияния факторов риска на здоровье детей, зачатых при помощи ВРТ, в соответствии с критериями включения, представленными в разделе «Материалы и методы», была подобрана основная и контрольная группы.

Показатели основной группы детей, зачатых при помощи ВРТ, (n=10) отображены в таблице 17.

Таблица 17 - Оценка анамнеза детей основной группы, зачатых при помощи ВРТ, n=10

Параметры	Показатели
Срок гестации (Me [Q1-Q3])	39 [38-39]
Масса тела (M $\pm$ SD)	3234 $\pm$ 250
Длина тела (M $\pm$ SD)	51,7 $\pm$ 1,16
Оценка по шкале Апгар на 1 мин. (Me [Q1-Q3])	8 [8-8]
Оценка по шкале Апгар на 5 мин. (Me [Q1-Q3])	9 [9-9]

У детей сравниваемых групп был оценен соматический статус и нервно-психическое развитие по шкале Bayley-III в возрасте 3-х и 12 мес. жизни.

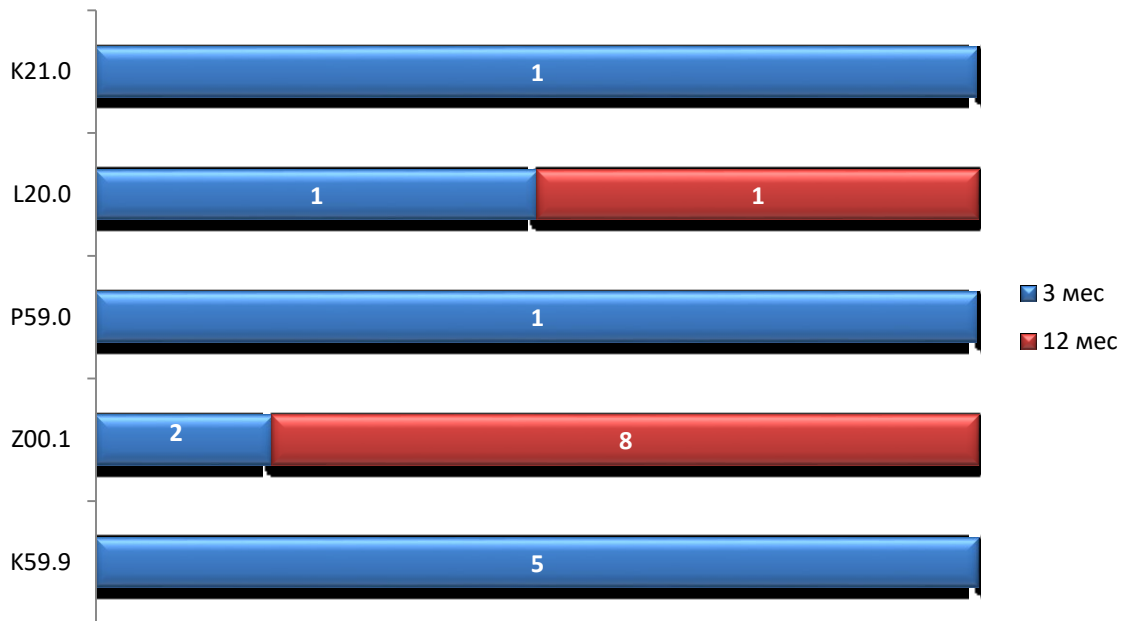


Рисунок 6 –Диагнозы детей основной группы в возрасте трех и двенадцати месяцев, абс. количество

Дети основной группы в три месяца наиболее часто (50%) демонстрировали функциональные нарушения кишечника неуточненные (МКБ-10 K59.9) (рис.6). К возрасту 12 месяцев только один ребенок имел проявления атопического дерматита (МКБ-10 L20.0), в то время как остальные дети были здоровы.

После оценки соматического статуса нами впервые на территории РФ была проведена оценка нервно-психического развития детей, зачатых с помощью ВРТ, в младенческий период, используя «Шкалы психомоторного развития детей и младенцев от одного до 42 месяцев Bayley III».

При исследовании показателей Бейли, включающих в себя оценку когнитивной шкалы, субтестов рецептивной и экспрессивной коммуникации, суммарной речевой шкалы, субтестов мелкой и крупной моторики, суммарной моторной шкалы с определением сырых, шкальных и общих баллов, были выявлены значения, представленные в таблице 18.

Все оцениваемые показатели по шкале Bayley III как в основной, так и в контрольной группах, находились в интервале средних нормальных значений (общие баллы).

Таблица 18 - Значения показателей по шкалам Бейли –III в обследуемых группах, максимальный размах, Me [Q1-Q3]

Показатели шкалы	Оценка в возрасте 3-х мес., баллы		Оценка в возрасте 12-ти мес., баллы	
	основная (n=10)	контрольная (n=15)	основная (n=9)	контрольная (n=81)
Когнитивная шкала (сырые баллы)	9-15 11 [9-12]	11-21 17 [14-19]	42-55 46 [45-46]	35-56 48 [45-50]
Когнитивная шкала (шкальные баллы)	8-12 10 [9-11]	9-15 12 [11-13]	8-14 10 [9-10,5]	8-18 12 [10-13]
Когнитивная шкала (общие баллы)	90-110 100 [95-105]	20-125 110 [100-115]	90-120 100 [95-102,5]	90-140 110 [100-115]
Рецептивная коммуникация (сырые баллы)	5-6 6 [5-6]	5-8 7 [7-7]	14-24 20 [14,5-20,5]	7-26 16 [15-19]
Рецептивная коммуникация (шкальные баллы)	7-11 8 [8-10]	7-12 10 [9-11]	8-16 11 [8-12]	2-18 11 [9-12]
Экспрессивная коммуникация (сырые баллы)	3-7 5 [5-6]	5-10 6 [6-6]	14-21 15 [14-15]	11-23 16 [14,5-17]
Экспрессивная коммуникация (шкальные баллы)	8-13 10 [9-11]	8-15 11 [10-11]	7-12 8 [7-8,5]	6-15 9 [9-10]
Речевая шкала (общие баллы)	86-112 97 [94-97]	91-118 103 [97-106]	89-121 100 [91-101,5]	23-203 100 [94-106]
Мелкая моторика (сырые баллы)	5-9 6,5 [6-8]	5-12 10 [9 – 11]	29-35 32 [30 -32,5]	24-39 33 [30,5 -34]
Мелкая моторика (шкальные баллы)	8-11 10,5 [7 – 7]	8-13 11 [10 -11]	9-12 11 [9,5 -11]	7-18 13 [10,5 – 14]
Крупная моторика (сырые баллы)	4-14 9,5 [8 -13]	10-20 15 [13 -16]	41-55 49 [47 -49]	35-55 47 [46 -50]
Крупная моторика (шкальные баллы)	6-13 9,5 [7 -11]	8-15 11 [10 – 11]	9-14 11 [10 -11]	6-19 12 [10 – 13]
Моторные навыки (общие баллы)	82-112 98,5 [88-107]	97-124 107 [100-107]	97-112 107 [100-108,5]	85-154 112 [107-118]

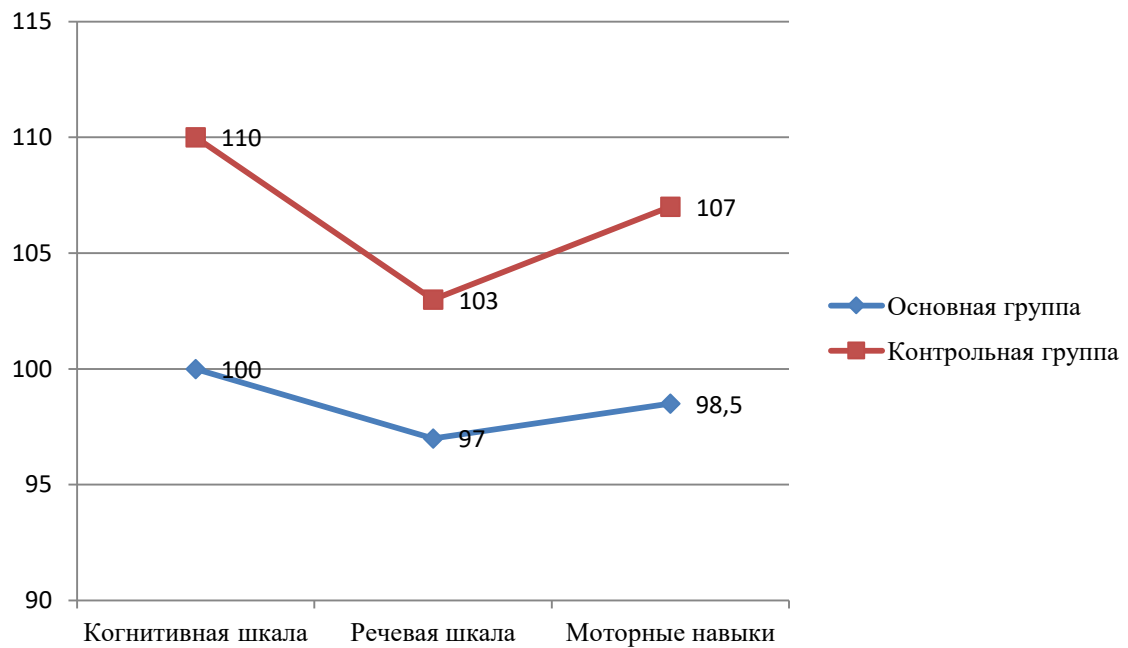


Рисунок 7 – Показатели нервно-психического развития у детей сравниваемых групп в возрасте трех месяцев, общие баллы

При оценке показателей нервно-психического развития у детей основной группы с трех до 12 мес., как представлено на рисунке 7, отмечается преобладание общих баллов по всем трем оцениваемым шкалам в контрольной группе детей.

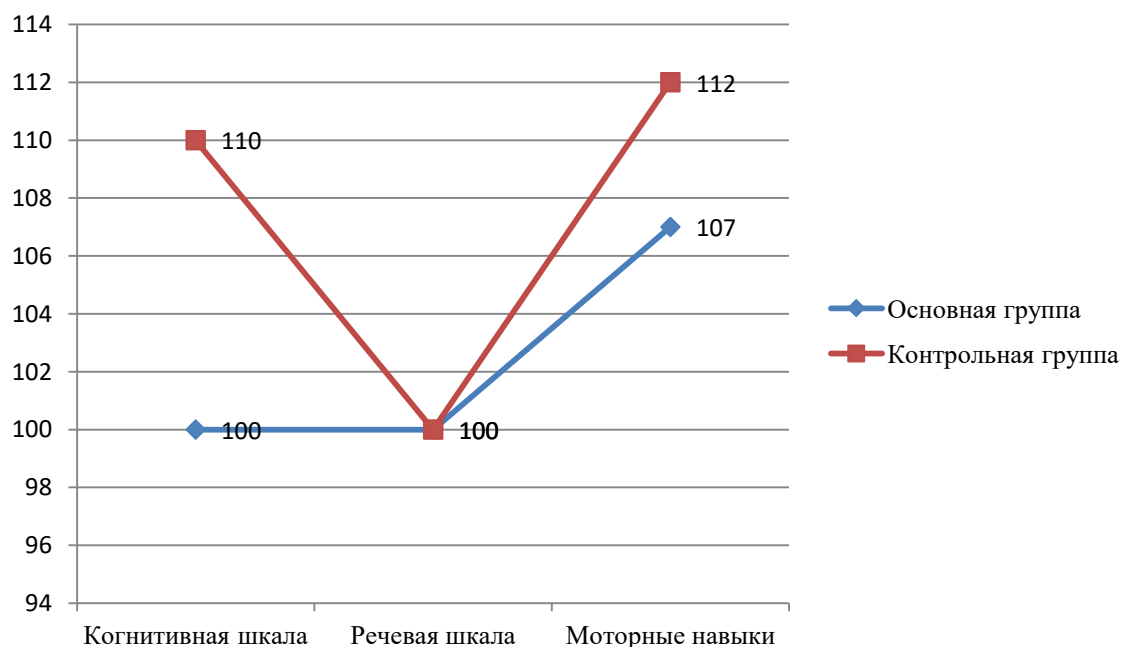


Рисунок 8 – Показатели нервно-психического развития у детей сравниваемых групп в возрасте 12-ти месяцев, общие баллы

Согласно представленному рисунку 8 к возрасту 12 мес. сохраняется преобладание общих баллов у детей контрольной группы по когнитивной шкале и

моторным навыкам. При этом общие баллы речевой шкалы детей, зачатых при помощи ВРТ и спонтанно, не отличаются между собой.

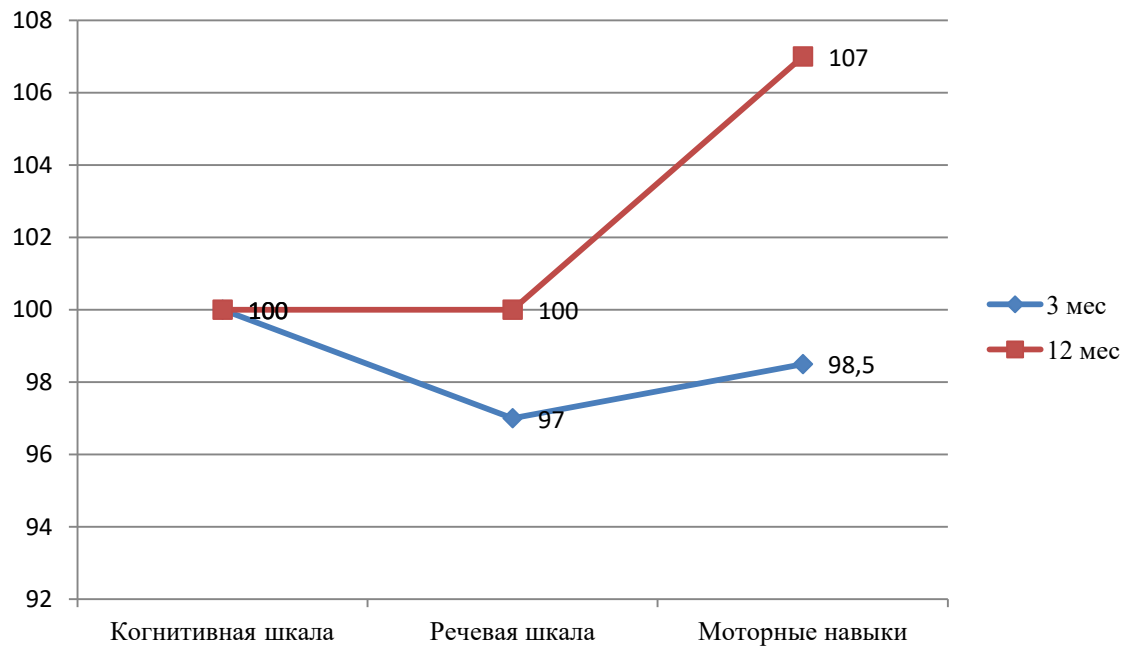


Рисунок 9 – Динамика показателей нервно-психического развития у детей основной группы в младенческий период, общие баллы

Оценивая динамику показателей нервно-психического развития у детей основной группы с трех до 12 мес. как изображено на рисунке 9 необходимо отметить на протяжении младенческого периода увеличение общих баллов речевой шкалы и моторных навыков при равнозначных баллах когнитивной шкалы в оцениваемых сроках.

Показатели нервно-психического развития детей контрольной группы в младенческий период, изображенные на рис. 10, характеризовались одинаковыми общими баллами когнитивного развития, снижением баллов речевого развития к 12 мес. жизни и повышением общих баллов моторных навыков к году жизни.

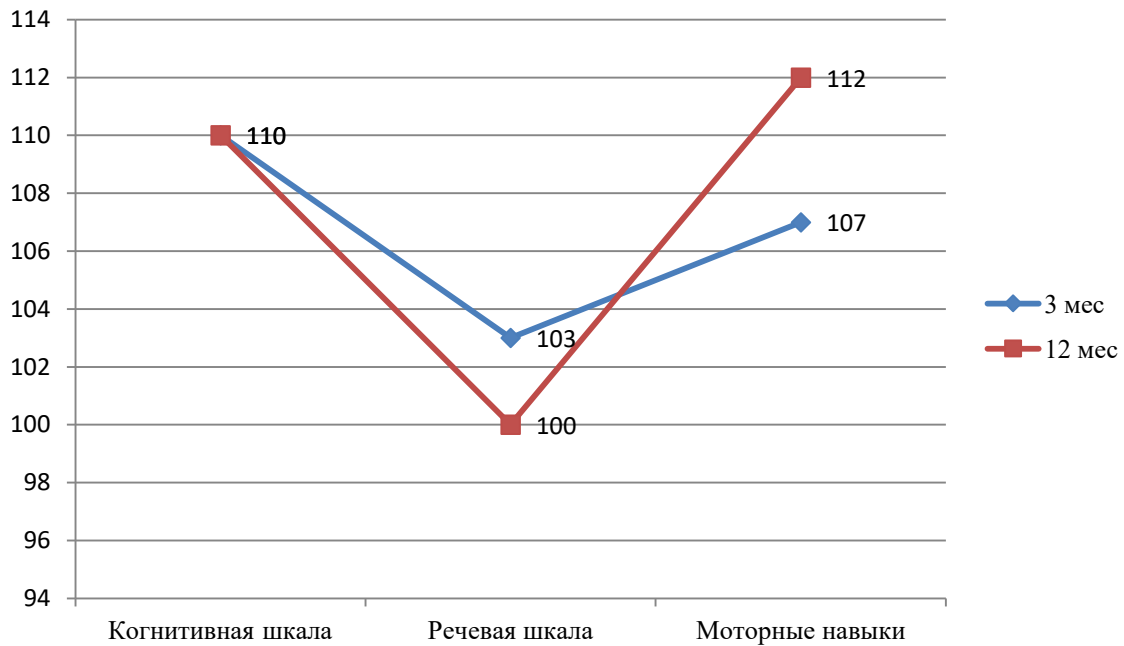


Рисунок 10 – Динамика показателей нервно-психического развития у детей контрольной группы в младенческий период, общие баллы

С целью выявления различий между сравниваемыми группами была найдена такая совокупность показателей из оцениваемых параметров Бейли, которая позволила бы достоверно распознать различия в этих группах. Данная задача была решена с использованием дискриминантного анализа, с помощью которого были отобраны показатели, достоверно различающиеся в исследуемых группах.

Сравнительный анализ основной и контрольной групп в три месяца жизни по показателям шкалы Bayley-III проводился на обучающей выборке, включающей 25 пациентов, из них к основной группе было отнесено 10 младенцев, оцененных нами ранее и к контрольной группе - 15 детей.

На первом этапе было выявлено, что проведение дискриминантного анализа было невозможно из-за высокой мультиколлинеарности признаков, поэтому нами поэтапно из оцениваемых критериев по Bayley III были удалены показатели, тесно коррелирующие с другими признаками, а затем проведен дискриминантный анализ, чтобы добиться статистической значимости с ошибкой первого рода для всех признаков, используемых при классификации данных. В таблице 19 представлены результаты классификации данных. Дискриминантная функция была построена с минимальным p -уровнем, который составил менее 0,00001. В

результатирующую модель попали семь показателей нервно-психического развития, p -уровень которых оказался меньше 0,0152.

Таблица 19- Данные дискриминантного анализа показателей нервно-психического развития сравниваемых групп детей в возрасте 3-х месяцев

Параметры (n=25)	F-remove (1,17)	p-level	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Субтест рецептивной коммуникации (сырые баллы)	19,66	0,0003	0,078	0,922
Субтест рецептивной коммуникации (шкальные баллы)	13,596	0,002	0,022	0,978
Субтест экспрессивной коммуникации (шкальные баллы)	7,942	0,012	0,017	0,983
Речевая шкала (шкальные баллы)	7,735	0,013	0,011	0,989
Субтест мелкой моторики (сырые баллы)	7,289	0,015	0,119	0,881
Субтест мелкой моторики (шкальные баллы)	10,849	0,004	0,197	0,803
Субтест крупной моторики (сырые баллы)	16,661	0,001	0,220	0,779

Примечание: F - критерий (7,17)=11,994 $p < 0,001$

Дети, зачатые при помощи ВРТ, статистически значимо в возрасте трех месяцев (табл. 19) имели меньшие баллы при оценке рецептивной коммуникации (сырые и шкальные баллы), экспрессивной коммуникации (шкальные баллы), по суммарной речевой шкале, а также по субтестам мелкой (сырые и шкальные баллы) и крупной моторики (сырые баллы).

Проведя дискриминантный анализ показателей сравниваемых групп детей (основной, $n=9$ и контрольной, $n=81$) в возрасте 12 месяцев, также, как и в возрасте трех месяцев, была получена группа статистически значимых информативных признаков (табл.20), достигая статистической значимости с ошибкой первого рода

(р-уровень) менее 0,05 для всех параметров, используемых при классификации данных.

Таблица 20 - Данные дискриминантного анализа показателей нервно-психического развития сравниваемых групп детей в возрасте 12 месяцев

Параметры (n=90)	F- remove (1,17)	p-level	Toler.	1-Toler. (R- Sqr.)
Когнитивная шкала (сырые баллы)	6,401	0,013	0,032	0,968
Когнитивная шкала (общие баллы)	6,385	0,013	0,048	0,952
Субтест рецептивной коммуникации (сырые баллы)	8,890	0,004	0,113	0,887
Субтест мелкой моторики (сырые баллы)	4,106	0,046	0,019	0,981
Субтест мелкой моторики (шкальные баллы)	6,294	0,014	0,030	0,969

Примечание: F - критерий (6,83)= 4,5262, $p < 0,0005$

В возрасте 12-ти месяцев (табл.20) сохранялись различия между основной и контрольной группами по следующим показателям: субтесты рецептивной коммуникации (сырые баллы) и мелкой моторики (сырые и шкальные баллы). Однако нивелировались различия по субтестам крупной моторики и экспрессивной коммуникации. Выявлены различия в показателях когнитивной шкалы, как в сырых, так и в общих баллах. Показатели когнитивной шкалы не имели различий при оценке в три месяца жизни.

Согласно табл. 19 и 20 распознавание двух групп ($Z = 0$) и ($Z = 1$) выполнено формально достоверно, т.к. все признаки имеют достаточную статистическую надежность (выше 95%).

Несмотря на то, что по всем оцениваемым шкалам Bayley III показатели в сравниваемых группах находились в интервале средних нормальных значений (общие баллы), выявленные достоверные различия между группами могут

свидетельствовать об особенностях нервно-психического развития у детей, зачатых при помощи ВРТ. Учитывая критерии включения, возможно, предположить, что именно процедура ЭКО либо особенности протекания беременности у женщин с ранее диагностированным бесплодием, наряду с причинами бесплодия [219, 303], могут быть факторами, влияющими на особенности развития детей на различных стадиях онтогенеза, проявляющимися «малыми» неврологическими нарушениями и отклонениями в траектории развития основных когнитивных и моторных функций. Работа была выполнена на небольшой выборке, однако, используя инструменты многофакторного анализа, была достоверно подтверждена возможность сравнения групп. Тем не менее, требуется проведение оценки нервно-психического развития на большей когорте пациентов.

Подводя итог, следует отметить, что дети, рожденные в семьях с бесплодием, существенным образом не отличаются от младенцев, зачатых спонтанно. Показатели нервно-психического развития в обеих группах находятся в интервале средних нормальных значений. Вместе с тем, при исключении конфаундеров, которые могли оказать негативное воздействие на исходы ВРТ, нами были выявлены статистические различия между показателями нервно-психического развития детей, зачатых при помощи ВРТ, и естественным путем в три и в 12 месяцев жизни. В младенческий период основная группа детей имеет достоверные различия по баллам шкал рецептивной коммуникации (сырые баллы) и мелкой моторики (сырые и шкальные баллы), а также по суммарной речевой шкале. По достижению первого года жизни у детей, рожденных после применения репродуктивных методик, отмечаются достоверно ниже показатели когнитивной шкалы (сырые и общие баллы) по сравнению с группой контроля. Вероятно, полученные отклонения связаны с особенностями нервно-психической деятельности, что требует индивидуального подхода мультидисциплинарного характера.

Резюме

При оценке соматического и нервно-психического развития детей, зачатых при помощи ВРТ, были выявлены достоверно значимо встречающиеся заболевания, а также повышение шансов их наличия, как у доношенных, так и у недоношенных младенцев по-сравнению с детьми от спонтанной беременности. То есть не только факт недоношенности, но и рождение в семьях с бесплодием в анамнезе повышает шансы наличия заболеваний. Большинство статистически значимых диагнозов, преобладающих у младенцев, зачатых при помощи ВРТ, были связаны с преждевременным рождением и многоплодной беременностью. Таким образом, недоношенные младенцы, зачатые при помощи ВРТ, отличаются от младенцев, рожденных в преждевременном сроке гестации, при самостоятельно наступившей беременности.

При исключении факторов, потенциально оказывающих влияние на состояние здоровья детей, анализируемое нервно-психическое развитие по шкале Бейли младенцев, рожденных от срочных родов, имело достоверное отличие по – сравнению с младенцами от естественно наступившей беременности, при этом находилось в пределах средних нормальных значений. Для подтверждения влияния репродуктивных методик и/или анамнеза бесплодных семей на здоровье младенцев, зачатых при помощи ВРТ, целесообразно учитывать максимальное количество параметров, при прогнозировании исходов этих технологий. Тем временем, полученные результаты соматического и нервно-психического развития, а также шкала Bayley-III могут быть использованы для разработки индивидуальных реабилитационных программ развития детей, зачатых при помощи ВРТ, при оказании им ранней помощи.

Глава 5. РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ДИАГНОСТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ ПРИ ПОМОЩИ ВРТ, И ИМЕЮЩИХ ОГРАНИЧЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ

5.1. Оценка физического развития и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, имеющих ретинопатию недоношенных

Согласно полученным нами результатам, изложенным в предыдущих главах, а также данным РКИ, дети, зачатые при помощи ВРТ, чаще рождаются в преждевременном сроке гестации, в связи, с чем именно эти младенцы являются группой риска по формированию ретинопатии недоношенных, тяжелых двигательных нарушений (ДЦП) и других инвалидизирующих заболеваний, а также нуждаются в получении услуг ранней помощи. Следующий этап исследования был проведен в рамках организации межведомственного взаимодействия с целью реализации пилотного проекта по комплексной реабилитации и абилитации детей-инвалидов, в том числе детей с ОВЖЗ и детей группы риска, проживающих на территории Свердловской области согласно приказа МЗ СО от 11.01.2018 № 16-п «Об организации межведомственного взаимодействия с целью реализации пилотного проекта по комплексной реабилитации и абилитации детей-инвалидов, в том числе детей с ограниченными возможностями здоровья и детей группы риска, проживающих на территории Свердловской области».

Было проведено популяционное одномоментное исследование детей, зачатых при помощи ВРТ, и имеющих ретинопатию недоношенных и/или ДЦП и детей группы сравнения, имеющих ту же патологию, но зачатых спонтанно [78]. Недоношенные дети, проживающие на территории Свердловской области, рожденные с массой тела менее 2000 г, в сроке гестации до 34-ой недели наблюдаются в Областном центре ретинопатии недоношенных ГАУЗ СО «МКМЦ

«Бонум» для обследования на ретинальной камере с целью диагностики ретинопатии. База данных, созданная на основе «Регистр детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий» (свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2010612465 от 08.04.2010) позволила проанализировать информацию в пределах одного крупного учреждения здравоохранения Свердловской области, такого как ГАУЗ СО «МКМЦ» Бонум».

По данным базы с 2014 по 2018 г.г. Областного центра ретинопатии недоношенных с 2014 по 2018 годы всего получено 9326 записи, из них при сопоставлении с АО «Центр семейной медицины» было идентифицировано с АО «ЦСМ» 606 детей, зачатых при помощи ВРТ. Из них, большинство младенцев ($n = 589$, 97%) имели группу риска по ретролентальной фиброплазии (МКБ-10: Н 35.1). Средний срок гестации составил $31,4 \pm 2,6$ нед. Распределение детей по массе тела представлено в таблице 21. Средняя масса тела составила 1654 ± 492 г.

Таблица 21 - Характеристики детей, зачатых при помощи ВРТ, по данным регистра «Бонум», $n=606$, абс. значение, %

Параметры массы, г	Количество детей	
	n	%
более 3000	-	
2500-3000	9	1,5
2000-2500	154	25,5
1500-2000	230	38
1000-1500	124	20,4
Менее 1000	89	14,6

При сопоставлении данных информационных систем АО «ЦСМ» и ГАУЗ СО «МКМЦ» Бонум» было выявлено 606 детей, из них - 375 были зачаты путем экстракорпорального оплодотворения, 231 - при интрацитоплазматическом введении сперматозоида в ооцит (ИКСИ), 30 детей - путем донорства ооцитов, 8 – донорства эмбрионов, 153- после криоконсервации ооцитов. При анализе ИМТ

женщин, была получена информация о 201 женщине (ИМТ > 30 кг/м² имели 86 женщин, 115 женщин имели ИМТ < 30 кг/м²).

При оценке питания (табл.22) в исследовании приняли участие матери недоношенных детей, зачатых при помощи ВРТ (n = 81) [88]. Медиана возраста детей составила 2,5 мес (1,5 – 6). Гестационный возраст от 24 до 35 нед.

Таблица 22 - Результаты анкетирования матерей по питанию недоношенных детей, n = 81, абс. значения, %

Вопросы анкеты	Количество детей, %
Тип вскармливания детей:	
- естественное	27 (33)
- искусственное	29 (35,4)
- смешанное	25 (31,6)
Назначение искусственного вскармливания	
- врачами родильного дома	56 (68,8)
- участковым педиатром	14 (17,6)
- самостоятельно	11 (13,1)
Продолжительность грудного вскармливания:	
- пока есть грудное молоко	31 (38,7)
- в течение первого года	14 (17,1)
- в первые 6 мес.	12 (14,5)
- после года	14 (17,1)
- воздержались от ответа	10 (12)
О пользе грудного вскармливания проинформировали:	
- врач родильного дома	37 (45,2)
- самостоятельно	44 (54,8)
Причина прекращения грудного вскармливания:	
- отсутствие или нехватка грудного молока	67 (83,3)
- разобщение с ребенком	7 (8,3)
- болезнь матери или ребенка	5 (6,3)
- воздержались от ответа	2 (2)
Выбор смеси:	
- по рекомендации врача	73 (90)
- самостоятельно	8 (10)
При выборе смеси обращают внимание на	
- содержание витаминов	65 (80)
- количество белка	10 (12,7)
- наличие пальмового масла	6 (7,3)

Таким образом, на искусственном вскармливании находилась треть недоношенных детей. Их матери выбирали смесь при наличии в ней витаминов и

микроэлементов, не обращая внимания на содержание белка, что является критически важным для недоношенного ребенка и должно контролироваться врачом-педиатром.

В последующем ретро- и проспективном исследовании [78] было оценено здоровье детей, зачатых при помощи ВРТ, имеющих ретинопатию недоношенных (n=589), и детей с ретинопатией недоношенных, данные о которых содержались в регистре ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» (n = 9258) с 2014 по 2018 г.г. С использованием Z-критерия для доли, достоверно значимо отмечено преобладание 64-х диагнозов в основной группе детей, представленных в таблице 23.

Таблица 23 - Статистически значимые диагнозы, выявленные в сравниваемых группах, абс. значения, %

Класс МКБ-10	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ, n = 589	Дети с РН, из базы данных, n = 9258	p
Низкорослость, не классифицируемая в других рубриках (E34.3)	1 (0,17)	4 (0,04)	0,0047
Рахит активный (E55.0)	1 (0,17)	5 (0,05)	0,0117
Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66.0)	1 (0,17)	4 (0,04)	0,0047
Альбинизм (E70.3)	1 (0,17)	1 (0,01)	<0,001
Органическое эмоциональное лабильное расстройство (F06.6)	4 (0,68)	24 (0,26)	<0,001
Легкое когнитивное расстройство (F06.7)	4 (0,68)	54 (0,58)	0,0211
Специфическое расстройство речевой артикуляции (F80.0)	1 (0,17)	5 (0,05)	0,0117
Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы (G40.3)	1 (0,17)	1(0,01)	<0,001
Моноплегия верхней конечности (G83.2)	1 (0,17)	1 (0,01)	<0,001
Другие расстройства вегетативной нервной системы (G90.8)	2 (0,34)	3 (0,03)	<0,001
Сообщающаяся гидроцефалия (G91.0)	1 (0,17)	4 (0,04)	0,0047
Вторичная катаракта (H 26.4)	2 (0,34)	3 (0,03)	<0,001
Афакия (H27.0)	3 (0,51)	7 (0,08)	<0,001
Дегенерация макулы и заднего полюса (H35.3)	1 (0,17)	1 (0,01)	<0,001

Глаукома вторичная вследствие других болезней глаз (H 40.5)	2 (0,34)	4 (0,04)	<0,001
Вертикальное косоглазие (H50.2)	1 (0,17)	5 (0,05)	0,0117
Другие уточненные виды косоглазия (H50.8)	2 (0,34)	12 (0,13)	0,0013
Миопия (H52.1)	9 (1,53)	114 (1,23)	0,0002
Острый средний серозный отит (H65.0)	2 (0,34)	7 (0,08)	<0,001
Хронический слизистый средний отит (H65.3)	16 (2,72)	172 (1,8)	<0,001
Кондуктивная потеря слуха двухсторонняя (H90.0)	3 (0,51)	13 (0,14)	<0,001
Кондуктивная потеря слуха односторонняя с нормальным слухом на противоположном ухе (H90.1)	2 (0,34)	5 (0,05)	<0,001
Нейросенсорная потеря слуха односторонняя с нормальным слухом на противоположном ухе (H90.4)	9 (1,53)	106 (1,14)	<0,001
Потеря слуха неуточненная (H91.9)	2 (0,34)	11 (0,12)	0,0007
Болезнь капилляров неуточненная (I 78.9)	1 (0,17)	1 (0,01)	<0,001
Острый фронтальный синусит (J 01.1)	1 (0,17)	2 (0,02)	0,0002
Вазомоторный ринит (J 30.0)	1 (0,17)	1 (0,01)	<0,001
Гипертрофия аденоидов (J 35.2)	6 (1,02)	64 (0,69)	0,0002
Гипертрофия миндалин с гипертрофией аденоидов (J 35.3)	5 (0,85)	39 (0,42)	<0,001
Другие хронические болезни миндалин и аденоидов (J 35.8)	2 (0,34)	15 (0,16)	0,005
Кариес дентина (K02.1)	5 (0,85)	19 (0,21)	<0,001
Пульпит (K04.0)	1 (0,17)	4 (0,04)	0,005
Основные аномалии размеров челюстей (K07.0)	1 (0,17)	2 (0,02)	0,0002
Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита (K 21.9)	2 (0,34)	7 (0,08)	<0,001
Запор (K59.0)	2 (0,34)	22 (0,24)	0,04
Эпидермальная киста (L72.0)	2 (0,34)	2 (0,02)	<0,001
Вальгусная деформация, не классифицируемая в других рубриках (M21.0)	12 (2,04)	74 (0,80)	<0,001
Варусная деформация, не классифицируемая в других рубриках (M21.1)	5 (0,85)	12 (0,13)	<0,001
Разная длина конечностей (приобретенная) (M21.7)	1 (0,17)	3 (0,03)	0,001

Продолжение таблицы 23

Спондилолиз (M43.0)	1 (0,17)	1 (0,01)	<0,001
Спинальная нестабильность (M53.2)	2 (0,34)	4 (0,04)	<0,001
Другие уточненные дорсопатии (M53.8)	9 (1,53)	52 (0,56)	<0,001
Избыточная крайняя плотность, фимоз и парафимоз (N47.0)	1 (0,17)	5 (0,05)	0,01
Острый вульвит (N76.2)	2 (0,34)	7 (0,08)	<0,001
Конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного (P39.1)	3 (0,51)	21 (0,23)	0,0004
Врожденная катаракта (Q12.0)	2 (0,34)	6 (0,06)	<0,001
Добавочная ушная раковина (Q17.0)	1 (0,17)	3 (0,03)	0,001
Микротия (Q17.2)	1 (0,17)	2 (0,02)	0,0002
Врожденная аномалия системы периферических сосудов неуточненная (Q27.9)	1 (0,17)	6 (0,06)	0,02
Расщелина твердого и мягкого неба (Q35.5)	2 (0,34)	9 (0,10)	0,0001
Расщелина губы односторонняя (Q36.9)	1 (0,17)	5 (0,05)	0,011
Анкилоглоссия (Q38.1)	1 (0,17)	5 (0,05)	0,011
Врожденный вывих бедра односторонний (Q65.0)	3 (0,51)	17 (0,18)	<0,001
Врожденный вывих бедра двухсторонний (Q65.1)	3 (0,51)	6 (0,06)	<0,001
Врожденный подвывих бедра односторонний (Q65.3)	3 (0,51)	6 (0,06)	<0,001
Конско-варусная косолапость (Q66.0)	4 (0,68)	30 (0,32)	<0,001
Варусная стопа (Q66.2)	3 (0,51)	5 (0,05)	<0,001
Другие врожденные вальгусные деформации стоп (Q66.6)	1 (0,17)	2 (0,02)	0,0002
Другие уточненные врожденные костно-мышечные деформации (Q68.8)	1 (0,17)	2 (0,02)	0,0002
Добавочный большой палец кисти (Q69.1)	2 (0,34)	4 (0,04)	<0,001
Врожденное полное отсутствие нижней конечности (Q72.0)	1 (0,17)	2 (0,02)	0,0002
Другие уточненные врожденные аномалии конечностей (Q74.8)	1 (0,17)	1 (0,01)	<0,001
Краниосиностоз (Q75.0)	4 (0,68)	6 (0,06)	<0,001
Дисфазия и афазия (R47.0)	2 (0,34)	7 (0,08)	<0,001
Последствия других уточненных травм шеи и туловища (T91.8)	1 (0,17)	6 (0,06)	<0,001

Продолжение таблицы 23

Среди недоношенных сравниваемых групп в структуре коморбидной патологии у младенцев с ретинопатией недоношенных, зачатых при помощи ВРТ,

преобладал класс МКБ10 Q – Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (5,9% в основной группе по сравнению с 1,26 % детей группы сравнения, $p < 0,001$), показатель которого превышает, не только группу сравнения, но и популяционный (3%) [165]. Причем 75% (25 из 35) выявленных врожденных аномалий представлены пороками развития и деформациями костно-мышечной системы (Q65-Q79). На втором месте у детей, зачатых при помощи ВРТ, имеющих РН, зарегистрированы болезни уха и сосцевидного отростка (5,8% по сравнению с 3,4% детей, зачатых спонтанно, $p = 0,004$). Третье место занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (5,1% по сравнению с 1,6% контрольной группы детей, $p < 0,001$).

Как следует из таблицы 23, недоношенные с ретинопатией, зачатые при помощи ВРТ, имеют повышение заболеваемости по всем классам МКБ-10. При этом у младенцев с ретинопатией недоношенных, в отличие от данных, полученных в предыдущих главах исследования, было отмечено наличие психических расстройств и расстройств поведения.

Анализируя риск развития заболеваний младенцев с РН было выявлено 33 заболевания, риск которых выше у детей, зачатых при ВРТ, и семь состояний, риск развития которых у анализируемой группы ниже, чем у детей, зачатых спонтанно (рисунок 11).

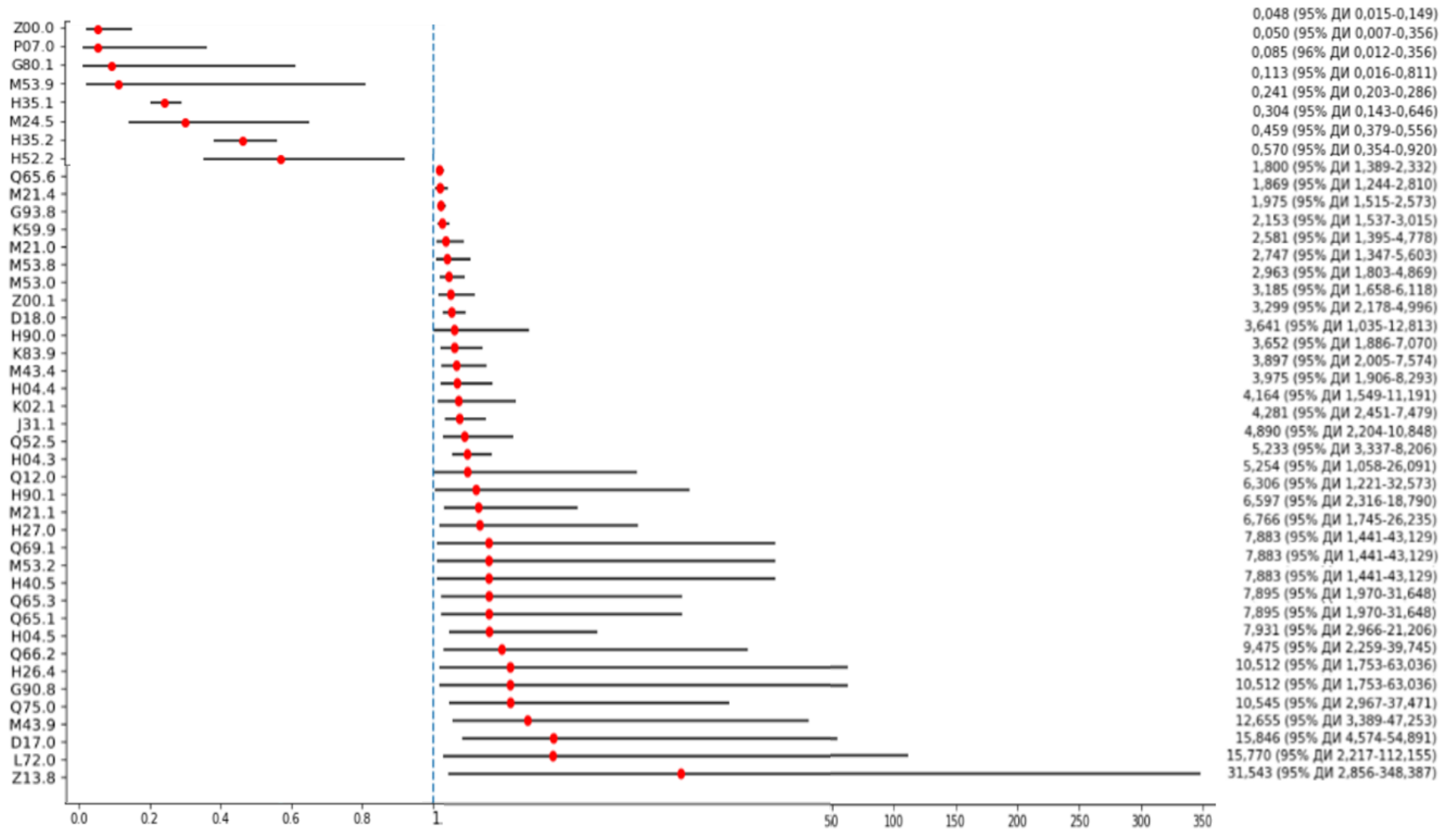


Рисунок 11 - Отношение шансов развития заболеваний у детей с ретинопатией, зачатых при помощи ВРТ, ОШ (95%ДИ)

Как следует из рисунка 11 недоношенные дети с РН, зачатые при помощи ВРТ, имеют наибольшие шансы получить такие диагнозы как L72.0 эпидермальная киста, D17.0 доброкачественное новообразование жировой ткани кожи и подкожной клетчатки головы, лица и шеи и M43.9 деформирующую дорсопатию неуточненную.

Десятикратно у изучаемой группы увеличивается риск Q75.0 краниосиностоза, G90.8 других расстройств вегетативной [автономной] нервной системы и H26.4 вторичной катаракты. Более часто среди заболеваний, шанс которых повышался у младенцев с РН, зачатых при помощи ВРТ, были отмечены врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (Q00-Q99), а также класс М - болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Необходимо отметить, что как недоношенные младенцы с РН (рис.11), так и доношенные (рис. 4) имели повышение шансов обращаемости за медицинской помощью в 3,2 (95%ДИ 1,66-6,1) и в 9,4 (95%ДИ 1,2-74,7) раз соответственно. При анализе и сопоставлении шансов развития заболеваний у недоношенных с РН и общей группы, включающих доношенных и недоношенных детей, следует акцентировать внимание на превалирование большего спектра патологии у младенцев с РН. Так всего лишь два заболевания у детей с РН G93.8 (ОШ 1,97; 95%ДИ 1,52-2,57) и M21.4 (ОШ 1,87; 95%ДИ 1,24 -2,81) было выявлено среди детей общей группы (рис.3) и недоношенных младенцев (рис.5).

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.

Затем с целью оценки физического развития дети сравниваемых групп с РН были сопоставлены по антропометрическим показателям, представленным с учетом перцентилей и Z-score (табл.24).

Таблица 24 - Характеристики основной и контрольной групп детей с РН

Параметры	Дети с РН, в базе данных ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» (n=9258)	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ (n=589)	p
Срок гестации, М ±SD, нед	31,27 ± 2,6	31,49± 2,6	0,22
Масса тела при рождении, М ±SD, г	1636±495	1659±484	0,185
Длина тела при рождении, М ±SD, см	44±1,8	43±1,3	0,123
Перцентиль массы тела по шкале Fenton при рождении, %, Z-score	67, 0,44	59, 0,22	
Перцентиль длины тела по шкале Fenton при рождении, %, Z-score	94, 1,59	83, 0,95	
Перцентиль массы тела по шкале Intergrowth при рождении, %, Z-score	79, 0,82	81, 0,89	
Перцентиль длины тела по шкале Intergrowth при рождении, %, Z-score	97, 1,93	93, 1,48	

Параметры физического развития при рождении детей, зачатых при помощи ВРТ, в т.ч. по шкалам Fenton и INTERGROWTH-21, не имели различий с общепопуляционными данными младенцев, наблюдающихся в Областном центре ретинопатии недоношенных (табл.24).

При анализе антропометрических показателей в зависимости от ИМТ матерей (ИМТ более и менее 30 кг/м²) также был проанализирован срок наблюдения детей, имеющих диагноз «Группа риска по формированию ретинопатии недоношенных» (табл.25).

Таблица 25 - Характеристики основной и контрольной групп детей с ретинопатией недоношенных в зависимости от ИМТ матерей

Параметры	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ (n=86), от матерей с ИМТ > 30 кг/м ²	Дети с РН, зачатые при помощи ВРТ (n=115), от матерей с ИМТ < 30 кг/м ²	p
Масса тела при рождении, М±SD, г	1417±25	1730±63	0,03
Длина тела при рождении, М±SD, см	40±0,7	45±0,9	0,026
Группа риска по ретинопатии недоношенных, срок наблюдения:			
-3 мес, n (%)	17 (19,7)	95 (82,6)	p<0,001
- более 3-х мес жизни, n (%)	69 (80,3)	20 (17,3)	p<0,001

При выборке младенцев с ретинопатией недоношенных, рожденных от матерей с высоким ИМТ ($>30\text{кг/м}^2$), данные дети имели меньшие показатели антропометрии при рождении и дольше оставались в группе риска по формированию ретинопатии недоношенных, чем те, у которых матери имели ИМТ $< 30\text{ кг/м}^2$. Возможно, изменение инсулино-подобного фактора роста-1 (ИФР-1) у женщин с высоким ИМТ оказывает влияние на физическое развитие, рожденных ими недоношенных детей, а также на тяжесть течения ретинопатии недоношенных, что открывает горизонты для дальнейших исследований.

Несмотря на отсутствие, статистически значимой разницы при рождении в антропометрических показателях младенцев с ретинопатией недоношенных сравниваемых групп, при сопоставлении диагнозов в группе детей, рожденных при помощи ВРТ, отмечено достоверное преобладание ($p=0,0047$) как низкорослости (Низкорослость, не классифицируемая в других рубриках (E34.3)), так и ожирения (Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66.0)).

С целью индивидуального подхода при расчете питания недоношенных детей, была разработана и внедрена программа для ЭВМ (Приложение 2), учитывающая и рассчитывающая скорректированный возраст ребенка, количество белка в субстрате питания, калорийность и объем питания. Программа оценивает физическое развитие по шкалам Fenton, INTERGROWTH-21, ВОЗ и, в зависимости от антропометрических параметров, предлагает изменить субстрат питания на основании данных о количестве белка, что позволит предупредить развитие достоверно чаще выявленных нарушений нутритивного статуса у детей, зачатых при ВРТ.

Учитывая особенности питания недоношенных детей, результаты анкетирования матерей, достоверно значимо выявленные болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, а также особенности антропометрических показателей у детей, рожденных от женщин с высоким ИМТ, требуется разработка и индивидуальная программа нутритивной поддержки недоношенным детям, зачатым при использовании ВРТ и имеющим РН.

5.2. Оценка физического развития и возможности применения шкал у детей с церебральным параличом

Выявленное на предыдущих этапах исследования преобладание у детей, зачатых при помощи ВРТ, церебрального паралича и белково-энергетической недостаточности послужило предметом более пристального изучения физического развития этой группы детей. Нами было проведено популяционное одномоментное исследование по согласованности оценки физического развития по региональным и специализированным центильным шкалам [36].

Критерии включения: дети в возрасте от 2 до 18 лет с диагнозом «Церебральный паралич». Критерии исключения: дети с диагнозом «Церебральный паралич», проживающие в учреждениях Министерства социальной политики Свердловской области.

Проанализировано 1025 анкет с данными амбулаторно-поликлинических карт детей, имеющих диагноз «Церебральный паралич» и пациентов, проходящих лечение в отделении восстановительного лечения ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум». Заполнение анкет осуществляли врачи-неврологи медицинских организаций первого и второго уровня оказания медицинской помощи, расположенных на 5 территориях (41 городской округ, 8 муниципальных образований, 3 сельских поселения) Свердловской области.

Основным исходом исследования явилась согласованность оценки доли больных с белково-энергетической недостаточностью (БЭН) среди детей с ДЦП при использовании региональных и специализированных центильных шкал. Согласованность определяли с учетом уровня нарушений больших моторных функций у детей с ДЦП.

Информацию о возрасте, поле ребенка, антропометрических показателях, гестационном возрасте, уровне больших моторных функций по классификации GMFCS получали из анкет (всего 25 пунктов), предварительно разосланных врачам-неврологам. Оценка массо-ростовых показателей (масса по возрасту, рост по возрасту) проведена по региональным центильным шкалам и шкалам Life

Expectancy Project. С учетом значений этих показателей для каждой шкалы определяли три группы физического развития:

- норма — значения показателей масса-возраст и рост-возраст в интервале от 10 до 90 перцентилей;
- БЭН — значения показателей масса-возраст и (или рост-возраст ниже 10-го перцентиля;
- избыточная масса тела или ожирение — значения показателей масса-возраст и (или рост-возраст выше 90-го перцентиля [102].

Расчет размера выборки был проведен с использованием программы Epi Info v. 7. Учитывая размер популяции детей с ДЦП в Свердловской области (2817 человек), при ожидаемой доле детей с низкой массой тела 30–60% и 5% ошибкой оценки доли для 99,9% доверительной вероятности необходимый объем выборки должен был составить не менее 688 человек при ожидаемой доле детей с низкой массой тела 30% и 759 человек при ожидаемой доле детей с низкой массой тела 60%.

Было проанализировано 1025 анкет, из них информация по всем 25 пунктам была получена для 761 больного (из них 333 девочки), средний возраст которых составил 8 лет (SD 2,6). Среди полученных анкет были выявлены дети, находящиеся в базе данных ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» и ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», идентифицированные как зачатые при помощи ВРТ и имеющие уровень по шкале больших моторных навыков GMFCS III-V в количестве 182 человека.

Большинство детей имели II и V уровни тяжести больших моторных функций по классификации GMFCS (табл.26). Различий в выраженности ограничений движений у мальчиков и девочек не обнаружено (критерий Манна–Уитни, $p = 0,121$).

Таблица 26 - Уровень нарушения больших моторных функций по классификации GMFCS у детей с ДЦП

Уровень GMFCS	Больные с ДЦП, абс. (%)		
	Мальчики (n=428)	Девочки (n=333)	Всего (n=761)
I	41 (9,6)	39 (11,7)	80 (10,5)
II	135 (31,5)	122 (36,6)	257 (33,8)
III	83 (19,4)	61 (18,4)	144 (18,9)
IV	67 (15,7)	51 (15,3)	118 (15,5)
V	102 (23,8)	60 (18)	162 (21,3)

При использовании региональных шкал БЭН установлена у 272 (35,7%) детей, избыточная масса тела или ожирение — у 41 (5,4%), в остальных случаях физическое развитие соответствовало норме. Выявлено увеличение в 5 раз доли детей с недостаточностью питания, но не с избыточной массой тела или ожирением, в группах с более выраженными ограничениями больших моторных функций (рис. 12) (с 12,5% до 66%).

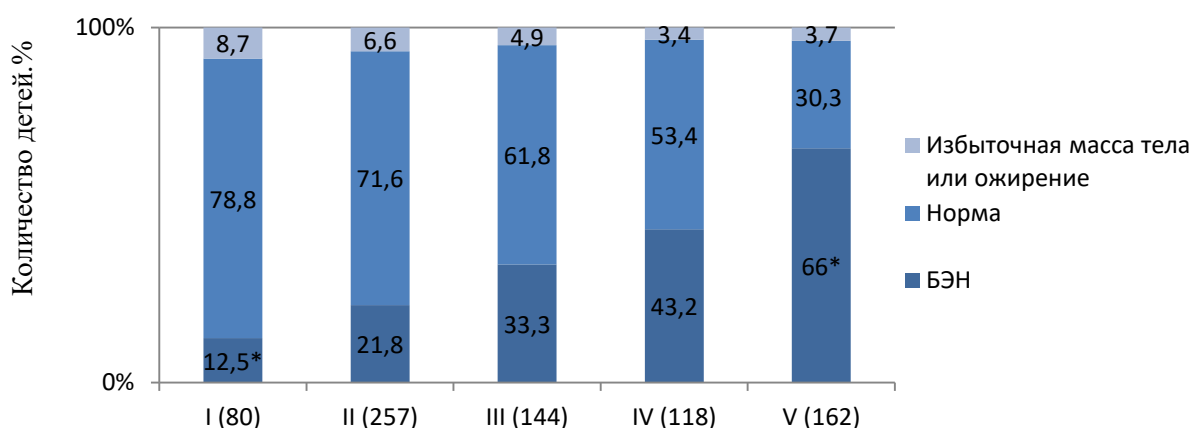


Рисунок 12 - Оценка физического развития детей по региональным центильным шкалам в структуре уровней GMFCS, %

Примечание: * статистически значимые различия (критерий Мак-Немара, $p < 0,001$). 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.

По шкалам Life Expectancy Project БЭН была диагностирована у 56 (7,4%) детей (в сравнении с результатами оценки с использованием региональных центильных шкал согласно критерию МакНемара; $p < 0,001$), избыточная масса

тела или ожирение — у 128 (16,8%) детей (в сравнении с региональными шкалами согласно критерию МакНемара; $p < 0,001$). При этом различий по числу детей с БЭН либо с избыточной массой тела или ожирением, определенных при использовании специализированных шкал, в группах с разными уровнями больших моторных функций не обнаружено (рис. 13). В конечном итоге наличие БЭН одновременно по двум шкалам было выявлено у 56 детей, только по региональным шкалам — у 216, только по специализированным шкалам — не выявлено ни в одном случае.

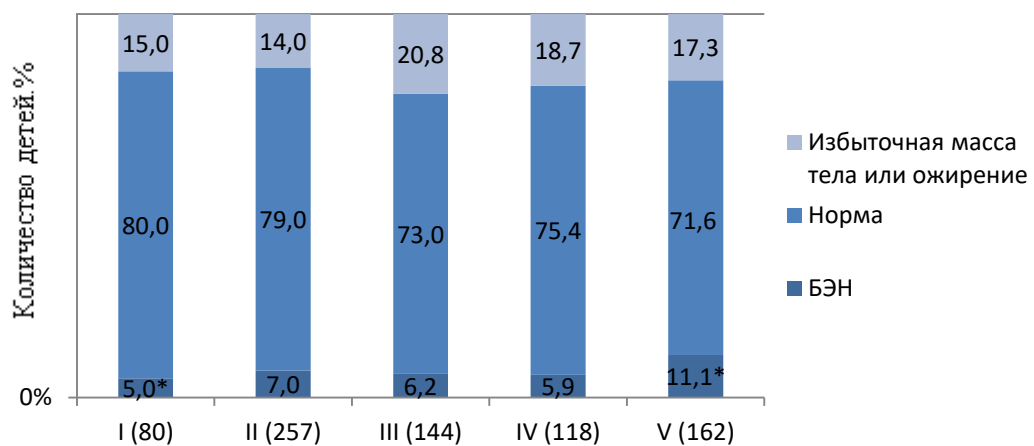


Рисунок 13 - Оценка физического развития детей по шкалам Life Expectancy Project в структуре уровней GMFCS, %

Примечание: * статистически значимые различия (критерий Мак-Немара, $p=0,003$). 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.

Недостаточное физическое развитие (БЭН) у детей с ДЦП выявляется почти в 5 раз реже по шкалам Life Expectancy Project, чем по региональным центильным шкалам. Интерпретация физического развития детей с ДЦП зависит от оценочного инструмента (региональные центильные шкалы или шкалы Life Expectancy Project).

Исследование физического развития детей с церебральным параличом необходимо, прежде всего, для выявления недостаточности питания, ведь именно этот параметр ассоциирован с более высоким риском наступления смерти [207].

Статистически значимых различий физического развития в группах мальчиков и девочек с учетом уровней GMFCS обнаружено не было (табл. 27).

Таблица 27 - Оценка физического развития у мальчиков и девочек по региональным и специализированным центильным шкалам в структуре уровней GMFCS

Уровень GMFCS	БЭН, абс. (%)		Норма, абс. (%)		Избыточная масса тела или ожирение, абс. (%)	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
Региональные центильные шкалы						
I	5 (12,2)	5 (12,8)	33 (75,6)	32 (82,1)	5 (12,2)	2 (5,1)
II	34 (25,1)	30 (24,6)	92 (68,3)	84 (68,8)	9 (6,6)	8 (6,6)
III	31 (37,3)	17 (27,9)	48 (57,9)	41 (67,2)	4 (4,8)	3 (4,9)
IV	25 (37,3)	51 (51)	40 (59,7)	23 (45,1)	2 (3,0)	2 (3,9)
V	68 (66,7)	39 (65)	31 (30,4)	18 (30)	3 (2,9)	3 (5,0)
Шкала Life Expectancy Project						
I	3 (7)	1 (2,6)	32 (74,4)	34 (87,1)	8 (18,6)	4 (10,3)
II	6 (4,4)	12 (9,8)	111 (82,2)	94 (76,9)	18 (13,3)	16 (13,3)
III	9 (10,8)	0	60 (72,3)	45 (73,8)	14 (16,9)	16 (26,2)
IV	5 (7,5)	5 (9,8)	51 (76,1)	38 (74,5)	11 (16,4)	8 (15,7)
V	12 (11,8)	6 (10)	72 (70,5)	44 (73,3)	18 (17,7)	10 (16,7)

Региональные центильные шкалы не учитывают уровень нарушений больших моторных функций, что приводит к присвоению иной группы физического развития, чем при оценке с использованием специализированных шкал. Потенциальной причиной несогласованности оценок физического развития по региональным и специализированным центильным шкалам является то, что дети с церебральным параличом в зависимости от ограничений больших моторных функций имеют разную активность и потребность в суточном калораже, что не учтено в региональных шкалах [184] Так, дети, находящиеся в инвалидном кресле (V уровень GMFCS), расходуют меньшее количество энергии, чем дети с церебральным параличом, способные к самостоятельному передвижению (I уровень GMFCS) [246]. Вместе с тем, по некоторым данным [240], для детей, имеющих ограничения GMFCS V уровня, характерна избыточная масса тела, что

связано с гиподинамией, щадящей кинезиотерапией на фоне тяжести состояния (эпилепсия, паллиативное состояние) и вскармливанием через зонд.

В настоящем исследовании были учтены данные 26 детей, находящихся на зондовом питании, в возрасте от 3 до 17 лет, имеющие ограничения GMFCS V уровня (23 ребенка из них были зачаты при помощи ВРТ, 12 из них имели паллиативные состояния). При этом согласно специализированным шкалам, антропометрические показатели < 10-го перцентиля, расположенные в интервале, коррелирующем с продолжительностью жизни, имели 24 (92%) ребенка [316]; двое детей (8%), питающихся через зонд, обладали избыточной массой тела. Вместе с тем в настоящем исследовании в отличие от предыдущих работ [240] не найдено отличий ($p = 0,218$) в показателях физического развития по преобладанию избыточной массы тела среди групп, питающихся самостоятельно или с применением зондового питания. Однако выявлены статистически значимые ($p < 0,001$) различия показателей БЭН у детей, находившихся на зондовом питании, в сравнении с детьми, питающимися самостоятельно.

Для оценки нутритивного статуса детей с двигательными нарушениями в отделениях восстановительного лечения №3 и №4 ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «Педиатрия», вид 12.00.33.013: поликомпонентное лечение рассеянного склероза, оптикомиелита Девика, нейродегенеративных нервно-мышечных заболеваний, спастических форм детского церебрального паралича, митохондриальных энцефаломиопатий с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов, методов экстракорпорального воздействия на кровь и с использованием прикладной кинезотерапии было обследовано 32 ребенка, имеющих церебральный паралич, зачатых при помощи ВРТ (основная группа), и зачатых спонтанно (контрольная группа). Средний возраст детей составил $8 \pm 1,3$ года. По GMFCS и EDACS дети были распределены следующим образом (табл.28).

Таблица 28 - Распределение детей с ДЦП, зачатых при помощи ВРТ, получающих ВМП, по уровням GMFCS, абс. значения

Уровень (количество пациентов)	GMFCS		EDACS	
	Основная группа, n=32	Контрольная группа, n= 32	Основная группа, n= 32	Контрольная группа, n= 32
I	0	0	0	0
II	0	0	0	0
III	4	8	3	10
IV	16	14	6	11
V	12	10	23*	4*

Примечание: * - различия достоверны между сравниваемыми группами, $p < 0,05$.

С целью выявления групп риска нарушения нутритивного статуса и особенностей питания перед осмотром детей было проведено анкетирование матерей с помощью специально разработанной анкеты (табл.29).

Таблица 29 - Анкета по выявлению особенностей питания детей с ДЦП [135]

Вопросы	Красный флаг
Как долго занимает процесс кормления вашего ребенка?	Более, чем 30 мин в каждый прием пищи
Время приема пищи является стрессом для ребенка или родителей?	Да, если для одного или обоих
Прибавки массы тела вашего ребенка адекватны?	Отсутствие прибавки массы тела в течение 2-3 мес.
Есть ли респираторные проблемы?	Увеличение времени кормления, булькающий голос, респираторные проблемы

Было выяснено, что «красные флаги», свидетельствующие о нарушении нутритивного статуса, занимают лидирующие позиции по большинству вопросов анкетирования, достоверно значимо в основной группе детей. При конкретизации проблем кормления (таб. 30) выявлено, что только 28% детей принимают пищу в специально предназначенных для этого технических средствах реабилитации (ТСР), 32% едят в обычном стуле, а большинство (40%) – на коленях у матери.

Таблица 30 - Ответы на вопросы анкеты родителей сравниваемых групп детей, абс.значения, %

Вопрос	Дети, зачатые спонтанно, n=32	Дети, зачатые при помощи ВРТ, n=32	p
Как долго занимает процесс кормления вашего ребенка?	Более 30 мин (13, 40%)	Более 30 мин (21, 66%)	0,025
Прием пищи является стрессом для ребенка или родителей?	Да (10, 31%)	Да (20, 63 %)	0,023
Прибавки массы тела вашего ребенка адекватны?	Нет (15, 47%)	Нет (22, 69 %)	0,4
Есть ли респираторные проблемы?	Да (9, 28%)	Да (18, 56%)	0,39
Проблемы при кормлении	Да (11, 34%)	Да (23, 72 %)	0,022

Во время принятия пищи и жидкости в 20% случаев наблюдается слюнотечение и поперхивание, 10% детей долго едят (более 30 мин за прием пищи или более 4 часов в день), при этом 5% не жуют и столько же испытывают позывы на рвоту. Кусочковую пищу усваивали лишь 26% детей. При проведении вилочного теста большинство детей отдавали предпочтение жидкости (32%), консистенцию густой сметаны могли усвоить 21% детей и равнозначное количество жидкий «кефир». Более частые проблемы при кормлении были отмечены в группе детей, зачатых при помощи ВРТ, что следует учитывать при консультации и оценке их нутритивного статуса. Именно этой группе детей был проведен углубленный анализ нутритивного статуса и пищевое вмешательство путем индивидуального назначения специализированных продуктов лечебного питания (изо- и гиперкалорийные смеси).

У пациентов, зачатых при помощи ВРТ, было проанализировано физическое развитие по региональным центильным шкалам и шкалам ВОЗ «Life Expectancy Project», фактическое питание и продолжительность кормления, измерены толщина кожной складки над трицепсом, над biceps, кожная складка в подлопаточной области, полуокружность плеча, окружность мышц плеча, частоты и типа кала до и после проведения нутритивного вмешательства. На основании полученных измерений был подсчитан процент жировой массы тела и запас мышечного белка. Так как не всегда возможно проведение биоимпедансного анализа тела детям, имеющим церебральный паралич, связанное с отсутствием

этого медицинского оборудования в порядках оказания медицинской помощи по профилю «неврология», «медицинская реабилитация», по данным исследований [293, 315] измерение толщины кожных складок наравне используется с биоимпедансным анализатором, что приближает медицинскую помощь к детям.

Таблица 31 - 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, $M \pm SD$, кг	12,53 $\pm$ 1,3*	10,15 $\pm$ 0,9*	9,30 $\pm$ 1,1†
Z – score масса/возраст, SDS	-2,41	<3	<3
Рост, $M \pm SD$, см	90,5 $\pm$ 2,1 †	92 $\pm$ 1,8	104 $\pm$ 2 †
Z – score рост/возраст, SDS	-1,88	-1,28	-0,05
ИМТ, $M \pm SD$, кг/м ²	15,3 $\pm$ 1,1*	12 $\pm$ 0,8	8,6 $\pm$ 1,3 †
Z – score ИМТ/возраст, SDS	-0,39* †	-1,56*	<3 †
Кожно-жировая складка над трицепсом плеча (КЖСТ), мм	6	5	4
Кожно-жировая складка под лопаткой, мм	4	3	2,5
Кожно-жировая складка над biceps, мм	5	4	4
Окружность средней трети плеча, мм	181* †	155*	148 †
Окружность мышц средней трети плеча, мм (запас мышечного белка)	179* †	153*	147†
Процентное содержание жира в теле, %	10,24* †	7, 85*	6,1†
Продолжительность кормления	32 мин*	40 мин	50 мин*

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, $p < 0,05$

Как следует из таблицы 31 с увеличением ограничений моторных функций достоверно значимо усугублялся дефицит массы тела, увеличивалась продолжительность кормления по времени, снижался ИМТ, окружность средней трети плеча, запас мышечного белка и процентное соотношение жира.

При оценке фактического питания (табл. 32) не было найдено отличий в энергетической ценности, однако, дети всех возрастных групп имели дефицит макронутриентов по белкам, по сравнению с рекомендуемыми нормативами [49].

Таблица 32 – Показатели макронутриентов и энергетической ценности у группы детей, зачатых при помощи ВРТ, n=32, абс. значения, $M \pm SD$

Возраст	Белки (г/сут)		Жиры (г/сут)		Углеводы (г/сут)		Энергия (ккал/сут)	
	норма	группа	норма	группа	норма	группа	норма	группа
5–7 лет	54	36±1,01*	60	57±3,4	261	272±0,1	1800	1745±7,3
7–11 лет	63	43±1,1*	70	65±2,3	305	315±4	2100	2017±11

Примечание: * - различия достоверны между нормативами и изучаемой группой, $p < 0,001$.

С учетом рекомендаций [22, 112, 199] для улучшения вербальной речи, более безопасного глотания, снижения риска аспирации, ускорения роста и увеличения массы тела детям проводилась диагностика и лечение дисфагии. Для обеспечения безопасного глотания менялась консистенция пищи с использованием загустителей или смесей с модифицируемой консистенцией. Детям, имеющим низкую толерантность к объему пищи, назначались гиперкалорийные смеси. При наличии задержки стула, запоров ($n = 23$, 72%) рекомендовались смеси, содержащие пищевые волокна, либо назначалась клетчатка дополнительно. Кроме того, назначался постуральный менеджмент посредством коррекции позы, использования специальных приспособлений (ТСР) и оборудования, а также развития оро motorных навыков.

Трем детям было рекомендовано установление гастростомы для предотвращения развития аспирационной пневмонии. Логопедом проводилась оро motorная терапия: сенсорная стимуляция губ, языка, мягкого неба, гортани и дыхательных мышц для воздействия на ротоглоточный механизм.

При проведении нутритивного вмешательства для расчета суточной калорийности (клинический пример) применялась формула Harris-Benedict и ВОЗ

[269, 284], метод Крика [270], Schofield [289] ростовой метод [181], а также оценивался суточный объем жидкости.

При анализе энергетической ценности помимо общепринятых переменных (энергопотребности основного обмена, дефицита массы тела) под фактором активности учитывали этап реабилитации [87]. В зависимости от этапа реабилитации вводился поправочный коэффициент на те или иные составляющие макронутриентов и происходила коррекция рациона.

При повышении двигательной нагрузки (кинезиотерапия, массаж, и т.д.) прежде всего, происходит мобилизация углеводных резервов организма, поэтому ограничение этих макронутриентов, рекомендуемые в столе №12 по Певзнеру для данной категории больных, по нашему мнению, не требуется. Таким образом, разработанный нами алгоритм на этапе госпитализации рекомендует повышение углеводной составляющей (средний койко-день 18-21 день). Базовый этап (между курсами реабилитации) – расчет энергии основного обмена по формулам (Harris-Benedict, метод Крика, ростовой метод) с учетом поправочных коэффициентов до возрастных норм с коррекцией на степень гипотрофии, для детей с избыточной массой тела или ожирением - с коррекцией на избыток массы тела. Перед очередным этапом реабилитации (за 14-21 день) – усиленный этап с постепенной нутритивной нагрузкой – увеличение доли белка. По данным руководств [295] рекомендуемые нормы белковой нагрузки для детей с ДЦП составляют от 1,5 до 2 г/кг/сут.

Для автоматизированного расчета калорийности питания была разработана программа для ЭВМ (Приложение 3). Программа позволяет с учетом уровня GMFCS, мышечного тонуса, фактора активности на основании рекомендуемых формул (формула Harris-Benedict, метод Крика, ростовой метод) произвести расчёт необходимого количества калорий и объема жидкости в сутки.

Используя биомедицинскую концепцию МКФ при нутритивном вмешательстве, нами была применена система постановки целей по SMART. Так, с родителями при постановке целей было определено увеличение толщины кожных складок и окружности плеча за 3 мес путем снижения частоты поперхивания

(аспирации) до 1 раз в нед по индивидуальной кривой роста после 3 мес приема гиперкалорийной смеси.

Эффективность предложенного нутритивного вмешательства продемонстрирована в таблице 33. При этом продемонстрировано не только увеличение толщины кожных складок, но и достоверно значимое повышение процентного содержания жира в теле у детей с III и IV уровнем GMFCS, наряду с тенденцией к возрастанию запасов мышечного белка и нормализации частоты и типа кала.

Таблица 33 - 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

Четыре ребенка, зачатых при помощи ВРТ, имеющих ДЦП, помимо ВМП, получили комплексную реабилитацию, включающую кондуктивную педагогику по методу Андраша Пете.

Таким образом, специализированные шкалы, оценивая физическое развитие наряду с активностью пациента (уровень нарушений больших моторных функций), являются более специфичными, чем региональные, что позволяет выделить более тяжелый контингент пациентов среди ДЦП. Оценка показателей физического развития по шкалам Life Expectancy Project имеет большое значение в клинической практике. Известно, например, что у детей с GMFCS III–V уровня и массой тела < 20-го перцентиля риск смерти в 1,5 раза выше, чем у детей с нормальными показателями физического развития [240]. В этой связи необходимо при наличии таких антропометрических показателей у ребенка с ДЦП проводить нутритивные вмешательства (назначение высококалорийных смесей, зондовое питание, установка стом). Дети, имеющие наиболее тяжелые ограничения (GMFCS V), нарушения питания, выявляемые посредством специализированных опросников, будут нуждаться в специализированных продуктах лечебного питания, так как именно эта категория вскармливается через зонд и имеет БЭН. В нашем исследовании большинство детей, вскармливаемых через зонд, относились к основной группе, зачатой при помощи репродуктивных методик. Кроме того, преимуществом специализированных центильных шкал является возможность выявления ребенка с церебральным параличом, имеющим недостаточность питания, и выполнение рекомендаций Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology and Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) по диагностике и лечению детей, имеющих гастроинтестинальные и нутритивные осложнения при неврологической патологии. Врачу-педиатру при выявлении БЭН, высокого риска аспирации, аспирационной пневмонии в анамнезе, подозрении на дисфагию необходимо направить ребенка на консультацию к врачу-оториноларингологу для решения вопроса о флуороскопии и постановке гастростомы.

По данным нашего исследования детям, имеющим тяжелые двигательные нарушения, оценку физического развития необходимо проводить не только по региональным центильным шкалам, но и по шкалам ВОЗ с учетом GMFCS. Ориентация на специализированные центильные шкалы убедительно свидетельствует, что для большинства детей с ДЦП физическое развитие соответствует их возрасту и уровню нарушений моторных функций. Нутритивные же вмешательства следует проводить в категории детей, имеющих показатели физического развития, расположенные в интервале, обозначенном цветовой заливкой специализированных шкал Life Expectancy Project, так как это коррелирует с продолжительностью и качеством жизни.

При оценке безопасности и эффективности принятия пищи у детей с церебральным параличом нами была проведена лингвистическая ратификация опросника EDACS «Системы классификации способности принятия пищи и жидкости» с целью применения общепринятых национальных инструментов, которые бы объективно оценивали нуждаемость ребенка в помощи постороннего лица (родитель, лицо, осуществляющее уход и пр.) (Приложение 4) [192]. Языковая и культурная адаптация системы классификации EDACS на русский язык была проведена с учетом этнолингвистических особенностей популяции и включала следующие этапы: прямой перевод, обратный перевод, экспертную оценку, формирование предварительной версии, апробацию предварительной версии, формирование окончательной версии. Оригинальные версии на первом этапе были переведены с английского языка двумя медицинскими переводчиками, носителями русского языка, независимо друг от друга. Переводчики имели высшее лингвистическое образование и специализацию переводчика медицинской литературы.

Полученные после перевода варианты были проанализированы руководителем проекта, переводчиками и совмещены в один. После обсуждения расхождений была создана согласованная версия. Первая промежуточная русскоязычная версия была использована для обратного перевода (с русского языка на английский) для носителя английского языка с профильным медицинским

образованием. Смысловых расхождений при переводе не было получено, поэтому не возникло необходимости внесения поправок в русскоязычный вариант. Все полученные версии были рассмотрены экспертной комиссией, в которую входили медицинский переводчик-лингвист, не принимавший ранее участия в переводе системы классификации, педиатры, неврологи.

Шкала EDACS включает оценку пяти уровней способности человека принимать пищу и жидкость. Это позволяет оценить как эффективность, так и безопасность еды и питья для ребенка с ДЦП.

Внедрение шкалы EDACS в работу российских паллиативных служб поможет повысить качество нутритивной поддержки пациентов с тяжелой неврологической патологией, которая чаще регистрируется у детей, зачатых при помощи ВРТ, по данным нашего исследования. Система EDACS будет полезна для определения аргументированных показаний к гастростомированию или зондовому питанию, вследствие чего большее количество пациентов и их родителей будут охвачены качественной медицинской помощью. Оценка раннего пищевого вмешательства возможно проводить по шкале EDACS ратифицированной нами на русский язык и представленной на сайте Национального института исследований в области здравоохранения, Великобритании [191].

По результатам проведенных исследований в данной главе необходимо отметить, что физическое развитие детей с церебральным параличом должно оцениваться по шкалам, учитывающим тяжесть двигательных ограничений. В качестве специализированного оценочного инструмента антропометрических параметров у детей с ДЦП возможно применение шкал Life Expectancy Project. Оценка физического развития по специализированным шкалам может быть проведена детям, получающим медицинскую помощь по профилю «медицинская реабилитация». Дети, зачатые при помощи ВРТ, достоверно чаще имели зондовое питание, что требует разработки специализированных мер оценки, нутритивной коррекции, наблюдения за этой категорией детей. Применение продуктов специализированного питания во время получения специализированной медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» и/или ВМП, а

также после госпитализации позволило достоверно значимо увеличить процентное содержание жира в теле, а также нормализовать частоту и характер стула при использовании смесей с пищевыми волокнами. Однако до сих пор остаются нерешенными вопросы назначения специализированных продуктов для диетического лечебного питания [81], которые не включены в стандарты оказания специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации) от 16.06.2015 г. № 349н [72], а также в клинические рекомендации.

По результатам, полученным в данной главе, нами была предложена «Схема нутритивной поддержки детей с ограниченными возможностями здоровья, зачатыми при помощи вспомогательных репродуктивных технологий» (Приложение 5).

5.3. Параметры качества жизни, установок и реакций родителей детей, имеющих ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья, и детей-инвалидов

Семьи, имеющие бесплодие в анамнезе, характеризуются гиперопекой над рожденными ими детьми. По данным нашего предыдущего исследования [86] используя опросник QUALIN (Qualite de vie du Nourisson, S. Manificat, A. Dazord, France, 1997) после оценки качества жизни детей, рожденных в семьях с бесплодием в анамнезе ($n = 65$), и у контрольной группы детей ($n = 65$) было выявлено, что по мнению родителей и врачей-педиатров, дети, зачатые при помощи ВРТ, имеют более высокий общий балл качества жизни, прежде всего, за счет такого аспекта жизнедеятельности, как «поведение и общение». Врачебный опросник продемонстрировал более низкие параметры «нервно-психическое развитие и физическое здоровье», соответствующие клинической картине задержки статико-моторного и психопрередечевого развития, но менее значимого маркера снижения качества жизни для родителей. Показатели, характеризующие «семейное окружение» во врачебном варианте опросника зафиксированы как более

благоприятные, что характеризует длительный стаж бесплодия и однонаправленность в достижении ребенка как цели. Однако столь долгожданные дети, привыкая к повышенному вниманию семьи и гиперопеке не способны длительно оставаться наедине, что реализуется в низкий показатель качества жизни «способность оставаться одному» (СОО).

Зависимость от внимания и помощи родителей, впоследствии, может обуславливать описанные в литературе, пограничные уровни психопатологических состояний у детей, рожденных после использования репродуктивных методик. Согласно данному факту был запланирован второй этап работы среди детей семейных пар, зачавших беременность путем ВРТ, и прошедших программы дородового наблюдения в АО «ЦСМ» [89].

В качестве оценки маркера тревожности у семей (n=31) был проанализирован показатель «способность оставаться одному». Программы дородового наблюдения включали в себя восемь занятий, проводимых в АО «ЦСМ» акушером-гинекологом, неонатологом - педиатром, имеющего тематическое усовершенствование на цикле «Перинатология», и перинатальным, клиническим психологом.

Результаты качества жизни детей исследуемых групп на втором этапе исследования представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Показатель качества жизни детей «способность оставаться одному» на втором этапе исследования

Признаки	Родительский опросник:		Врачебный опросник:	
	Группа детей первого этапа (n=65)	Группа детей второго этапа(n=31)	Группа детей первого этапа (n=65)	Группа детей второго этапа(n=31)
СОО, М ± SD	3,3±0,5	4,4±0,2*	3,5±0,6	4,3±0,1*
p		p<0,001		p <0,001

Примечание: СОО - способность оставаться одному;*- различия достоверны между сравниваемыми группами детей.

Данные таблицы демонстрируют результативность программ дородового наблюдения. Показатель «способность оставаться одному» достоверно значимо преобладал над параметрами предыдущего этапа исследования ($p < 0,001$) как в родительской форме опросника, так и во врачебном его варианте. Таким образом, помимо медицинских программ наблюдения на дородовом этапе семьям, имеющим бесплодие в анамнезе и зачавших беременность с помощью ВРТ, необходимо психолого-педагогическое сопровождение как на этапе беременности, так и после нее при рождении здорового ребенка, тем более при рождении ребенка, имеющего ограничения жизнедеятельности. Однако в семьях, имеющих детей с ОВЖЗ, в т.ч. детей – инвалидов, помимо медицинской помощи необходимо оказание психолого-педагогической помощи, направленной на повышение реабилитационного потенциала и улучшение качества жизни семьи.

На втором этапе для оценки установок и реакций родителей детей, имеющих ОВЖЗ и детей-инвалидов, в том числе, зачатых при помощи ВРТ, [108] был использован опросник «Измерение родительских установок и реакций» PARI (Parental attitude research instrument) для изучения отношения родителей к разным сторонам семейной жизни. Опросники заполняли законные представители детей (мать, отец, бабушка или дедушка), самостоятельно во время пребывания в стационаре. Респондентам была представлена инструкция по заполнению и разъяснены основные цели, задачи и характер исследования. Было проведено анкетирование 77 человек, находящихся с ребенком на лечении в ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум», из которых в своей семье имеют 42-х детей с диагнозом ДЦП, 35 детей с РН, а также родителей, у которых дети с ДЦП ($n=16$) и РН ($n=15$), зачаты при помощи ВРТ.

Оценка особенностей отношений в семье производилась по следующим признакам: вербализация; чрезмерная забота; зависимость от семьи; подавление воли; ощущение самопожертвования; опасение обидеть; семейные конфликты; раздражительность; излишняя строгость; исключение внесемейных влияний; сверхавторитет родителей; подавление агрессивности; неудовлетворенность ролью хозяйки; партнерские отношения; развитие активности ребенка; уклонение от

конфликта; безучастность мужа; подавление либидо; доминирование матери; чрезвычайное вмешательство в мир ребенка; уравнивание отношения; стремление ускорить развитие ребенка; несамостоятельность матери. В таблице 35 представлено количественное соотношение показателей. Необходимо отметить, что в группе семей, имеющих детей, зачатых при помощи ВРТ, не было низких оценок ни по одному из признаков.

Таблица 35 - Количество семей с высокими и низкими оценками по критериям исследования (n= 108), абс. значения.

№	Признак	Семьи с высокими оценками, воспитывающие ребёнка с ДЦП	Семьи с высокими оценками, воспитывающие ребёнка с РН	Семьи с низкими оценками, воспитывающие ребёнка с ДЦП	Семьи с низкими оценками, воспитывающие ребёнка с РН	Семьи с высокими оценками, воспитывающие детей с ДЦП, зачатых при ВРТ	Семьи с высокими оценками, воспитывающие детей с РН, зачатых при ВРТ
1.	Вербализация	15	15	-	-	14	15
2.	Чрезмерная забота	6*	4**	1	-	12*	14**
3.	Зависимость от семьи	3	2	1	-	5	3
4.	Подавление воли	10	11	-	-	8	8
5.	Ощущение самопожертвования	4	2**	3	5	6	7**
6.	Опасение обидеть	7*	1**	5	4	14*	13**
7.	Семейные конфликты	1	-	4	7	-	-
8.	Раздражительность	3	1	3	2	-	-
9.	Излишняя строгость	1	1	-	1	-	-
10.	Исключение внесемейных влияний	9*	2**	-	-	12*	13**
11.	Сверхавторитет родителей	7	-	1	1	3	2
12.	Подавление агрессивности	1*	1**	1	6	11*	12**

13.	Неудовлетворенность ролью хозяйки	2	1	3	3	-	1
14.	Партнерские отношения	1*	2**	-	2	6*	9**
15.	Развитие активности ребенка	8	1**	1	3	9	12**
16.	Уклонение от конфликта	1	1	2	1	-	-
17.	Безучастность мужа	2	1	2	-	-	-
18.	Подавление сексуальности	3*	1**	2	-	8*	6**
19.	Доминирование матери	6	7	2	1	2	1
20.	Чрезвычайное вмешательство в мир ребенка	5*	-**	5	7	12*	9**
21.	Уравненные отношения	10*	4**	1	2	14**	11**
22.	Стремление ускорить развитие ребенка	2*	-**	5	6	11*	14**
23.	Несамостоятельность матери	6	7	-	-	-	-

Продолжение таблицы 35

Примечание: *р – достоверно, $p < 0,05$ между группами детей с ДЦП, ** р - достоверно, $p < 0,05$ между группами детей с РН (параметр Манна-Уитни)

На основании полученных данных было обнаружено, что всем исследуемым семьям присущи определенные особенности внутрисемейных отношений и поведения родителей по отношению к ребенку, имеющему ОВЖЗ, особенно в группе семей, с детьми, зачатыми при помощи ВРТ.

Отношение к роли семьи роли описывается с помощью восьми признаков под номерами в опросном листе №№3, 5, 7, 11, 13, 17, 19, 23. Отношение родителей к

ребенку, оптимальный эмоциональный контакт состоит из четырех признаков, имеющих нумерацию в опросном листе №№ 1, 14, 15, 21. Излишняя эмоциональная дистанция с ребенком диагностируется по трем признакам под номерами в опросном листе №№ 8, 9, 16. Восемь признаков №№ 2, 4, 6, 10, 12, 18, 20, 22 характеризуют излишнюю концентрацию на ребенке. В семье можно выделить отдельные аспекты отношений: хозяйственно-бытовые, организация быта семьи в методике PARI — это шкалы 3, 13, 19, 23. Наиболее распространенными моделями поведения родителей в исследуемых семьях являются: вербализация (1), подавление воли (4), опасение обидеть (6), исключение внесемейных влияний (10), подавление агрессивности (12), партнерские отношения (14), развитие активности ребёнка (15), уравнивание отношения (21), стремление ускорить развитие ребенка (22). Учитывая превалирование данных признаков над другими, более подробный анализ представлен именно по данным моделям.

1) Вербализация. Во всех семьях, воспитывающих ребенка с ДЦП и в семьях, воспитывающих ребенка с РН, примерно одинаковое число людей с высокими оценками по данному признаку. Это говорит о том, что дети имеют достаточное количество вербальных контактов со своими родителями, тем самым добиваясь их расположения к себе. Дети имеют возможность высказаться насчёт любого происходящего явления, к их мнению прислушиваются родители. В семьях поощряется выражение собственных взглядов. Такая же картина наблюдалась в семьях, где ребенок был зачат при помощи репродуктивных методик.

4) Подавление воли. В семьях, воспитывающих ребенка с ДЦП – 10 человек ($n = 42$), в семьях, воспитывающих ребенка с РН – 11 ($n = 35$), зачавших детей с помощью ВРТ – 16, из тех, кто подавляет волю своего ребенка. На основании аналитических данных по признакам «вербализация» и «подавление воли» наблюдается некоторое противоречие, где, с одной стороны, родители высказывают свою готовность прислушиваться к мнению ребёнка, но, с другой стороны, признают, что в приоритете остаётся мнение взрослых. Причем, среди всех родителей нет низких оценок по признаку «подавление воли», что говорит об их излишней концентрации на своих детях.

6) Опасение обидеть. Существенная разница возникает в количестве тех, кто опасается обидеть ребенка: со стороны воспитывающих ребенка с ДЦП – 7 человек ($n = 42$), в семьях, воспитывающих ребенка с нарушениями зрения – 1 ($n = 35$). Это можно объяснить существенным различием в самостоятельности детей, и, как следствие, в объеме проявляемой опеки в опрашиваемых семьях: заботясь о ребенке, страдающем ДЦП, требуется применять больше усилий, так как необходима каждодневная упорная работа над сохранением и развитием физических способностей ребенка. Достоверно значимо значением этот показатель был отмечен в группе ВРТ детей, что согласуется с проведенными ранее нами исследованиями о показателе маркера тревожности «способности оставаться одному». Выявленная модель поведения требует разработки индивидуальных программ в семьях, имеющих детей, зачатых при помощи ВРТ.

10) Исключение внесемейных влияний. Признак исключения вне семейного влияния встречается у 36 семей из 108, причём, ни одна семья не получила низких оценок, следовательно, в большинстве случаев родители считают свои действия правильными и внесемейное влияние для них должно быть исключено. Кроме того, у семей, воспитывающих ребёнка с ДЦП, выражен признак сверхавторитета перед детьми, в то время как у родителей, воспитывающих детей с РН он полностью отсутствует и незначительно выражен у семей с детьми после ВРТ.

12) Подавление агрессивности достоверно больше выражено в семьях с бесплодием в анамнезе как в группе детей с ДЦП, так и с РН. Возможно, развитие толерантности в большей степени выражено именно в этих семьях в связи с длительным отсутствием детей и проведенными вспомогательными репродуктивными технологиями.

14) Партнерские отношения также имеют достоверно значимо более высокие оценки и более распространены у семей, имеющих детей вследствие репродуктивных методик. Совместная проблема отсутствия детей, проведение ВРТ, где задействованы оба члена семьи, возможно, в последующем приводит к выстраиванию партнерских отношений в данных семьях.

15) Развитие активности ребенка. Выраженность признака развития активности ребёнка (у 8 человек) в большей степени прослеживается у родителей с ребёнком с ДЦП, что интерпретируется особенностями заболевания. В то время как родители, зачавшие ребенка при помощи ВРТ, достоверно значимо большее внимание уделяют развитию активности ребенка, имеющего РН.

19) Доминирование матери. В семьях с ребёнком, имеющим ОВЖЗ, мать, как правило, проявляет усиленный интерес к ребенку и его состоянию здоровья, в то время как отцы в некоторой степени дистанцируются от проблем ребенка.

21) Уравнение отношений в 39 семьях (36%) из 108 характеризовалось высокими оценками. Данный факт свидетельствует о том, что в этих семьях присутствует оптимальный эмоциональный контакт и только три семьи характеризуются недостаточностью эмоциональных контактов. Остальные семьи имеют средние оценки по данному признаку. Выраженность различных аспектов семейных отношений. По результатам исследования эмоционального отношения родителей к ребенку наблюдается, что у большинства родителей присутствует оптимальный эмоциональный контакт с ребёнком. Это отношение выражается в предоставлении ребенку возможности высказаться. Старшие родственники способствуют активности ребёнка, они поощряют его участие в решении семейных вопросов, кроме того, отношения «родитель-ребёнок» характеризуются как дружеские и, соответственно, можно судить о наличии элементов равенства в семье. В тоже время характерно проявление авторитарности родителей по отношению к своим детям с ОВЖЗ, что выражается, в первую очередь, в подавлении воли детей.

22) Стремление ускорить развитие ребенка достоверно значимо чаще наблюдалось в семьях, воспользовавшихся репродуктивными технологиями для зачатия ребенка, как имеющих детей с ДЦП, так и с РН.

Кроме того, в семьях с бесплодием в анамнезе, по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем, достоверно чаще были отмечены высокие баллы по таким аспектам-признакам как чрезмерная забота, что также подтверждено настоящим и предыдущими нашими исследованиями. Помимо этого, семьи,

имеющие детей, зачатых при ВРТ, значимо чаще испытывают ощущение самопожертвования, подавление сексуальности, а также пытаются совершить чрезвычайные вмешательства в мир ребенка.

Отсутствие излишней эмоциональной дистанции характерно только 8 из 108 семей. Остальным - либо присуща излишняя эмоциональная дистанция, либо они находятся в пограничном состоянии, где уклонение от конфликта сообщает об избегании общения с ребёнком, а раздражительность и строгость родителей ещё больше отдаляют ребёнка от родных. В группе детей, зачатых при помощи ВРТ, полностью отсутствовали признаки характерные для дистанцирования.

Излишняя концентрация на ребенке в разных формах проявляется в большей степени у родителей, которые воспользовались для наступления беременности ВРТ. Кроме того, подобные отношения родителей к ребенку встречаются и в семьях с естественно наступившей беременностью, что может быть обусловлено тяжелым характером заболевания и говорит о наличии чрезмерной заботы, опасении обидеть, подавлении воли ребенка и стремлении ускорить его развитие. Исходя из признаков 3, 13, 19 и 23, которые говорят о хозяйственно – бытовых аспектах отношений, можно сделать вывод о том, что мать играет организующую и руководящую роль в семейных отношениях. Кроме того, в семьях обеих групп высоко ценится отсутствие конфликтов, что указывает на стабильность в отношениях. Различия родительских установок и реакций в группе детей, зачатых при помощи ВРТ, проявлялись в более высоком уровне заботы, чем за детьми зачатыми спонтанно.

На основании проведенного анкетирования были получены следующие данные:

1. В большинстве исследованных семей наблюдались нормальные показатели относительно критериев, содержащихся в методике PARI, то есть долю семей с девиантными показателями можно считать низкой. Это говорит о качественно проделанной социальной и психологической работе с семьей, что свидетельствует о становлении системы адаптации, социализации детей с ОВЖЗ.

2. Родители детей с ограниченными возможностями проявляют высокий уровень заботы по отношению к своим детям, проводят с ними много времени, имеют оптимальный эмоциональный контакт, в достаточном количестве с ними разговаривают. Это означает, что родители должным образом исполняют свои обязательства перед своими детьми, проявляют старание и упорство в восстановлении функций здоровья, что более выражено в семьях, имеющих детей после ВРТ.

3. Результаты исследования показали, что оба родителя в достаточной степени проявляют интерес к здоровью ребенка с ОВЖЗ. Но также стоит отметить, что большее количество времени с ребенком проводят матери и бабушки, нежели отцы и дедушки. Обязанность за поддержку здоровья и лечение такого ребенка, и как следствие, ответственность полностью перекладываются на мать.

4. В исследованных семьях, родители говорят о том, что они регулярно испытывают опасение обидеть своего ребенка, мотивируя это его физической и психической уязвимостью. Что, в свою очередь, говорит о высоком уровне эмоционального напряжения в контактах со своими детьми, и в дальнейшем может привести к психологическому дистанцированию. В семьях же с бесплодием в анамнезе это приводит к гиперопеке над ребенком, зачатым при помощи репродуктивных технологий.

5. В семьях с ребенком, имеющим диагноз ДЦП, наблюдается тенденция в развитии идей об исключительном авторитете родителя перед детьми. Это может привести к ограничению со стороны родителей социальных контактов у ребенка с ДЦП. Также данную тенденцию можно рассматривать как последствие гиперопеки родителей. Кроме того, данный показатель наиболее выражен в семьях, имеющих ребенка после репродуктивных методик. «Потерю связи» с семьёй они видят как некий шаг на пути к самостоятельности детей, хотя в реальной жизни не могут позволить «отпустить» ребёнка от себя. Остальные родители отвечали отрицательно на данное утверждение, подкрепляя это тем, что прочная связь детей с семьёй служит залогом тёплых отношений и наличием взаимопомощи в будущем при вступлении ребёнка в самостоятельную жизнь.

Преимуществом в работе подразделений реабилитационных центров, осуществляющих наблюдение за детьми с ОВЖЗ, в том числе, зачатыми при помощи ВРТ, между врачами – специалистами, педагогами, психологами, социальными работниками позволяет добиваться хороших результатов в социальной и медицинской реабилитации детей. Семьям, имеющим детей, зачатых вследствие применения ВРТ, необходима разработка услуг ранней помощи при межведомственном взаимодействии в условиях медицинского, социального и педагогического обслуживания, что согласуется с Концепцией ранней помощи, принятой в РФ. Кроме того, при оказании специализированной медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация» необходимо учитывать выявленные родительские установки и реакции, планировать привлечение в мультидисциплинарную команду педагогов и психологов для проведения психологического консультирования, коррекции, тренингов и профилактики.

Пилотный проект по формированию системы комплексной реабилитации и абилитации детей с ОВЖЗ, в т.ч. детей-инвалидов, в системе здравоохранения (приказ министерства здравоохранения Свердловской области от 11.01.2018 №16-п «О реализации пилотного проекта по формированию системы комплексной реабилитации и абилитации детей с ограниченными возможностями здоровья и детей-инвалидов в системе здравоохранения») позволил выделить в направление организации взаимодействия в сфере оказания услуг целевые группы по ранней помощи для детей с нарушениями слуха, зрения, угрозы двигательных нарушений, врожденной челюстно-лицевой патологии, а также разработать алгоритм межведомственного взаимодействия, организаций, участвующих в пилотном проекте. По итогам пилотного проекта информация о детях, зачатых при помощи ВРТ, была введена в отчетные формы ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» (приказ 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»).

По результатам реабилитационных вмешательств с использованием программы «ICF-reader» нами была представлена модель пациента, рожденного после ВРТ, имеющего детский церебральный паралич, описанная в терминологии МКФ.

5.4. Использование международной классификации функционирования как инструмента оценки реабилитации детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий

Дети, имеющие ограничения здоровья, являются контингентом для оказания медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация». Согласно приказу МЗ РФ от 23.10.2019 №878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей» [71] медицинская реабилитация осуществляется в зависимости от сложности - уровня курации, а также реабилитационного статуса и диагноза, определяемых на основании МКФ. Международная классификация функционирования, нарушений жизнедеятельности и здоровья основана на концепции биомедицинского характера нарушений здоровья – функций и структур тела, ограничений активности и участия, а также общего воздействия на здоровье человека во взаимодействии с окружающей средой [6]. Реабилитация в контексте МКФ определяется как медицинская стратегия, которая направлена на помощь людям с ограниченными возможностями в достижении оптимального функционирования во взаимодействии с контекстовыми факторами. При этом важный вклад вносит не только медицинская составляющая, но и межведомственное взаимодействие, основанное на работе мультидисциплинарной реабилитационной команды (МРК), использующей МКФ. На примере семьи, имеющей детей, зачатых при помощи ВРТ, продемонстрирована возможность использования МКФ в качестве инструмента оценки реабилитационной помощи [86].

Проведено наблюдательное обсервационное исследование с вмешательством, которое будет продемонстрировано клиническим примером.

Семья, имеющая первичное бесплодие неясного генеза, обратилась в 2009 г. в центр репродуктивных технологий. Было проведено экстракорпоральное оплодотворение с подсадкой двух эмбрионов. Многоплодная беременность протекала с угрозой прерывания, в сроке гестации 30 недель у женщины началась отслойка нормально расположенной плаценты, в связи с чем, в экстренном порядке было проведено оперативное родоразрешение. При рождении дихориальной диамниотической двойни мальчик М. (первый ребенок из двойни) имел массу тела 1400 г, длину 41 см, оценку по шкале Апгар 4/5 баллов. Ребенку в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных была проведена искусственная вентиляция легких в течение пяти дней, затем с диагнозом «Ишемически-геморрагическое поражение ЦНС тяжелой степени (перивентрикулярная лейкомаляция, субкортикальная ишемия, ВЖК тяжелой степени, кистозно-глиозная трансформация)» пациент находился на втором этапе выхаживания в отделение патологии недоношенных детей.

С 3-х месячного возраста наблюдался в Областном центре перинатальной неврологии ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум». В 6 мес. ребенок держал голову, первые слова появились в 2,5 года, фразовая речь - в 4 года. В 2011 году по поводу диагноза «Детский церебральный паралич» была оформлена инвалидность. Ребенок неоднократно поступал в ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» с диагнозом «ДЦП, спастический тетрапарез, тяжелой степени тяжести, GMFCS IV, MACS (Manual ability classification system) III. Субклиническая эпилепсия на ЭЭГ, сгибательно-пронационная установка предплечий, приводящая контрактура тазобедренных суставов, сгибательная установка коленных суставов, нефиксированная plano-вальгусная установка стоп, состояние после оперативного лечения (двухсторонняя аддуктотомия, удлинение сгибателей, артролиз по Грейсу двухсторонний, относительное укорочение нижней конечности на 0,5 см.) Гиперметропия OU I ст. Ангиопатия сетчатки OU. Астигматизм. Белково-энергетическая недостаточность II ст. (БЭН)». Получал специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, по профилю «Педиатрия», вид 12.00.33.013: поликомпонентное лечение рассеянного склероза, оптикомиелита

Девика, нейродегенеративных нервно-мышечных заболеваний, спастических форм детского церебрального паралича, митохондриальных энцефаломиопатий с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов, методов экстракорпорального воздействия на кровь и с использованием прикладной кинезиотерапии.

В возрасте 7 лет 4 мес. проведена оценка нутритивного статуса в соответствие с рекомендациями ESPGHAN по диагностике и лечению детей, имеющих гастроинтестинальные и нутритивные осложнения при неврологической патологии:

1. Клинические признаки БЭН, пролежни, нарушения микроциркуляции;
2. Масса тела по возрасту Z score <2;
3. Кожно-жировая складка над трицепсом (ТКЖС) <10 перцентиля;
4. Низкая масса тела и/ или неспособность набирать массу.

При анализе дневника питания матерью было отмечено увеличение продолжительности кормления более 30 мин в каждый прием пищи, небольшой объем блюд, избирательный аппетит.

Проанализировано пищевое поведение и дневник питания.

1) Режим питания: четыре приема пищи (завтрак, обед, полдник, ужин), продолжительностью от 30 до 45 мин, с интервалами в 3,5 часа;

2) Предпочтения отдает сладким блюдам. Питьевой режим представлен ½ стаканом компота или сладкого чая в сутки, половиной порции супа, кисломолочным напитком;

3) При оценке суточного употребления продуктов, объема блюд родителями был представлен примерный рацион ребенка:

Завтрак: каша овсяная молочная с добавлением ложки оливкового масла, 2 раза в неделю омлет (объем порции 50-150г), бутерброд с хлебом (30 г) и сыром (15 г.)

Обед: суп на мясном бульоне (100 мл), мясо (курица, говядина) 50-60 г. с гарниром (макароны, греча) 80-100 г., домашний компот черносливом 50-100мл или чай с сахаром 100мл.

Полдник – фрукты (банан, груша) или сладости (булочка, печенье – 1 шт), творог 1 раза в неделю (50 г).

Ужин: гарнир, оставшийся с обеда (100 г), кисломолочный напиток – 150 мл.

4) Оценка суточного рациона с подсчетом калорий, белков, жиров и углеводов с использованием таблиц химического состава блюд или с помощью применения компьютерных программ (<https://calorizator.ru/>) [4].

Суточный калораж в среднем составлял 1041 ккал/сут. Макронутриенты: белки 46,15 г/сут, жиры- 23,42 г/сут, углеводы 161,64 г/сут.

5) Сопоставление полученных результатов с рекомендуемыми нормами / потребностями или индивидуально рассчитанными показателями суточной энергетической потребности.

Таблица 36 - Показатели макронутриентов и энергетической ценности у ребенка, абс. значения

Возраст	Белки (г/сут)		Жиры (г/сут)		Углеводы (г/сут)		Энергия (ккал/сут)	
	норма	случай	норма	случай	норма	случай	норма	случай
7–11 лет	63	46,15	70	23,42	305	161,64	2100	1041

Сравнивая показатели суточной потребности с нормативами (табл. 36), очевидно, что ребенок имел дефицит не только по калорийности рациона более чем в два раза, но также и по всем группам макронутриентов.

При оценке ороторных функций выявлены клинические признаки ротоглоточной дисфагии (поперхивание, увеличение времени кормления, булькающий голос). По классификации EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System, «Система классификации способности принятия пищи и жидкости») ребенок имел III уровень - ест и пьет с некоторыми ограничениями безопасности.

Учитывая параметры физического развития, оцененные по шкале Life Expectancy Project для детей с GMFCS IV (масса к возрасту 10 перцентиль, Z-score: -1,28, рост к возрасту 75 перцентиль, Z-score: 0,67, ИМТ 0,2 перцентиль, Z -score: -

2,8, по WHOAnthroPlus (масса к возрасту Z -score: -3,59, рост к возрасту Z -score: -1,28, ИМТ 10,5, Z -score: -4,33). Физическое развитие среднее, при дефиците массы тела средней степени тяжести.

Проведено нутритивное вмешательство методом сипинга - гиперкалорийные смеси с клетчаткой повышенной вязкости (1,5 ккал/мл), с пищевыми волокнами, степень сгущения 1. Общая цель – нормализация нутритивного статуса, самостоятельный прием пищи. Цель программы на краткосрочный период было увеличение окружности плеча за 3 мес. путем снижения времени кормления после 3 мес. приема гиперкалорийной смеси повышенной вязкости при обучении матери.

Уравнение Харриса-Бенедикта = энергия основного обмена (ЭОО) 887 ккал х фактор активности (ФА) 1,25 + фактор роста 5 ккал/ 20г/сут = 1209 ккал/сут

Уравнение ВОЗ = ЭОО 821,88 ккал/сут ФА 1,25 + фактор роста 5 ккал/ 20г/сут = 1127 ккал/сут

Schofield = ЭОО 842,4 ккал х ФА 1,25х фактор роста 5 ккал/ 20г/сут = 1153 ккал/сут.

Ростовой метод = 11,1 ккал х 116 см = 1287 ккал/сут.

Объем жидкости 1362 мл/сут.

Ребенку на полдник была назначена гиперкалорийная смесь с клетчаткой повышенной вязкости (1,5 ккал/мл), с пищевыми волокнами, ступень сгущения 1, консистенция сиропа, со вкусом земляники и ванили в объеме 150 мл/сут, что обеспечивало прибавку 225 ккал/сут, 15 г белка/сут, 10 г жира/сут, и 18 г углеводов/сут. При убедительности в хорошей переносимости доза была увеличена до двух приемов пищи на второй завтрак и полдник. Дополнительно ребенку с целью дотации жидкости было рекомендовано допаивание водой, протирание ротовой полости смоченными салфетками, облизывание кубиков льда для стимуляции жажды и аппетита.

Параметры нутритивного статуса до и после проведения нутритивного вмешательства представлены в таблице 37.

Таблица 37- Параметры нутритивного статуса до и после нутритивного вмешательства

Параметры	До вмешательства	После вмешательства
Масса тела, кг	14,1	14,8
Z – score масса/возраст, SDS	-1,28	-0,95
Рост, см	116	116
Z – score рост/возраст, SDS	0,67	0,67
ИМТ, кг/м ²	10,48	11
Z – score ИМТ/возраст, SDS	-2,5	-1,97
Кожно-жировая складка над трицепсом плеча (КЖСТ), мм	8	11
Кожно-жировая складка под лопаткой, мм	3	4
Кожно-жировая складка над biceps, мм	5	6
Окружность средней трети плеча, см	16	19
Окружность мышц средней трети плеча, см (запас мышечного белка)	13,4	15,5
Процентное содержание жира в теле, %	11,4	16,21
Продолжительность кормления	40 мин	20 мин
Частота стула, раз/нед	1	3
Характеристика стула по Бристольской шкале	1	3

Помимо медицинских мероприятий ребенок получил в условиях ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» курс кондуктивной педагогики по методу А.Пете. В рамках образовательной программы ребенок овладел техникой принятия пищи, поднесения ложки ко рту, позиционирования путем многократного повторения действий под руководством кондуктолога. Кроме того, при поддержке благотворительного фонда было приобретенное техническое средство реабилитации (ТСР): кресло-коляска с приставным столиком, подголовником с боковыми упорами для головы, боковыми упорами для тела, держателем для ног, для оптимизации позы во время кормления, повышения транспортной доступности ребенка для достижения школы и непосредственно перемещению в ней.

В таблице 38 представлен фрагмент категориального профиля МКФ врача-педиатра по нутритивному статусу до и после вмешательств.

Таблица 38 - Категориальный профиль врача-педиатра по нутритивному статусу ребенка, зачатого при помощи ВРТ, выраженный в категориях МКФ

Код МКФ	Категория МКФ	Определитель МКФ, оценка (% нарушений)	
		до вмешательства	после вмешательства
Функции			
b510	прием нутриентов	3 (50-95)	2 (25-49)
b5105	глотание	2 (25-49)	1 (5-24)
b515	пищеварения	2 (25-49)	1 (5-24)
b530	сохранения массы тела	3 (50-95)	2 (25-49)
b540	общие метаболические функции	2 (25-49)	2 (25-49)
Структуры			
s540	структура кишечника другая уточненная	3 (50-95)	3 (50-95)
s598	структуры, относящиеся к пищеварительной системе, метаболизму и эндокринной системе, другие уточненные	2 (25-49)	2 (25-49)
Активность и участие			
d155	приобретение практических навыков	P3 (50-95) K4 (96-100)	P2 (25-49) K3 (50-95)
d2302	исполнение повседневного распорядка	P3 (50-95) K4 (96-100)	P2 (25-49) K3 (50-95)
d4103	изменение позы тела при положении сидя	P3 (50-95) K4 (96-100)	P1 (5-24) K3 (50-95)
d4153	нахождение в положении сидя	P3 (50-95) K4 (96-100)	P0 K4 (96-100)
d420	перемещение тела	P3 (50-95) K4 (96-100)	P1 (5-24) K3 (50-95)
d440	использование точных движений кисти	P3 (50-95) K4 (96-100)	P3 (50-95) K4 (96-100)
d460	передвижение в различных местах	P3 (50-95) K4 (96-100)	P3 (50-95) K4 (96-100)
d5301	регуляция дефекации	P3 (50-95) K4 (96-100)	P3 (50-95) K 2 (25-49)
d550	прием пищи	P3 (50-95) K4 (96-100)	P1 (5-24) K2 (25-49)
d560	питье	P3 (50-95) K4 (96-100)	P1 (5-24) K2 (25-49)

d7601	отношение родители-дети	P3 (50-95) K4 (96-100)	P1 (5-24) K2 (25-49)
d820	школьное образование	P1 (5-24) K4 (96-100)0	P1 (5-24) K2 (25-49)
d910	жизнь в сообществах	P1 (5-24) K4 (96-100)	P1 (5-24) K2 (25-49)
Факторы окружающей среды		Барьеры	Облегчающие факторы
e 130	изделия и технологии для обучения (кондуктивная педагогика)	0	+2
e 130	изделия и технологии для обучения (кондуктивная педагогика)	0	+2
e310	семья и ближайшие родственники (гиперопека матерью)	1	0
e340	персонал, осуществляющий уход и помощь (кормит мать пюреобразной пищей не улучшающей статус)	3	0
e355	профессиональные медицинские работники (разработка нутритивной программы)	1	0
e410	индивидуальные установки семьи и ближайших родственников (гиперопека)	2	0
e440	индивидуальные установки персонала, осуществляющего уход и помощь (гиперопека)	1	0
e450	индивидуальные установки профессиональных медицинских работников (отсутствие назначения лечебного питания)	2	+2 (после консультации специалиста)

Продолжение таблицы 38

e580	службы, административные системы и политика для предотвращения болезней и лечения, обеспечения медицинской реабилитацией и пропаганды здорового образа жизни (отсутствие ТСП, назначения лечебного питания)	3	+2 (благотворительные фонды)
e1150	основные изделия и технологии для личного повседневного использования (подбор ложки, столика)	2	+3 (после занятий кондуктивной педагогикой)
Средняя по степени выраженности нарушения	1,51	$121/43=2,8$	$80/43=1,86$

Продолжение таблицы 38

Примечание: оценка степени проблемы (0 = все в порядке до 4 = явная проблема) в компонентах функций тела (b), структурах тела (s), деятельности и участии (d); степени положительного (+) или отрицательного воздействия факторов окружающей среды (e).

Оценка достижения цели программы составила 1,51, что свидетельствует о хороших результатах проведенной реабилитации [94].

По данным табл. 38 очевидно, что после проведения нутритивного вмешательства были снижены ограничения жизнедеятельности как ребенка, так и семьи. Мероприятия, назначенные врачом-педиатром, в составе мультидисциплинарной реабилитационной команды, использующей МКФ, привели к уменьшению времени кормления за счет правильного позиционирования ребенка, применения смесей с повышенной калорийностью и сгущением (улучшение глотания, увеличение полуокружности плеча), появлению регулярного стула из-за наличия в смесях пищевых волокон. Приобретен навык приема пищи

благодаря обучению ребенка точным движением кисти, проводимому кондуктивным педагогом. Ребенок с помощью ТСР стал более эффективно передвигаться на улице и в коррекционной школе. Лица, осуществляющие уход, были обучены врачом – педиатром и кондуктивным педагогом технике кормления, а также поддержанию тела ребенка в положении сидя, что привело к улучшению детско-родительских отношений и к переводу барьеров в фасилитаторы факторов окружающей среды.

Таким образом, помимо медицинских мероприятий необходимо дальнейшее психолого-педагогическое сопровождение семей и их детей с целью развития и поддержания индивидуальных способностей ребенка в социуме, коммуникативной составляющей, снижения уровня тревожности в данных семейных парах при помощи индивидуальных и групповых психологических тренингов.

Резюме

По результатам данных, представленных в главе 5 следует, что не только рекомендуемый медицинским сообществом показатель take baby home не отражает в должной мере здоровья младенцев, зачатых при ВРТ, но и диагнозы при выписке из родильного дома также не позволяют прогнозировать его развитие в дальнейшем. Оценивая нервно-психическое развитие доношенных младенцев, исключив неблагоприятные факторы, потенциально оказывающие влияние на здоровье детей, мы выявили показатели когнитивной, речевой и моторных шкал Bayley-III, отличающиеся от контрольной группы детей, но находящиеся в интервале средних нормальных значений. Выявленные различия необходимо учитывать при динамическом наблюдении детей, зачатых при помощи ВРТ, в раннем возрасте для оценки дебюта задержки нервно-психического развития.

Преждевременные роды, регистрируемые достоверно чаще в группе младенцев, зачатых при помощи ВРТ, повышают риск формирования инвалидизирующих заболеваний (ретинопатия недоношенных, детский церебральный паралич). При сравнении младенцев с РН и ДЦП в группе, зачатых при ВРТ, отмечаются не только особенности физического развития, но и

повышение заболеваемости в раннем возрасте, в том числе врожденных аномалий. Оценка нутритивного статуса этих детей свидетельствует о необходимости индивидуального подхода не только на этапе диагностики нарушений питания (специализированные шкалы физического развития, опросники по нарушению питания, система классификации пищи и жидкости), но и при проведении реабилитационных мероприятий (программы для ЭВМ для расчета питания, назначение специализированных продуктов лечебного питания), эффективность которых демонстрирует МКФ. Биомедицинская концепция МКФ целесообразна при оценке качества реабилитационных мероприятий, проводимых в семье, имеющей детей, зачатых при помощи репродуктивных технологий для достижения главной цели реабилитации - оптимизации функционирования человека. Исследование родительских установок и реакции родителей подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода при оказании комплексной помощи семье, имеющей в анамнезе бесплодие. Младенцы, зачатые при помощи ВРТ, могут быть отнесены к детям целевой группы, нуждающихся в услугах ранней помощи. Программа ранней помощи семье и ребенку должна быть основана на межведомственном взаимодействии и проводиться с учетом заболеваний, статистически значительно преобладающих в группе детей, зачатых при помощи ВРТ, с привлечением междисциплинарной команды специалистов.

Глава 6. ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭКОНОМИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ВРТ, СОЗДАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ВРТ И ФУНКЦИОНАЛЬНО-СТРУКТУРНОЙ МОДЕЛИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ РЕБЕНКУ И СЕМЬЕ С БЕСПЛОДИЕМ

6.1. Информационные системы как инструмент оценки экономической эффективности ВРТ в РФ и на территории Свердловской области

На территории России начиная с 2000 года ежегодно формируется реестр ВРТ, в котором отражаются количественные и качественные характеристики и показатели по всем субъектам федерации без разграничений предоставления платных услуг и услуг, предоставленных в рамках системы ОМС. Контингент пользователей услугами ВРТ не отражает принадлежность потребителя услуги к той или иной стране, что также затрудняет оценку социально-экономической эффективности реализации данных услуг населению [28, 91, 107].

Таблица 39 – Результативность реализации технологий ВРТ в России за 2013-2017 гг. [99]

Показатели	2013 год	2014 год	2015 год	2016 год	2017 год
Количество начатых лечебных циклов	64918	88701	104250	113976	129746
Беременностей всего	19734	26918	32263	33780	38417
Удельный вес числа беременностей от количества начатых циклов, %	30,1	30,3	30,9	29,6	29,6
Родов всего*	13585	18809	23374	24282	26933
Удельный вес количества родов от количества начатых лечебных циклов, %	20,9	21,2	22,4	21,3	20,8

Примечание:* Роды включают все случаи рождения живым и/или мертвым плодом. В соответствии с позицией ВОЗ сроки прерывания беременности от 20

недель отнесены к родам. В России роды считаются со срока 22 недель. В данной графе учитываются роды по критерию ВОЗ.

Анализ данных таблицы 39 свидетельствует об увеличении лечебных циклов в 2017 году в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем 2013 года. Обращает на себя внимание устойчивая тенденция результативности реализации ВРТ в течение всего анализируемого периода, а именно повышение удельного веса беременностей и родов. Так, наступление беременностей наблюдается в 30% случаев и в 20-22% случаев завершается родами, что сопоставимо с мировыми данными [7]. Вместе с тем, необходимо отметить, что в целях оценки социально-экономической эффективности в народно-хозяйственном масштабе страны необходимо формировать, мониторировать и анализировать базы статистической информации в разрезе государственной и частной системы здравоохранения в силу различий источников финансирования, а также уровня цен и тарифов в системе ОМС. Кроме того, отсутствует сформированная статистическая база данных о состоянии здоровья родившихся младенцев, так как расходы государства на содержание и медицинское сопровождение различных групп детей будут в значительной мере разниться, а также в будущем эти дети в различной степени будут вовлечены в общественное воспроизводство государства.

Таблица 40 – Стоимостная характеристика технологий ВРТ [108]

Страны	Средняя цена, долл. США	Индекс соотношения стоимости медицинских услуг
Индия	3000 - 8000	2,7
Польша	4500	2,3
Турция	4000 - 8300	3,0
Великобритания	4000 - 10000	3,5
США	12500 - 15000	6,5
Россия	1500 - 2500	1,0

Данные таблицы 40 отражают высокую привлекательность медицинских услуг в России в силу их относительной низкой стоимости при достаточно высоком уровне оказания медицинской помощи. Стоимость экстракорпорального оплодотворения ниже в 2 – 6 раз по сравнению с другими сравниваемыми странами. Кроме того, во

многих государствах нормы законодательства запрещают или ограничивают определенным контингентам населения предоставление технологий ВРТ. Можно предположить, что увеличение потоков медицинского туризма с целью реализации технологий ВРТ с каждым годом будет только увеличиваться. С одной стороны, это увеличение экономического эффекта как для государства, так и для медицинской организации в виде дополнительных финансовых потоков, но с другой стороны, это единовременное вливание финансовых средств, не предполагающих долговременной отдачи в будущих периодах времени, так как рожденный ребенок не будет включен в процесс общественного воспроизводства России. Таким образом, на наш взгляд необходимо формирование статистических баз данных по реализации ВРТ в разрезе территориальной принадлежности потребителей услуг и по принадлежности медицинских организаций к частной и государственной системе здравоохранения России в силу значительного варьирования цен на услуги.

Таблица 41 – Результативность реализации технологий ВРТ в Свердловской области в системе ОМС [101]

Показатели	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год
Количество начатых лечебных циклов	2500	2775	3409	3380
Родов всего*	571	680	948	527 (ОМС)
Удельный вес количества родов от количества начатых лечебных циклов, %	22,8	24,5	27,8	15,6

Данные таблицы 41 подтверждают характерную тенденцию результативности реализации ВРТ в количестве наступивших беременностей и родов на территории Свердловской области и Российской Федерации. Тем не менее, следует отметить, что удельный вес количества родов в общем числе начатых циклов в Свердловской области выше, чем по России и составляет 27,8. Вместе с тем, для оценки экономического эффекта необходимо рассмотреть состояние здоровья родившихся детей. В силу несформированной базы данных о

родившихся детях при помощи технологий ВРТ (рожденные дети формируют общую статистическую базу) нами были оценены только те случаи, которые отражены в статистической отчетности ТФОМС за 2019 год.

Таблица 42 - Стоимостные показатели реализации ВРТ по Свердловской области в системе ОМС за 2019 год

Показатели	Средняя стоимость, руб.	Количество родов	Количество женщин*, %	Сумма затрат, руб.
Средняя стоимость ЭКО	96656,0	527	100	50 937 712
Средняя стоимость сопровождения беременности без осложнений	6604,5	320	60,8	2 113 440
Средняя стоимость сопровождения беременности с осложнениями	8194,5	207	39,2	1 696 261
Стоимость родоразрешения через естественные родовые пути	23759,5	226	42,8	5 369 647
Стоимость операции Кесарево сечение	24478,0	301	58,2	7 367 878
ИТОГО	-	527	100	67 484 938

Примечание: *данные взяты из АС «РАМ»

Как свидетельствуют показатели таблицы 42 совокупные расходы системы ОМС на проведение ЭКО, сопровождения беременности и родов составили в 2019 году около 67,5 млн. руб. Необходимо отметить, что в структуру расходов не включены расходы, связанные с непродуктивной реализацией технологий ВРТ. При анализе статистической информации по России и Свердловской области, возможно предположить, что сумма финансовых затрат на проведение ЭКО с отрицательным результатом составляет около 78-80% и только около 20% - разрешаются родами.

Таким образом, соблюдая пропорции результативности реализации ВРТ, выявленные за последние пять лет, можно утверждать, что сумма 50 937 712 руб. представляет в среднем около 21% от общей суммы затрат на предоставление данного вида услуг и составит 242 560 534 руб, а общая сумма затрат на рождение детей посредством применения ВРТ - 259 107 760 руб. Опираясь на тенденции последних лет можно предположить увеличение затрат на проведение технологий ВРТ в среднем на 8-10% без учета изменения индекса потребительских цен на товары и услуги в Российской Федерации, т.е. в среднем на 26 – 30 млн. руб.

При анализе оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология с использованием вспомогательных репродуктивных технологий» на территории Свердловской области необходимо отметить организованную систему диагностики, лечения и профилактики беременным женщинам, имеющим факторы тромбогенного риска [51]. Выявление полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, нарушениями фоллатного цикла и эндотелиальной дисфункции проводится, в том числе, у бесплодных пар, прибегнувшим для наступления беременности к ВРТ, на базе ГАУЗ СО «Клинико-диагностического центра» г. Екатеринбурга. В настоящем исследовании по данным АС «РАМ» беременность, наступившая при применении ВРТ, у 15,7% (n =129) женщин осложнилась генетически обусловленной тромбофилией. Дети, рожденные от женщин, имеющих носительство тромбогенных мутаций, по данным авторов [92, 117, 311] являются группой риска по развитию сосудистых катастроф. В последующем острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) приводят к тяжелым двигательным нарушениям, требующим оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи по профилю «медицинская реабилитация». При этом у детей с двигательными нарушениями, получающих ботулинотерапию, необходимо учитывать этиологическую причину развития ОНМК. Таким образом, детям, зачатым при помощи ВРТ, необходимо проводить раннюю диагностику при фенотипических проявлениях тромбоза, разрабатывать комплексную систему профилактики тромбоэмболических осложнений, а при развитии двигательных нарушений после ОНМК - индивидуальную программу

реабилитации и абилитации, с учетом имеющихся генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии.

6.2. Оценка экономического потенциала ВРТ по данным информации о состоянии здоровья детей

Для расчета экономического потенциала ВРТ, с учетом сохранения персональных данных, из ТФОМСа Свердловской области была запрошена информация относительно идентификационного номера застрахованной женщины, которой были проведены ВРТ согласно Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2016 – 2019 г.г. [25]. Данные (всего 32133 строки) содержали количество полных лет на момент проведения этапа ВРТ; информацию о МО, проводившей ВРТ; сведения о течении беременности; дату окончания лечения и окончания случая родов (с родовым КСГ). Средний возраст на момент проведения процедуры составил 32, 9 (24 – 43) лет.

Информация о детях была представлена совокупностью данных о 523 пациентах, получавших медицинскую помощь в системе ОМС Свердловской области в раннем возрасте от рождения до трех лет жизни. Кроме того, были собраны данные о сроке беременности на момент родов (недель); идентификационном номере ребенка; дате рождения ребенка; наименовании медицинской организации, где получал лечение ребенок, а также условий 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.

При анализе гестационного возраста (рис.14) установлено, что более 70% детей (70,9%, $n = 371$) родились в преждевременном сроке гестации. Данная информация совпадает с полученными прежде сведениями из ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» ГАУЗ СО «ОДКБ».

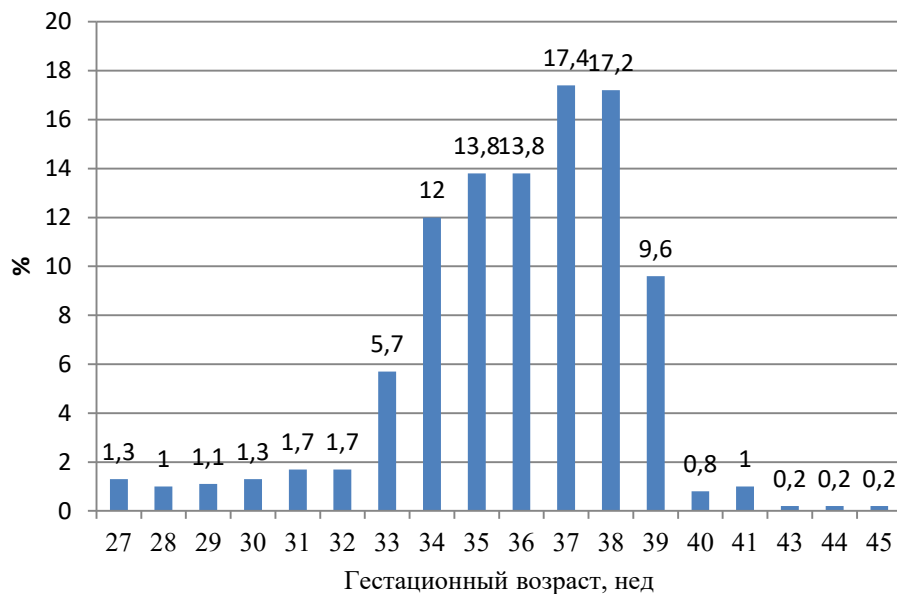


Рисунок 14 – Гестационный возраст детей в неделях, %

В разрезе кодов МКБ-10 в течение первых трех лет жизни детям, зачатым при помощи ВРТ, в рамках программы государственных гарантий было поставлено 17815 диагнозов. Структура и частота диагнозов, а также возраст детей представлены в таблице 43. Как следует из таблицы 43, большинство детей имели диагнозы Z (42,7%), с преобладанием Z 00.1 (17,7%), что подтверждено ранее полученными нами данными, представленными в предыдущих главах настоящего исследования. Второе место по частоте диагнозов из реестров оказания медицинской помощи в рамках территориальной программы государственных гарантий занимал класс МКБ10 J – Болезни органов дыхания (18,2%), с наибольшей частотой регистрации «Острой инфекции верхних дыхательных путей неуточненной» J06.9 (11,4%) в первые два года жизни.

Третье место (15,7%) принадлежало болезням нервной системы с преобладанием «Энцефалопатии неуточненной» G 93.4 (11,5%) на первом году жизни. Частота врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений, также как и по данным предыдущих глав диссертационной работы, не превышала общепопуляционный показатель и составляла 2,4%.

Таблица 43- Структура и количество диагнозов детей по МКБ-10 в зависимости от возраста (n=523), абс. значения

Классы по МКБ-10	Возраст / количество диагнозов, n=523								
	0-3 мес	4-6 мес	7-9 мес	10-12 мес	13-18 мес	19-24 мес	25-30 мес	31-36мес	Всего, n, (%)
A00-B99	25	21	44	53	104	60	45	710	363 (2,1)
C 00-D48	15	20	22	14	23	24	19	7	144 (0,8)
D 50-D 89	69	94	64	45	81	22	14	7	396 (2,2)
E00-E90	28	35	40	31	38	18	10	5	205 (1,2)
G00-G99	518	608	649	528	305	101	51	14	2774 (15,7)
H00-H59	195	151	59	38	86	27	28	11	595 (3,4)
H60-H95	12	16	22	13	22	13	18	4	120 (0,7)
I00-I99	3	4	0	3	6	2	3	0	21 (0,1)
J00-J99	233	351	411	417	706	555	447	102	3222 (18,2)
K00-K93	148	97	81	59	98	43	31	7	564 (3,2)
L00-L99	65	66	53	49	59	26	29	7	354 (2,0)
M00-M99	11	16	9	8	53	39	36	7	179 (1,0)
N00-N99	61	40	45	27	54	28	50	6	311 (1,8)
P00-P96	97	4	0	0	0	0	0	0	101 (0,6)
Q00-Q99	103	79	70	48	79	30	9	6	424 (2,4)
R00-R99	31	35	29	5	38	16	15	1	170 (0,9)
S00-T98	5	15	38	27	45	34	28	2	233 (1,3)
Z00-Z99	1464	1298	1052	948	1611	640	458	83	7554 (42,7)
Итого	3083	2951	2682	2313	3408	1678	1291	279	17685

Всего было зафиксировано 30945 обращений за медицинской помощью, из них большинство (рис.15) приходилось на первичную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях.

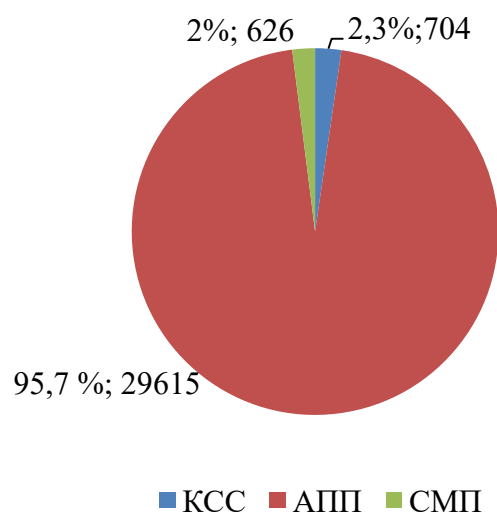


Рисунок 15 - Условия оказания медицинской помощи детям, зачатым при помощи ВРТ, %, абс. значения

Примечание: КСС – круглосуточный стационар, АПП амбулаторно-поликлиническая помощь, СМП - скорая медицинская помощь.

При оценке обращений за медицинской помощью было выявлено, что большинство детей обращались в возрасте с рождения до трех месяцев, а затем уже в возрасте с одного до полутора лет.

Таблица 44 – Анализ обращаемости за медицинской помощью детей, зачатых при помощи ВРТ, в раннем возрасте, n=523, абс.значения

Параметры	Количество обращений и диагнозов			
	Обращения	Число обратившихся детей	Число обращений на одного ребенка	Число диагнозов на одного ребенка
0-3 мес	6470	464	13,9	6,6
4-6 мес	4475	463	9,7	6,4
7-9 мес	4259	463	9,2	5,8
10-12 мес	4280	431	9,9	5,4
13-18 мес	6113	401	15,2	8,5
19-24 мес	2744	240	11,4	7
25-30 мес	2099	175	12	7,4
31-36мес	505	65	7,8	4,3

Таким образом, по данным табл. 44 в среднем на одного ребенка приходилось 11,5 обращений и 6,5 диагнозов в течение раннего возраста. К возрасту трех лет количество обращений снижается. Превалирование процента недоношенных детей и максимальное количество обращений в течение первых трех месяцев жизни свидетельствует об обследовании младенцев на ретинальной камере с целью диагностики ретинопатии в Областном центре ретинопатии недоношенных ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум».

Анализируя количество диагнозов в зависимости от гестационного возраста, как видно из табл. 45, максимальное количество на одного ребенка (21) принадлежало недоношенным детям, рожденным с экстремально низкой массой тела. Однако необходимо отметить, что переношенные дети, рожденные в сроке гестации 42-45 нед, также имели повышение частоты диагнозов по сравнению с доношенными детьми.

Таблица 45 – Анализ обращаемости за медицинской помощью детей, зачатых при помощи ВРТ, в зависимости от гестационного возраста, n=523, абс.значения

Параметры	Количество диагнозов			
	Всего диагнозов	Число диагнозов без класса МКБ 10- Z	Число диагнозов на одного ребенка всего	Число диагнозов на одного ребенка без класса МКБ 10- Z
28 и менее, n=12	254	199	21	16,6
29-32, n=31	551	392	17,7	12,7
33-35, n=165	2628	1601	15,9	9,7
36-37, n=163	2493	1569	15,3	9,6
38-41, n=149	2062	1193	13,8	8,0
42-45, n = 3	56	43	18,7	14,3
Всего	8044	4997		

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 (рис.16).

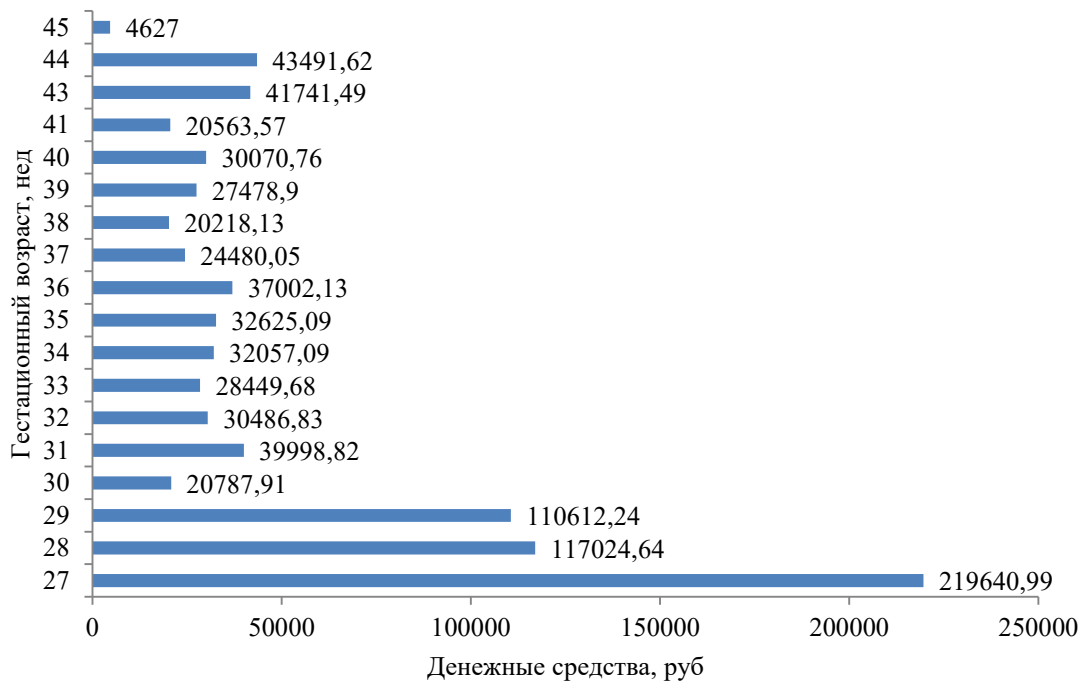


Рисунок 16 - Денежные средства, затраченные по ОМС, в зависимости от гестационного возраста ребенка, n= 523, руб

Очевидно, что статистически значимо наиболее затратно является выхаживание детей с экстремальной и очень низкой массой тела.

С помощью множественной регрессии были визуализированы количественные зависимости между гестационным возрастом детей и денежными средствами, затраченными на оказание им медицинской помощи (рис.17). Согласно полученным данным, доношенные дети, также как и недоношенные (30 - 37 нед.), требуют равнозначных сумм денежных средств, в отличие от детей с гестационным возрастом 29 нед. и менее, а также, рожденных от переносимой беременности.

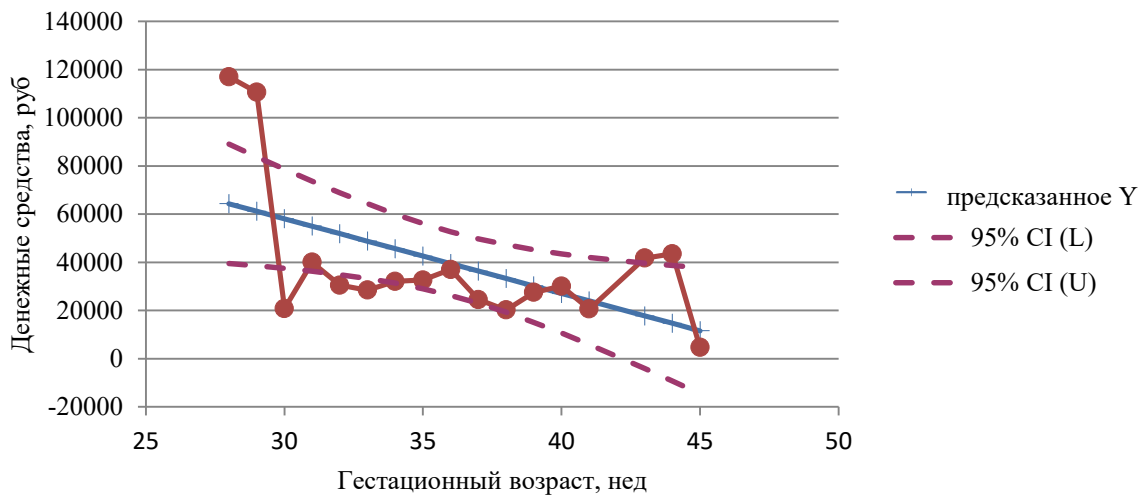


Рисунок 17 – Количественные зависимости между гестационным возрастом детей и денежными средствами

Примечание: 95%CI - 95% доверительный интервал (L) - верхний, (U) - нижний d.f.1,0; MS 139,3; F 6,67; $p=0,02$; $R^2=0,3$

Информация об инвалидности анализируемой группы детей из базы ТФОМС была сопоставлена со сведениями из автоматизированной системы «Адресная социальная помощь», где было идентифицировано восемь детей, имеющих статус «ребенок - инвалид». Необходимо отметить, что 87,5% ($n=7$) детей-инвалидов были рождены в преждевременном сроке гестации. В структуре инвалидности недоношенных детей преобладали болезни нервной системы (детский церебральный паралич со стойкими выраженными и значительно выраженными нарушениями нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, психических, языковых и речевых функций, $n=5$, 63%). Кроме того, встречались заболевания дыхательных путей (болезни органов дыхания со значительно выраженными нарушениями функций дыхательной системы, характеризующиеся тяжелым течением с хронической дыхательной недостаточностью III степени, $n=1$, 12,5%), кишечника (носитель илеостомы после перенесенного некротического энтероколита $n=1$, 12,5%), врожденные пороки челюстно-лицевой области (врожденная полная расщелина губы, твердого и мягкого неба; $n=1$, 12,5%).

Клинический пример доношенного ребенка-инвалида и расчет экономического потенциала будут приведены в настоящей главе.

Кроме того, была получена информация о детях, находящихся в специализированных домах ребенка, расположенных на территории Свердловской области (n=3). Все дети были рождены недоношенными и сформировали паллиативные состояния.

Используя информацию из баз данных медицинских организаций, а также результаты, полученные в предыдущих главах настоящего исследования, для определения дополнительных расходов государства на содержание и лечение детей, зачатых при помощи ВРТ, необходимо рассмотреть структуру новорожденных по уровню состояния их здоровья (табл. 46).

Таблица 46 - Количественные показатели исходов ВРТ по Свердловской области в системе ОМС, n =523

Показатели	Всего, чел	Удельный вес, %
Количество рожденных здоровых детей	223	42,6
Количество рожденных детей с патологиями, всего	300	57,4
в т.ч.	223	42,6
- к 18 годам возможность полной реабилитации (здоровые)		
- к 18 годам возможность иметь рабочие группы инвалидности	53	10,1
- инвалиды нерабочих групп	24	4,6
в т.ч.	3	0,6
- дети, находящиеся в специализированных домах ребенка*		
Итого	523	100

Примечание: * дети, имеющие статус ребенок-инвалид, находящиеся в паллиативных состояниях.

Данные таблицы 46 наглядно свидетельствуют о том, что большая часть рожденных детей (57,4) имели патологию различной степени тяжести, что несомненно приведет к дополнительным затратам со стороны государства на лечение и реабилитацию данной категории. Тем не менее, 446 детей (n=223,

рожденных здоровыми и $n=223$, имеющие возможность полной реабилитации) будут являться полноценными членами общества и при последующей трудовой деятельности принесут возврат затраченных вложений.

Методические подходы к определению экономической эффективности системы здравоохранения основываются прежде на соотношении суммы полученного экономического эффекта и суммы затрат от реализации лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий, а также суммы понесенного экономического ущерба или потери экономической выгоды. Экономическая эффективность может измеряться как в абсолютных, так и в относительных показателях по следующим формулам:

$$Эа = E - З \quad (1)$$

$$Эа = E / З \quad (2)$$

где:

Эа - абсолютная экономическая эффективность, рассчитанная в рублях;

Эа - относительная экономическая эффективность, рассчитанная в индексах;

E – сумма полученных экономических эффектов (результатов) от реализации медицинской технологии;

З – сумма затрат на реализацию медицинских технологий.

При описании состояния экономики любой страны обычно используют следующие параметры: валовой внутренний продукт (ВВП), валовой внутренний продукт на душу населения (ВВП на душу населения) и валовой национальный продукт (ВНП) [3, 84].

Таблица 47 - ВВП на душу населения в России 2017 - 2019 г.г. [9]

Показатели	2017 год	2018 год	2019 год
Валовый внутренний продукт на душу населения по данным МВФ, дол. США	27967	29267	30284
Валовый внутренний продукт на душу населения по данным ВБ, дол. США	25767	27147	нет данных

Валовый региональный продукт Свердловской области, руб.	492 434,2	527 158,5	нет данных
Индексы физического объема валового регионального продукта, % к предыдущему году	102,0	102,3	нет данных

Продолжение таблицы 47

Используя тенденцию увеличения индекса физического объема налогового внутреннего продукта (табл. 47) в среднем на 2% за год, можно рассчитать предполагаемый показатель налогового регионального продукта в текущих ценах в 2019 году, который будет составлять около 537 700 руб. в расчете на душу населения Свердловской области. Анализируя статистические показатели результативности реализации технологий ВРТ и предполагаемую трудовую деятельность детей, рожденных посредством технологий ВРТ, возможно определить социальный эффект государства с 2040 года в текущих ценах 2019 года (молодые люди вовлекаются в процесс общественного производства в возрасте 21 года, когда получено профессиональное образование. Трудовая деятельность в среднем длится около 40 лет в расчете на 1 работника).

$$E = 446 * 537700 * 40 = 9\,592\,568\,000 \text{ (руб.)}$$

Таким образом, сумма полученного экономического эффекта от внедрения и реализации технологий ВРТ в современной реальности предположительно будет составлять для экономики Свердловской области и государства около 9,6 миллиардов руб. в текущих ценах 2019 года. На первый взгляд экономический эффект является внушительным для экономики субъекта федерации, но необходимо сопоставить полученный результат с понесенными затратами, которые будут складываться за счет увеличения ответственности со стороны государства за лечение, содержание, реабилитацию и социализацию детей, родившихся с серьезными патологиями. Таким образом, наряду с положительным экономическим эффектом будет наблюдаться и рост затрат на содержание детей-

инвалидов, а также в связи с реабилитацией детей, рожденных изначально с патологиями, реабилитированными к 18 годам жизни ребенка (табл.48).

Таблица 48 – Структура инвалидности детей, рожденных после применения ВРТ, в Свердловской области по данным ТФОМС (n=523), ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» (n = 1683), автоматизированной системы «Адресная социальная помощь» (n=8)

Класс заболеваний	Количество детей-инвалидов, чел.	Удельный вес, %	Стоимость реабилитации за год, руб.
Всего	65	100	
Новообразования	1	1,5	239858
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	3	4,6	239858
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1	1,5	41888
Болезни нервной системы	40	61,5	137132
Болезни глаза и его придаточного аппарата	1	1,5	-
Болезни уха и сосцевидного отростка	9	13,9	89760*
Болезни системы кровообращения	2	3,1	68816
Болезни органов дыхания	1	1,5	41888
Болезни органов пищеварения	2	3,1	41888
Врожденные пороки развития	5	7,8	117186

Примечание:* один раз в пять лет проведение замены речевого процессора, стоимостью 623 331 руб.

Всего из баз данных ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», ТФОМС (n= 2206) процент инвалидности составил 2,9%. При этом из всех случаев инвалидность в 86% была присвоена детям, рожденным в преждевременном сроке гестации.

Для объективной оценки экономического потенциала помимо информации из ТФОМС была изучена база данных мониторинга детской смертности TADS (технология анализа детской смертности) в Свердловской области, где среди 523 детей из базы ТФОМС и 1683 из ИС «Регистр ранней помощи «ОДКБ» было идентифицировано 10 детей, умерших в неонатальном периоде. Структура диагнозов, возраст и антропометрические показатели умерших детей отображены в табл. 49.

Таблица 49 – Структура диагнозов, возраст и антропометрические показатели умерших младенцев, n=10

Возраст наступления смерти, сут	Антропометрические показатели, масса, г/длина тела, см	Основное заболевание или патологическое состояние, МКБ-10	Другие заболевания или патологические состояния, МКБ-10	Основное заболевание или патологическое состояние матери, оказавшее неблагоприятное влияние на плод или ребенка
2	695 г/ 29 см	Р 36.8 – Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальным и причинами	Р 07.0 – Крайняя масса тела при рождении	Р 01.3 – Поражение плода и новорожденного, обусловленное полигидрамнионом
1	350 г/ 25 см	Р 22.0 Синдром дыхательного расстройства у новорожденного	Р 07.0 – Крайняя масса тела при рождении	
5	830 г/ 34 см	Р 39.9 – Инфекция специфичная для перинатального периода		Р02.2- Поражение плода и новорожденного, обусловленное неутонченными и другими морфофункциональными и функциональными аномалиями

18	550 г/ 28 см	Р 36.3- Ранний неонатальный сепсис		
12	740г/ 31 см	Р 36.8 – Сепсис новорожденног о, обусловленный другими бактериальным и причинами		
1	640 г./ 31 см	Р 36.8 – Сепсис новорожденног о, обусловленный другими бактериальным и причинами	Р 07.0 – Крайняя масса тела при рождении	Р02.7- Поражение плода и новорожденного, обусловленное хориоамнионитом
16	780 г/ 32 см	Р 36.3 – Сепсис новорожденног о, обусловленный другими и неуточненным и стафилококкам и		
10	480 г./ 27 см	Р 37.8 Другие уточненные врожденные паразитарные и инфекционные болезни		
2	695 г/ 29 см	Р 36.8 – Сепсис новорожденног о, обусловленный другими бактериальным и причинами	Р 07.0 – Крайняя масса тела при рождении	Р 01.3 – Поражение плода и новорожденного, обусловленное полигидрамнионом
3	970 г/ 34 см	Р 36.3- Ранний неонатальный сепсис		

Продолжение таблицы 49

Как следует из таблицы 49, 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.

Разбор одного из восьми детей, занесенных в автоматизированную систему «Адресная социальная помощь», имеющего категорию «ребенок-инвалид» продемонстрирует возможность оценки экономического потенциала ВРТ при наличии факторов риска бесплодных семей.

6.3. Клинический пример расчета экономического потенциала ВРТ

Показательным примером экономической эффективности ВРТ является демонстрация приведенного клинического случая ребенка Б., 2017 г.р., зачатого при помощи ВРТ, за счет средств ОМС, сформировавшего инвалидность на фоне наследственной тромбофилии.

Проведено наблюдательное исследование за ребенком, зачатым при использовании ВРТ, имеющим наследственную тромбофилию. При оценке системы гемостаза для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, нарушениями фолатного цикла и эндотелиальной дисфункции FGB -455 G>A (rs1800790), F2 20210 G>A (rs1799963), F5 1691 G>A (rs6025), F7 10976 G>A (rs6046), F13 G>T (rs5985), ITGA2 807 C>T (rs1126643), ITGB3 1565 T>C (rs5918), PAI-1 -675 5G>4G (rs1799889), MTR: 2756 A>G, MTRR:66 A>G, MTHFR: 677 C>T (Ala222Val), MTHFR: 1298 A>C, eNOS: 786 T>C, eNOS: 894 G>T применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из буккального эпителия. Для выделения ДНК из анализируемого материала использовался комплект реагентов «Проба-РАПИД-ГЕНЕТИКА» (ООО «НПО ДНК-Технология»), включающий в себя: ПЦР-буфер, Taq-АТ-полимеразу, минеральное масло. Количество анализируемой ДНК составляло не менее 1,0 нг на амплификационную пробирку. Для оценки количества выделенной ДНК использовался набор реагентов для контроля взятия материала методом ПЦР (КВМ) (ООО «НПО ДНК-Технология»). Выделение и амплификация ДНК из буккального эпителия проводились на детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология»). Регистрация и учет результатов ПЦР

осуществлялся автоматически программным обеспечением для детектирующих амплификаторов ДТ-322 и ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология»). Гемостазиограмма выполнялась на автоматическом коагулометре ACL TOP 700 Instrumentation Laboratory, USA. Оценка экономического потенциала ВРТ проводилась с учетом показателя валового регионального продукта.

Ребенок Б., был рожден от матери, имеющей в анамнезе первичное бесплодие в течение шести лет, смешанного генеза: эндокринный и мужской фактор. Беременность в первом триместре протекала с угрозой прерывания беременности (МКБ-10 O20.0 «Угрожающий аборт»). В третьем триместре беременность осложнилась следующими состояниями: сахарный диабет, развившийся во время беременности (МКБ10 O24.4); вызванные беременностью отеки (МКБ10 O12.0); ложные схватки, начиная с 37 полных недель беременности, развитие маловодия (МКБ10 O47.1). Оперативное родоразрешение было проведено путём операции кесарево сечение в сроке 39 недель. Масса тела ребенка при рождении составляла 3850 г., длина - 53 см, оценка по Апгар 6/7/8 баллов. Грудное вскармливание с рождения. Вакцинация в роддоме проведена против гепатит В, от БЦЖ законный представитель (мать пациента) отказалась.

Ребенок был выписан на четвертые сутки из родильного дома в удовлетворительном состоянии по месту жительства. На девятые сутки жизни, со слов матери, отмечалось развитие клинической картины кишечных колик. На десятые сутки появление акроцианоза левой нижней конечности, по поводу которого было самообращение в поликлинику по месту жительства, вызвана скорая медицинская помощь. Реанимационной бригадой в возрасте 10 суток ребенок доставлен в отделение анестезиологии и реанимации многопрофильной медицинской организации с предварительным диагнозом: «Артериальный тромбоз нижних конечностей». При проведении КТ ангиографии брюшной полости и грудной клетки диагностирован «Диссеминированный артериальный тромбоз брюшного отдела аорты» с развитием геморрагического инфаркта левой почки, гангрены левой стопы и голени, по поводу чего были проведена нефрэктомия, ампутация верхней трети левой голени.

За период трех месяцев госпитализации ребенку в течение 21 дня проводился перитониальный диализ, искусственная вентиляция легких (53 дня), антибактериальная (меропенем 22 дня, линезолид-12 дней, цефепим-13 дней, цефоперазон и сульбактам - 10 дней, триметоприм - 13 дней), антимикотическая (флуконазол-23 дня, микафунгин -8 дней), антикоагулянтная (эноксапарин натрия- 62 дня, 1,5 мг/кг/сут 2 раза в день) и фибринолитическая (алтеплаза в дозе 0,3 мг/кг/час в течение 6 час, в/в, 2 дня) терапия. Применение алтеплазы было оформлено через врачебную комиссию многопрофильной медицинской организации как использование препарата off-label, получено информированное согласие законного представителя пациента (матери).

При диагностике системы гемостаза были выявлены следующие изменения в плазменном, тромбоцитарном, фибринолитическом, антикоагулянтном звеньях гемостаза (таблица 50) во время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также при переводе на этап реабилитации после проведенного лечения.

Таблица 50 - Показатели гемостазиограммы на этапах госпитализации

Показатели	Показатели пациента на этапе ОРИТ	Показатели пациента при переводе на этап реабилитации
Тромбоциты в крови, $10^9/\text{л}$	47	447
Фибриноген, г/л	0,5	3,7
Д-димер, нг/мл	1867	930
РФМК, 10^{-2} г/л	15	5,4
АЧТВ, с	175,6	27,8
МНО	2,0	0,9
АТ-III, %	50,6	100
Протеин С, %	11,2	108
Протеин S, %	22,0	95
Гомоцистеин, мкмоль/л	39,4	6,8

При поступлении в ОРИТ у ребенка отмечалось значительное снижение количества тромбоцитов, концентрации фибриногена и факторов свертывания как по внутреннему, так и по внешнему путям свертывания, наряду с потреблением

физиологических антикоагулянтов и значительным повышением Д-димера, что свидетельствовало о развитии острого диссеминированного свертывания крови (ДВС-синдром) с выраженными системными микроциркуляторными расстройствами, приводящими к дисфункции жизненно важных органов и систем (синдром полиорганной недостаточности).

Оценивая генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии, нарушениями фолатного цикла и эндотелиальной дисфункции, у ребенка и его матери было выявлено восемь из тринадцати исследуемых точковых мутаций, данные о которых представлены в таблице 51.

Таблица 51 - Распределение вариантов генов плазменного, тромбоцитарного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у ребенка и его матери

Гены	Ребенок Б.	Мать ребенка	Генотип, преобладающий в популяции
FGB -455 G>A	GA	GA	GG
F2 20210 G>A	GG	GG	GG
F5 1691 G>A	GG	GG	GG
F7 10976 G>A	GG	GG	GG
F13 34 G>T	GT	GT	GG
PAI-1 -675 5G>4G	5G4G	5G4G	5G5G
ITGA2 807 C>T	TT	TT	CC
ITGB3 1565 T>C	TT	TT	TT
MTR: 2756 A>G	AG	AG	AA
MTRR:66 A>G	GG	GG	AA
MTHFR: 677 C>T	CT	CT	CC
MTHFR: 1298 A>C	AC	AC	AA
eNOS: 786 T>C	TT	TT	TT
eNOS: 894 G>T	GG	GG	GG

По данным табл.50 и 51 наследственная сочетанная тромбофилия была выявлена в генах плазменного (FGB -455 G>A), фибринолитического (PAI-1 -675 5G>4G) и тромбоцитарного (ITGA2 807 C>T) звеньев гемостаза наряду с полиморфизмами всех исследуемых генов фолатного цикла с биохимической реализацией - гипергомоцистеинемии тяжелой степени тяжести.

По истечению трех месяцев стационарного лечения ребенок был выписан по месту жительства с диагнозом: Поздний неонатальный сепсис. Диссеминированный артериальный тромбоз брюшного отдела аорты. Геморрагический инфаркт левой почки. Гангрена левой стопы и голени. Синдром полиорганной недостаточности. Судорожный синдром. Дыхательная недостаточность III степени. Острая почечная недостаточность. Анасарка. Симптоматическая артериальная гипертензия. Открытый артериальный проток. Функционирующее овальное окно. Трикуспидальная регургитация I степени. Легочная гипертензия. Недостаточность кровообращения IA. Гипоплазия тимуса. Анемия тяжелой степени смешанного генеза. Наследственная тромбофилия. Гипергомоцистеинемия.

При оценке эффективности здравоохранения в данном случае можно определить только медико-социальную эффективность и только с позиции индивидуума в виду неоценимости жизни человека. Вместе с тем, затраты, связанные с лечебно-диагностическим процессом и содержанием ребенка-инвалида с нарушением гемостаза, родившегося при помощи ВРТ, на протяжении его жизни поддаются определенной финансовой оценке с позиции государства (табл. 52).

Продолжительность жизни ребенка-инвалида определена по среднестатистической величине средней продолжительности населения на территории Свердловской области (около 70 лет).

В целях определения упущенных экономических выгод со стороны государства нами использовался показатель валового регионального продукта (ВРП) на территории Свердловской области (табл. 52).

Таблица 52 - Валовый региональный продукт Свердловской области за 2017-2018 год

Показатели	2017 год	2018 год
Валовый региональный продукт Свердловской области, руб.	492 434,2	527 158,5
Индексы физического объема валового регионального продукта, % к предыдущему году	102,0	102,3

Используя тенденцию увеличения индекса физического объема налогового внутреннего продукта в среднем на 2% за год, можно рассчитать предполагаемый показатель налогового регионального продукта в текущих ценах в 2019 году, который будет составлять около 537 700 руб. в расчете на душу населения Свердловской области, а в 2020 году предположительно – 548 454 руб. на душу населения. Оценивая экономический эффект при последующей трудовой деятельности здорового ребенка он будет предположительно составлять около 21 508 000 руб. Упущенные экономические выгоды будут рассчитываться посредством определения, недополученного ВРП государством в силу невозможности осуществлять экономическую деятельность одним из родителей, осуществляющего уход за ребенком-инвалидом (табл. 53).

Таблица 53 - Затраты государства на лечение и содержание ребенка-инвалида с наследственной тромбофилией по текущим ценам 2020 года, руб.

Показатели	Длительность выплат, год	Кратность выплат	Сумма затрат, руб.
Затраты государства на лечение, реабилитацию и содержание ребенка-инвалида			
Стоимость ЭКО [63]	единовременно	-	96 656,0

Стоимость сопровождения беременности [63]	единовременно	-	44 296,0
Родоразрешение [63]	единовременно	-	23 759,5
Лечебно-диагностические мероприятия, включая оперативное вмешательство [63]	в течение 3 лет с момента рождения	-	532 881, 0
Протез [63]	единовременно	-	3 000 000,0
Курсы реабилитации [63]	17 лет	1 раз в год	1 360 000,0
Сумма пенсии [63]	70 лет	12 раз в год	12 997 185,6
Единая денежная выплата [60]	17 лет	12 раз в год	567 664,68
Денежная выплата по уходу за ребенком [60]	17 лет	12 раз в год	2 040 000, 0
Льготное лекарственное обеспечение [68]	С 18 – 70 лет	12 раз в год	954 000,0
Санаторно-курортное обеспечение [58]	С 18 – 70 лет	1 раз в 2 года	780 000,0
ИТОГО	-	-	22 396 443,2
Упущенные экономические выгоды государства			
Невозможность трудовой деятельности в виду ухода за ребенком-инвалидом 1 родителем [59]	17 лет	1 раз в год	9 323 718,0
Льготный выход на пенсию 1 родителя, осуществляющего уход за ребенком-инвалидом [61]	10 лет	1 раз в год	5 484 540,0

Продолжение таблицы 53

Дополнительная надбавка к пенсии 1 родителя, осуществляющего уход за ребенком-инвалидом [65]	20 лет (выход на пенсию в 50 лет, средняя продолжительность жизни в Свердловской области – 70 лет)	12 раз в год	480 000,0
Невозможность трудовой деятельности инвалида	40 лет	1 раз в год	21 938 160,0
Итого	-	-	37 226 418,0
Всего	-	-	59 622 861,2

Продолжение таблицы 53

Представленные данные в табл. 53 не в полной мере отражают совокупные затраты на лечение, реабилитацию и содержание одного ребенка-инвалида в силу индивидуального подхода к оценке тех или иных затрат. Так, правительство каждого субъекта РФ самостоятельно решает, в каком размере они могут оказывать дополнительную помощь семьям, воспитывающим детей с инвалидностью. Кроме того, статьей 28 Федерального закона от 17.12.2001 года № 173-ФЗ «О трудовых пенсиях в Российской Федерации» установлены дополнительные платежи, зависящие от установленных в каждом регионе России правил и норм, также в каждом регионе устанавливаются нормы налоговых льгот и дополнительных налоговых вычетов, определяются дополнительные дни отдыха для работающих родителей и т.д.

Анализ таблицы 53 свидетельствует о достаточно существенных затратах на лечение и содержание одного ребенка-инвалида, которые составляют 22 396 443,2 руб. в течение последующей жизни. Сумма упущенных экономических выгод в будущих периодах времени для государства составят более 37 млн. руб. в текущих ценах 2020 года, что также несомненно носит приблизительный характер. Таким образом, при рождении ребенка, зачатого при помощи ВРТ и сформировавшего инвалидность, государство в 2,8 раз больше понесет затраты и не получит экономической выгоды, чем при рождении здорового ребенка. Однако по данным

информационных систем Свердловской области (n=2206), учитывая показатель младенческой смертности (n=10, 4,5‰) и инвалидности (n=65, 2,9‰) в группе детей, зачатых при помощи ВРТ, в регионе отмечается 11,8 кратный возврат затраченных правительством вложений при трудовой занятости в производстве будущего специалиста.

Суммируя данные информационных систем (ТФОМС, ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», автоматизированной системы «Адресная социальная помощь», базы данных мониторинга детской смертности TADS), учитывая показатель младенческой смертности и инвалидности, можно рассчитать сумму полученного экономического эффекта от внедрения и реализации технологий ВРТ в Свердловской области:

$$E = 2131 * 537700 * 40 = 45\,833\,548\,000 \text{ (руб.)}$$

При этом, необходимо отметить, что 86% (n=56) детей, сформировавших инвалидность, и все (n=10, 100%) умершие младенцы были рождены в преждевременном сроке гестации. Следовательно, все усилия системы здравоохранения должны быть направлены на предупреждение преждевременных родов, что увеличит на 3,4% (1 613 100 000 руб.) возврат правительственных инвестиций при проведении ВРТ.

Вместе с тем, затраты, вложенные государством в лечение, реабилитацию и социализацию одного ребенка - инвалида с позиции самого индивидуума неопенимы в силу невозможности оценки с материальной точки зрения самой жизни. На наш взгляд, ни одно государство мира не может себя считать цивилизованным, социально-ориентированным государством, если не будет осуществлять поддержку людям с ограниченными возможностями физического здоровья, а также создавать условия для творческого процесса в доступных для них областях человеческой деятельности. Отделения медико-социальной помощи детских поликлиник являются первым уровнем оказания медико-социальной помощи таким детям, в задачи которых входит не только осуществление медико-социальной и психологической помощи детям и семьям, но и достижение преемственности при получении ребенком медицинской помощи по профилю

«медицинская реабилитация» согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.10.2019 № 878 н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации детей».

Таким образом, дети, рожденные в семьях с бесплодием, с помощью ВРТ, сформировавшие ОВЖЗ, в т.ч. имеющие инвалидность, нуждаются в достижении оптимального функционирования во взаимодействии с контекстовыми факторами. Применение международной классификации функционирования [46] позволит разработать индивидуальную программу реабилитации и абилитации, повысить не только качество оказания медицинской помощи, но и качество жизни семьи, снизить затраты государства. Семьям, имеющим носительство тромбогенных мутаций, врожденные факторы тромбогенного риска, зачавшим беременность при помощи ВРТ, и их детям необходимо проводить раннюю профилактику фенотипических проявлений тромбоза, разрабатывать комплексную систему профилактики тромбозэмболических осложнений [96].

Сформированные в результате инсульта геми- и парапарезы требуют проведения ботулинотерапии (БТА). Комплексная система профилактики тромбозэмболических осложнений включает в себя выявление групп риска (Приложение 1), своевременную диагностику системы гемостаза (Патент на изобретение № 2645081 от 15.02.2018), в том числе перед проведением ботулинотерапии у детей, имеющих двигательные нарушения, проведение ранней профилактики фенотипических проявлений тромбоза. Принимаемые пациентами антикоагулянты и антиагреганты являются противопоказанием для БТА и требуют предварительной консультации гематолога, что отсрочивает курс и ухудшает его результаты. С этой целью перед проведением ботулинотерапии такой категории детей необходимо исследование фенотипа – коагулограммы и агрегатограммы. Необходимо обучение врачей - педиатров, неврологов, ортопедов-травматологов, специалистов занимающихся БТА оценке показателей системы гемостаза для выявления лабораторных критериев тромботической готовности, к которым относятся:

1. повышение уровня D димера и других маркеров тромбинемии (ТАТ, фрагмент протромбина 1+2, РФМК)
2. гиперагрегация тромбоцитов или увеличение маркеров активации тромбоцитов;
3. повышение уровня гомоцистеина в крови при наличии полиморфизмов генов фолатного цикла;
4. появление свидетелей эндотелиоза (циркулирующих эндотелиоцитов, повышенного уровня эндотелина 1, фактора Виллебранда);
5. структурная или хронометрическая гиперкоагуляция, выявленная при тромбоэластографии.

Обучение врачей специалистов (е355 профессиональные медицинские работники, е450 индивидуальные установки профессиональных медицинских работников) позволит повысить качество медицинской помощи, приблизив ее к пациенту с двигательными нарушениями, нуждающихся в БТА. Применение международной классификации функционирования позволит разработать индивидуальную программу реабилитации и абилитации, повысить не только качество оказания медицинской помощи, но и качество жизни семьи, снизить затраты государства.

Подводя итог, подчеркнем, что, несмотря на рождение в 70,9% случаев детей, зачатых в семьях с бесплодием, с помощью ВРТ, в преждевременном сроке гестации у данной группы младенцев отмечаются показатели инвалидности и смертности сопоставимые с общепопуляционными. Наибольшие затраты средств ОМС, а также максимальное количество диагнозов зафиксировано у недоношенных детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, а также у переносимых детей. Доношенные младенцы, также как и недоношенные в сроке 30 - 37 нед., требуют равнозначных сумм денежных средств.

По данным МИС региона основной вклад в показатели инвалидности и смертности, среди детей от ВРТ, вносят недоношенные младенцы. Необходимо отметить, что показатель смертности 4,5 ‰ был обусловлен только группой детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, и умерших в 90% от инфекционных

причин. Учитывая тот факт, что инвалидность в 86%, а смертность в 100% наблюдались у недоношенных младенцев, улучшение качества здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ, напрямую связано с предотвращением преждевременных родов. Поиск и выявление причин, приведших к преждевременным родам, а также развитию патологии у доношенных детей, требует создания и разработки экспертных систем прогнозирования этих состояний, что будет представлено в следующей главе диссертационного исследования.

6.4. Модель оказания помощи детям, рожденным в семьях с бесплодием

В настоящее время с целью улучшения демографической ситуации государственная политика Российской Федерации направлена на решение репродуктивных потерь, что реализуется посредством выделения денежных средств из ТФОМС для проведения ВРТ.

С целью достижения целевых показателей национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография» в Свердловской области разработана программа «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям Свердловской области, до 2024 года». Одной из задач программы является развитие профилактической направленности педиатрической службы, в том числе за счет оптимизации, повышения доступности и качества специализированной медицинской помощи, своевременного взятия на диспансерный учет детей, имеющих впервые в жизни установленные диагнозы. Однако до настоящего времени в регионе отсутствует единая медицинская информационная система, кумулирующая информацию о детях, проживающих на территории Свердловской области. В тоже время в службе родовспоможения внедрена автоматизированная система «Региональный акушерский мониторинг. Версия 1.2.» (АС «РАМ»), содержащая информацию о всех беременных женщинах г. Екатеринбурга и Свердловской области, а также создан областной реестр ожидания ВРТ.

Функционально - организационная модель оказания помощи бесплодным парам на территории Свердловской области по нашему мнению может быть представлена следующим образом (рисунок 18). Входом процесса является формирование групп риска по нарушению репродуктивной функции на этапах женских консультаций, в кабинетах бесплодного брака согласно приказу МЗ СО от 16.05.2016 № 734н «О совершенствовании оказания медицинской помощи пациентам при бесплодии на территории Свердловской области (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)» и приказа МЗ Свердловской области от 23.10.2019 № 2086-п «О совершенствовании медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования».



Рисунок 18 - Функционально-структурная модель оказания помощи бесплодным парам

Супружеским парам, по результатам заседания областной комиссии по отбору пациентов, нуждающихся в использовании ВРТ, проводится процедура ВРТ

в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Как правило, пациентки наблюдаются в медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология» с использованием ВРТ до 12 нед., а затем - в женских консультациях по месту жительства, при этом исход такой беременности остается неизвестен для центра, проводившего данную технологию. Однако приказом установлено ежемесячное формирование отчетности в адрес областной комиссии по отбору пациентов, нуждающихся в использовании ВРТ, руководителями медицинских организаций, имеющими лицензию на соответствующий вид деятельности и участвующих в реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, об исходах и результатах применения ВРТ, а именно об отсутствии беременности (отрицательный результат) либо наличии беременности по данным ультразвукового или клинического исследования.

В свою очередь областная комиссия по отбору пациентов, нуждающихся в использовании ВРТ, ежемесячно направляет в отдел организации медицинской помощи матерям и детям МЗ СО данные мониторинга оказания медицинской помощи с использованием ВРТ в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования. Объем информации о детях содержит сведения только о числе младенцев, родившихся в результате ЭКО, что по данным настоящего диссертационного исследования не позволяет сделать вывод о качестве будущего поколения.

Нами разработана и предложена реорганизация функционально-структурной модели оказания помощи бесплодным парам и рожденных ими детей (рисунок 19).



Рисунок 19 - Реорганизация функционально-структурной модели оказания помощи бесплодным парам

Информация мониторинга оказания медицинской помощи с использованием ВРТ в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования должна содержать сведения не только о количестве детей, родившихся вследствие ВРТ, но и о количестве плодов (одноплодная или многоплодная беременность), а также гестационном возрасте ребенка. Данные из межмуниципальных кабинетов бесплодного брака должны быть сопоставлены с данными кабинетов ранней помощи для заведения их в ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи».

В результате функционирования реорганизованной модели органам государственной власти, органам государственной власти субъектов РФ и органам местного самоуправления в сфере охраны здоровья возможно осуществлять контроль за достоверностью статистических данных по младенческой

заболеваемости, инвалидности и смертности у данной категории детей, а также оценить эффективность выделенных средств ОМС медицинским организациям. Центры репродуктивных технологий на основании полученных результатов могут оценить и скорректировать критерии отбора, тактику проведения репродуктивных методик в зависимости от лекарственного воздействия, количества подсаживаемых эмбрионов, протоколов криоконсервации, а также возраста семейной пары и этиологической причины бесплодия.

По итогам выявляемости врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений в медико-генетических центрах возможна разработка мер, направленных на профилактику наследственной патологии в семьях, в том числе проведение предимплантационной генетической диагностики. На этапах женских консультаций, кабинетов бесплодного брака и центров планирования семьи, а также в кабинетах охраны репродуктивного здоровья подростков, полученные данные позволят оценивать реализацию риска нарушений репродуктивной системы, корректировать тактику ведения беременности, проводить профилактические мероприятия по улучшению фертильного потенциала.

Кроме того, при формировании Территориальной программы государственных гарантий на территории отдельного субъекта региона при распределении объемов медицинской помощи между медицинскими организациями по результатам настоящего исследования целесообразно учитывать не только частоту имплантации бластоцист, наступления клинической и биохимической беременности, завершенных беременностей родами и живорождением, а также показателя *take baby home* [95, 100], но и оценку факторов, влияющих на здоровье младенцев, прежде всего гестационного возраста. Так как по данным, полученным в настоящей работе, именно недоношенные дети имеют повышение частоты заболеваемости, инвалидности и смертности, достоверно выше, чем доношенные младенцы, а также недоношенные, зачатые спонтанно.

При реализации программы «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям

Свердловской области, до 2024 года» министерство здравоохранения Свердловской области проводит мероприятия по увеличению объема ВРТ, что обеспечивает ежегодное дополнительное рождение не менее 788 детей. При этом одним из направлений повышения рождаемости является формирование у женщин сознания необходимости вынашивания беременности. В этой связи особое внимание уделено сформированной системе центров медико-социальной помощи, кабинетов медико-социальной помощи беременным женщинам.

Научно-методическим образовательным центром по организации психосоциальной помощи беременным женщинам и детям, находящимся в трудной жизненной ситуации, в службе охраны здоровья матери и ребенка по Свердловской области проводится работа согласно трехуровневой системе оказания психологической помощи женщинам, которая базируется на трёхуровневой системе родовспоможения Свердловской области. Женщины, воспользовавшиеся для наступления беременности репродуктивными технологиями, являются контингентом для оказания психологической помощи. Так по данным авторов [48] матери недоношенных детей часто испытывают состояние длительного стресса в условиях дефицита ресурсов, что повышает риски дезадаптации и формирования депрессии. После рождения ребенка семья, имеющая бесплодие в анамнезе, должна получать психологическую поддержку, так как 75% детей по данным реестров ТФОМС Свердловской области рождаются в преждевременном сроке гестации. При госпитализации недоношенных детей в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в отделения патологии новорожденных и недоношенных детей мать ребенка имеет тревожное и/или депрессивное состояние (подавленность, плаксивость, тревожность, конфликтность в отношении с родственниками, с медперсоналом и др.), что является показанием для направления женщины к психологу в подразделениях перинатального центра.

В задачи программы «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям Свердловской области, до 2024 года» входит совершенствование работы отделений (кабинетов)

мониторинга состояния здоровья и развития детей первого года жизни из групп перинатального риска, в том числе детей с экстремально низкой массой тела, низкой массой тела и недоношенных детей, по формированию хронической и инвалидизирующей патологии в межмуниципальных медицинских центрах, а также дальнейшее внедрение и совершенствования реабилитационных технологий детям, в том числе путем формирования регистра детей из групп перинатального риска, с врожденными пороками развития, риском формирования инвалидизации и хронических заболеваний. С учетом полученной информации в ходе проведения научной работы, а также по результатам, проведенного в Свердловской области пилотного проекта Министерства труда и социальной защиты РФ, нами предложено внесение информация о детях, зачатых при помощи ВРТ, в ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» согласно приказу МЗ Свердловской области от 11.05.2018 № 760 «Об оптимизации работы учреждений здравоохранения Свердловской области по мониторингу состояния здоровья детей из групп перинатального риска по формированию хронической и инвалидизирующей патологии». Кроме того, мы считаем, что дети, рожденные в семьях, имеющих бесплодие, должны быть отнесены к группам биологического риска согласно Концепции ранней помощи в РФ. В ходе проведения пилотного проекта совместно со службами ранней помощи в системе социальной защиты и в системе образования были разработаны критерии направления младенцев, которые могут быть сигнальным листом для кабинетов медико-социальной помощи детских поликлиник (учреждения первого уровня), кабинетов ранней помощи межмуниципальных медицинских центров (учреждения второго уровня), Областного центра ранней помощи (учреждение третьего уровня). Исполнителями услуг, помимо медицинских организаций, являются службы ранней помощи в системе социальной защиты и в системе образования. Внесение сведений в единую информационную межведомственную систему позволит приблизить комплексную помощь к семье и получить качественную медицинскую, педагогическую и социальную поддержку семье.

Таким образом, на основании накопленного опыта, имеющейся нормативно-правовой документации на территории Свердловской области, трехуровневой системы оказания медицинской помощи разработан алгоритм межведомственного взаимодействия трехуровневой системы оказания услуг ранней помощи детям, зачатым при помощи ВРТ (таблица 54).

Таблица 54 – Алгоритм межведомственного взаимодействия в рамках трехуровневой системы оказания услуг ранней помощи детям, зачатым при помощи ВРТ

Этап ранней помощи	Мероприятия этапа	Учреждения и организации, реализующие этап	Мероприятия межведомственного взаимодействия/ учреждения	Нормативно-правовые акты
1	2	3	4	5
Выявление	Выявление и проведение пренатальной диагностики отклонений, являющихся причиной развития нарушений после рождения. Проведение психологической деятельности клиническим психологом парам, имеющим бесплодие и зачавшие беременность при помощи ВРТ.	ГБУЗ СО «Консультативно-диагностический центр охраны здоровья матери и ребенка». Областная комиссия по отбору пациентов, нуждающихся в использовании ВРТ. Межмуниципальные кабинеты по бесплодному браку. Научно-методический образовательный центр по организации психосоциальной помощи беременным женщинам и детям, находящимся в трудной жизненной ситуации, в службе охраны здоровья матери и ребенка по Свердловской области. Центры ВРТ.	Информационно-психологическое консультирование семьи. Юридическая помощь. Общественная поддержка. НКО.	Приказ МЗ СО от 30 мая 2019 года N 1058-п «О совершенствовании Порядка проведения пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка на территории Свердловской области»
	Выявление и проведение диагностики	ГБУЗ СО «Консультативно-диагностический центр охраны здоровья матери и ребенка».	Информационно-психологическое консультирование семьи	Приказ МЗ СО от 11.05.2018 № 760 «Об оптимизации работы учреждений

	нарушений развития ребенка в ранний постнатальный период. Проведение психологической деятельности клиническим психологом парам, зачавшим беременность при помощи ВРТ.	ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава России». ГАУЗ СО «ОДКБ». ГБУЗ СО «ЕКПЦ». Научно-методический образовательный центр по организации психосоциальной помощи беременным женщинам и детям, находящимся в трудной жизненной ситуации, в службе охраны здоровья матери и ребенка по Свердловской области.	Юридическая помощь Общественная поддержка НКО Службы ранней помощи в системе социальной защиты и в системе образования.	здравоохранения Свердловской области по мониторингу состояния здоровья детей из групп перинатального риска по формированию хронической и инвалидизирующей патологии»
	Выявление детей, нуждающихся в услугах ранней помощи. Формирование информационного реестра организаций, оказывающих услуги семьям с детьми раннего возраста. Построение маршрута и направление ребенка в организации, оказывающие услуги	ГБУЗ СО «Консультативно-диагностический центр охраны здоровья матери и ребенка». ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава России» ГАУЗ СО «ОДКБ» ГБУЗ СО «ЕКПЦ» ГАУЗ СО «МКМЦ «Бонум» Кабинеты медико-социальной помощи детских поликлиник (учреждения первого уровня).	Информационно-психологическое консультирование семьи Юридическая помощь Общественная поддержка НКО Службы ранней помощи в системе социальной защиты и в системе образования. ПМПК	ПП РФ №1839-р от 31.08.2016 г. «Концепция развития ранней помощи в Российской Федерации на период до 2020 года». Рекомендации Министерства образования и науки Российской Федерации органам государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере образования от 13 января 2016 г. № ВК-15/07.

	семьям с детьми раннего возраста. Диагностика уровня развития ребенка. Определение зоны ближайшего развития.	Кабинеты ранней помощи межуниципальных медицинских центров (учреждения второго уровня). Областной центр ранней помощи (учреждение третьего уровня).		Методические рекомендации по организации ранней помощи Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 25.12.2018 Приказ МЗ СО от 11.05.2018 № 760 «Об оптимизации работы учреждений здравоохранения Свердловской области по мониторингу состояния здоровья детей из групп перинатального риска по формированию хронической и инвалидизирующей патологии»
Сопровождение и мониторинг реализации ИПРП.	Консультативные услуги ребенка, законных представителей. Психологическая деятельность для законных представителей (консультирование, диагностика, коррекция,	Медицинские организации. Кабинеты медико-социальной помощи детских поликлиник (учреждения первого уровня). Кабинеты ранней помощи межуниципальных медицинских центров (учреждения второго уровня). Областной центр ранней помощи (учреждение третьего уровня).	Службы ранней помощи в системе социальной защиты и в системе образования. Учреждения Министерства культуры и Министерства физической культуры и спорта	Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 30.12.2020 № 2499-п «О совершенствовании оказания медицинской реабилитации детям на территории Свердловской области». Приказ МЗ СО от 11.05.2018 № 760 «Об оптимизации

	профилактика, просвещение, сопровождение) групповая и индивидуальная			работы учреждений здравоохранения Свердловской области по мониторингу состояния здоровья детей из групп перинатального риска по формированию хронической и инвалидизирующей патологии».
Методическ ое сопровожде ние	Методическое сопровождение специалистов, занимающихся вопросами ранней помощи	Медицинские организации третьего уровня	Образовательные учреждения. Службы ранней помощи в системе социальной защиты и в системе образования.	

Продолжение таблицы 54

Вместе с тем для успешного функционирования модели оказания помощи бесплодным семьям и, зачатым при помощи ВРТ младенцам, необходимо выделить управляемые и неуправляемые факторы, что позволит разработать экспертную систему, прогнозирующую вероятность наступления беременности, исходов и состояние здоровья детей (рис. 20).

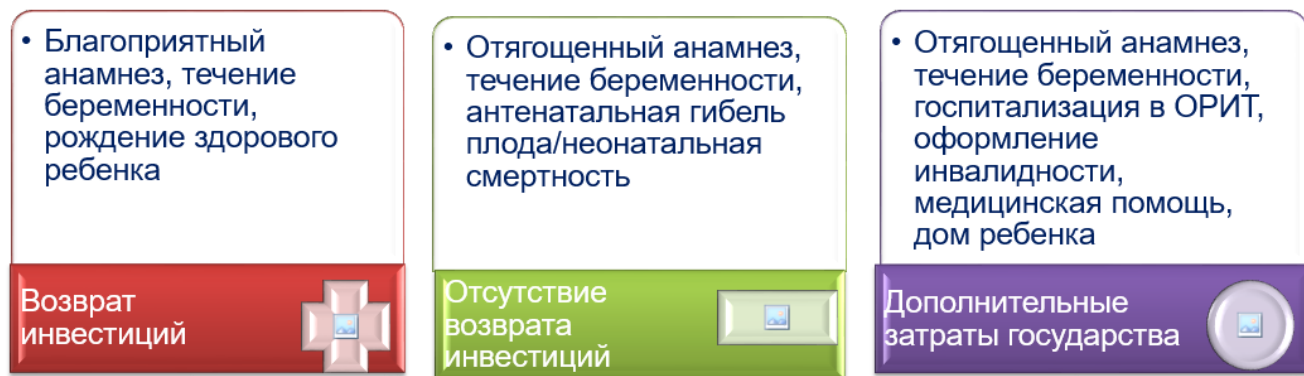


Рисунок 20 - Возможные варианты возмещения государственных инвестиций

Так благоприятный акушерско-гинекологический анамнез, физиологически протекающая беременность, а также рождение ребенка I и II группы здоровья позволит вернуть государству, затраченные на проведение ВРТ, денежные средства в 11,8-кратном объеме. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез, патологическое течение беременности, завершившейся ante-, интранатальной смертностью не позволят вернуть правительственные инвестиции. Наиболее неблагоприятной моделью дополнительных расходов государства является отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, патологическое течение беременности, рождение ребенка в преждевременном сроке гестации, оказание ему высокотехнологичной медицинской помощи и последующее присвоение инвалидности, что продемонстрировано в пятой главе настоящей работы.

6.5. Разработка экспертной системы прогнозирования исходов ВРТ и состояния здоровья детей, зачатых при использовании данных методик

При разработке экспертной системы, прогнозирующей вероятность наступления беременности, исходов и состояния здоровья детей, зачатых с

помощью ВРТ, была оценена информация о 854 женщинах, прошедших протоколы ВРТ: ЭКО, ИКСИ или их сочетания и 464 детях.

Способ прогнозирования исходов и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, был построен с использованием 71 бинарного классификатора и 5 регрессионных моделей.

Значимые факторы были выбраны из анамнеза женщин при помощи алгоритма Boruta. Алгоритмы Boruta и RandomForestClassifier использовались для всех моделей, так как имели высокую чувствительность 94% и специфичность 97%. Модели были выбраны при значении критерия AUC (площади, ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций) более 0,980 при минимальном числе признаков.

На основании многофакторного анализа было выделено 53 бинарных признака, включающих данные о наличии беременностей, о внематочных и замерших беременностях, самостоятельных и срочных родах, абортах на ранних сроках беременности; сопутствующей соматической патологии у беременной женщины и ее родственников – артериальная гипертензия, острые нарушения мозгового кровообращения, артериальные и венозные тромбозы, язвенная болезнь желудка, ожирение, сахарный диабет; проведение гормонального лечения в настоящее время, не связанного с процедурой ЭКО; аллергия; вредные профессиональные факторы; наличие нормальной продолжительности и стабильности цикла без приема медицинских препаратов; гистероскопия, лапароскопия и лапаротомия в анамнезе; проведение резекций любого органа в мочеполовой системе; количество попыток ЭКО; наличие любых хирургических вмешательств; болезни мочеполовой системы; возраст и ИМТ пациентки; отсутствие хронических заболеваний; наличие диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, гипотиреоза.

Для построения решающего правила способа прогнозирования исходов и состояния здоровья детей, зачатых при использовании ВРТ и программы для ЭВМ было отобрано 103 значимых фактора (табл.55), а именно 49 признаков из анамнеза женщины, 17 параметров течения беременности, 16 показателей протокола

стимуляции ВРТ, девять критериев оплодотворения, включающих среду, тип оплодотворения, количество зрелых ооцитов и клеток, три показателя, характеризующих перенос для программ ЭКО и криопереноса, одного для программы ЭКО и восемь для криопереноса.

Таблица 55 – Значимые факторы, используемые при построении способа прогнозирования исходов и состояния здоровья детей

№	признак	Градация	Диагностический балл
	параметры анамнеза		
1	внематочная беременность	да / нет	1 / 0
2	самостоятельные роды	да / нет	1 / 0
3	самопроизвольный выкидыш до 12 нед	да / нет	1 / 0
4	поздний самопроизвольный выкидыш	да / нет	1 / 0
5	аборт до 12 недель	да / нет	1 / 0
6	преждевременные роды	да / нет	1 / 0
7	неразвивающаяся беременность	да / нет	1 / 0
8	срочные роды	да / нет	1 / 0
9	оперативные роды	да / нет	1 / 0
10	не было беременностей	да / нет	1 / 0
11	инфекционные заболевания (ВИЧ / гепатит В)	да / нет	1 / 0
12	гипертония, ишемия, инсульт, тромбозы у родственников	да / нет	1 / 0
13	диабет у родственников	да / нет	1 / 0
14	онкология у родственников	да / нет	1 / 0
15	гормональное лечение в настоящее время	да / нет	1 / 0
16	аллергия	да / нет	1 / 0
17	курение	да / нет	1 / 0

18	особенности профессии (вредные факторы)	да / нет	1 / 0
19	регулярные менструации без препаратов	да / нет	1 / 0
20	нормальная продолжительность цикла	да / нет	1 / 0
21	применялась ли гормональная контрацепция или внутриматочная спираль	да / нет	1 / 0
22	нарушения цикла	да / нет	1 / 0
23	выскабливание	да / нет	1 / 0
24	гистерорезектоскопия	да / нет	1 / 0
25	гистероскопия	да / нет	1 / 0
26	лапараскопия	да / нет	1 / 0
27	лапаротомия (в том числе кесарево сечение)	да / нет	1 / 0
28	резекция в мочеполовой системе	да / нет	1 / 0
29	не было хирургических вмешательств из представленных	да / нет	1 / 0
30	возраст до 26 лет	да / нет	1 / 0
31	возраст 26-28 лет	да / нет	1 / 0
32	возраст 29-30 лет	да / нет	1 / 0
33	возраст 31-35 лет	да / нет	1 / 0
34	возраст 36-40 лет	да / нет	1 / 0
35	возраст более 41 года	да / нет	1 / 0
36	ИМТ недостаток	да / нет	1 / 0
37	ИМТ норма	да / нет	1 / 0
38	ИМТ избыток	да / нет	1 / 0
39	ИМТ ожирение	да / нет	1 / 0
40	гастрит	да / нет	1 / 0
41	аутоиммунный тиреоидит	да / нет	1 / 0

42	диффузно-кистозная мастопатия	да / нет	1 / 0
43	гипотиреоз	да / нет	1 / 0
44	аденомиоз	да / нет	1 / 0
45	генитальный эндометриоз	да / нет	1 / 0
46	тромбофилия/варикозная болезнь нижних конечностей	да / нет	1 / 0
47	нейроциркуляторная дистония/ вегето-сосудистая дистония	да / нет	1 / 0
48	гиперпролактинемия	да / нет	1 / 0
49	нет хронических заболеваний из представленных	да / нет	1 / 0
	параметры текущей беременности	да / нет	1 / 0
50	первая попытка ВРТ	да / нет	1 / 0
51	вторая попытка ВРТ	да / нет	1 / 0
52	третья попытка ВРТ	да / нет	1 / 0
53	более трех попыток ВРТ	да / нет	1 / 0
54	программа ЭКО	да / нет	1 / 0
55	программа криопереносы	да / нет	1 / 0
56	количество плодов	1 / много	1 / 2
57	истмико-цервикальная недостаточность	да / нет	1 / 0
58	гипертензивные расстройства	да / нет	1 / 0
59	предлежание плаценты	да / нет	1 / 0
60	гестационный сахарный диабет	да / нет	1 / 0
61	преждевременный разрыв плодных оболочек	да / нет	1 / 0
62	плановое кесарево сечение	да / нет	1 / 0
63	экстренное кесарево сечение	да / нет	1 / 0
64	самостоятельные роды	да / нет	1 / 0

Продолжение таблицы 55

65	преждевременные роды	да / нет	1 / 0
66	срочные роды	да / нет	1 / 0
	параметры стимуляции при проведении ЭКО		
67	претритмент Пайпель биопсия	да / нет	1 / 0
68	претритмент гестагены	да / нет	1 / 0
69	претритмент заместительная гормональная терапия	да / нет	1 / 0
70	претритмент эстроген	да / нет	1 / 0
71	претритмент комбинированные оральные контрацептивы до протокола	да / нет	1 / 0
72	нет претритмента	да / нет	1 / 0
73	претритмент гистероскопия	да / нет	1 / 0
74	длинный протокол	да / нет	1 / 0
75	короткий протокол	да / нет	1 / 0
76	естественный цикл	да / нет	1 / 0
77	триггер диферелин	да / нет	1 / 0
78	триггер овитрель	да / нет	1 / 0
79	триггер прегнил	да / нет	1 / 0
80	триггер хорионический гонадотропин	да / нет	1 / 0
81	эндометрий 8-15 мм	да / нет	1 / 0
82	качество ооцитов	хорошее / плохое	1 / 0
	параметры оплодотворения (ЭКО, донация ооцитов, ооциты из крио)		
83	количество зрелых ооцитов	количество	
84	тип оплодотворения ИКСИ	да / нет	1 / 0
85	тип оплодотворения ЭКО	да / нет	1 / 0

86	тип оплодотворения ЭКО+ИКСИ	да / нет	1 / 0
87	среда жидкость Cook	да / нет	1 / 0
88	среда жидкость CSSM	да / нет	1 / 0
89	среда масло Cook Oil	да / нет	1 / 0
90	среда масло irvine Oil	да / нет	1 / 0
91	количество клеток на 3 сутки (> 6В)	количество	
	параметры переноса		
92	количество эмбрионов при подсадке	один / два	1 / 2
93	перенос на 3 сутки или позже (для ЭКО)	да / нет	1 / 0
94	качество первого эмбриона	хорошее / плохое	1 / 0
95	качество второго эмбриона	хорошее / плохое	1 / 0
	параметры переноса при проведении криопереноса		
96	Среда заморозки Irvine	да / нет	1 / 0
97	Среда заморозки Kitazato	да / нет	1 / 0
98	Среда разморозки Irvine	да / нет	1 / 0
99	Среда разморозки Kitazato	да / нет	1 / 0
100	срок хранения до 2 мес	да / нет	1 / 0
101	срок хранения 2 - 12 мес	да / нет	1 / 0
102	срок хранения 13 мес - 1825 сут	да / нет	1 / 0
103	сутки переноса 5 или 6	да / нет	1 / 0

Продолжение таблицы 55

На основании этих факторов были построены модели прогнозирования исходов беременности и возможных осложнений ее течения, а также групп здоровья детей на нескольких этапах: по анамнезу пациентки до проведения операции; по анамнезу и данным стимуляции после проведения стимуляции (для

программы ЭКО), включающее в себя дополнительно прогнозирование результатов стимуляции: количество фолликул, толщины эндометрия, качества ооцитов; по анамнезу, данным стимуляции, оплодотворения и переноса после переноса отдельно для программы ЭКО и по анамнезу и данным переноса для программы криопереноса; дополнительное прогнозирование результатов оплодотворения для программы ЭКО, включающее прогнозирование количества и качества клеток и бластоцист с 3 по 6 сутки после оплодотворения.

При прогнозировании групп здоровья детей был построен алгоритм не только отнесения ребенка к одной из трех групп (группа здоровья 1-2, группа здоровья 3-4, группа здоровья 5), но также и к классам по МКБ-10. Прогнозирование класса заболеваний ребенка осуществляется при наличии у ребенка третьей, четвертой или пятой группы здоровья.

Благодаря построенному алгоритму программа для ЭВМ (приложение 6) позволяет врачу акушеру гинекологу, проводящему ВРТ, предсказать наступление беременности в процентах, появление возможных осложнений течения беременности, таких как истмико-цервикальная недостаточность, гипертензивные расстройства, предлежание плаценты и гестационный сахарный диабет, нарушение количества околоплодных вод и преждевременный разрыв плодных оболочек. Кроме того, используя значимые классификаторы, возможно, прогнозировать способ родоразрешения, срок родов, а также количество плодов.

После проведения стимуляции врачу акушеру-гинекологу и эмбриологу возможно получение информации по ожидаемой толщине эндометрия (хорошая: 8-15 мм или плохая: менее 8, более 15 мм), качеству ооцитов (хорошее / плохое) и количеству фолликул. Помимо этого, благодаря разработанной программе, возможно оценить результаты оплодотворения для программ ЭКО, донорства ооцитов, ооцитов при криопереносе определяя количество клеток на третьи сутки, количество бластоцист общее и на 5-6 сутки. Данные об анализируемых объектах, их количестве, а также чувствительности и специфичности представлены в табл.56.

Таблица 56 - Количество, чувствительность и специфичность показателей при построении моделей прогнозирования исходов беременности, зачатой при помощи ВРТ

№	модель	количество объектов для построения, чел	чувстви тельность	специфич ность
1	прогноз беременности	854	85%	77%
2	прогноз истмико-цервикальной недостаточности	572	84%	75%
3	прогноз гипертензивных расстройств	536	93%	90%
4	прогноз предлежания плаценты	536	93%	91%
5	прогноз гестационного сахарного диабета	572	80%	72%
6	прогноз нарушений количества вод	536	94%	95%
7	прогноз преждевременного разрыва плодных оболочек	572	96%	97%
8	прогноз планового кесарева сечения	536	75%	68%
9	прогноз экстренного кесарева сечения	536	71%	66%
10	прогноз самостоятельных родов	536	75%	64%
11	прогноз прерывания беременности	572	98%	98%
12	прогноз преждевременных родов	572	87%	87%
13	прогноз срочных родов	572	81%	82%
14	прогноз групп здоровья 1-2	464	91%	92%
15	прогноз групп здоровья 3-4	464	82%	80%
16	прогноз групп здоровья 5	464	97%	98%
17	болезнь из класса A00-B99	464	99%	99%
18	болезнь из класса C00-D48	464	95%	93%
19	болезнь из класса D50-D89	464	95%	93%
20	болезнь из класса E00-E90	464	97%	95%
21	болезнь из класса G00-G99	464	66%	75%

22	болезнь из класса H00-H59	464	47%	80%
23	болезнь из класса H60-H95	464	98%	98%
24	болезнь из класса I00-I99	464	99%	99%
25	болезнь из класса J00-J99	464	96%	92%
26	болезнь из класса K00-K93	464	85%	80%
27	болезнь из класса L00-L99	464	90%	86%
28	болезнь из класса M00-M99	464	92%	90%
29	болезнь из класса N00-N99	464	96%	94%
30	болезнь из класса P00-P96	464	96%	94%
31	болезнь из класса Q00-Q99	464	85%	77%
32	прогноз гестационного сахарного диабета (2 модель)	338	81%	79%
33	прогноз нарушений количества вод (2 модель)	314	94%	92%
34	прогноз прерывания беременности (2 модель)	338	96%	94%
35	прогноз групп здоровья 1-2 (2 модель)	328	94%	91%
36	прогноз групп здоровья 5 (2 модель)	328	96%	95%
37	болезнь из класса C00-D48 (2 модель)	328	96%	94%
38	болезнь из класса D50-D89 (2 модель)	328	95%	93%
39	болезнь из класса E00-E90 (2 модель)	328	97%	97%
40	болезнь из класса I00-I99 (2 модель)	328	99%	99%
41	болезнь из класса J00-J99 (2 модель)	328	94%	95%
42	болезнь из класса N00-N99 (2 модель)	328	97%	96%
43	болезнь из класса P00-P96 (2 модель)	328	97%	93%
44	прогноз толщины эндометрия	562	91%	90%
45	прогноз качества ооцитов	562	97%	94%
46	прогноз гипертензивных расстройств (4 модель ЭКО)	381	93%	89%

Продолжение таблицы 56

47	прогноз предлежания плаценты (4 модель ЭКО)	357	94%	92%
48	прогноз нарушений количества вод (4 модель ЭКО)	357	94%	93%
49	прогноз преждевременного разрыва п.о. (4 модель ЭКО)	381	93%	92%
50	прогноз прерывания беременности (4 модель ЭКО)	381	96%	98%
51	прогноз групп здоровья 1-2 (4 модель ЭКО)	328	95%	91%
52	прогноз групп здоровья 5 (4 модель ЭКО)	328	96%	98%
53	прогноз гипертензивных расстройств (4 модель КРИО)	191	95%	90%
54	прогноз предлежания плаценты (4 модель КРИО)	179	93%	91%
55	прогноз нарушений количества вод (4 модель КРИО)	179	92%	89%
56	прогноз преждевременного разрыва плодных оболочек (4 модель КРИО)	191	99%	98%
57	прогноз прерывания беременности (4 модель КРИО)	191	99%	99%
58	прогноз групп здоровья 5 (4 модель КРИО)	136	98%	98%
59	болезнь из класса C00-D48 (4 модель ЭКО)	328	96%	97%
60	болезнь из класса D50-D89 (4 модель ЭКО)	328	94%	96%
61	болезнь из класса E00-E90 (4 модель ЭКО)	328	96%	98%
62	болезнь из класса H60-H95 (4 модель ЭКО)	328	98%	99%
63	болезнь из класса J00-J99 (4 модель ЭКО)	328	95%	97%
64	болезнь из класса M00-M99 (4 модель ЭКО)	328	93%	94%
65	болезнь из класса N00-N99 (4 модель ЭКО)	328	97%	97%
66	болезнь из класса P00-P96 (4 модель ЭКО)	328	96%	95%
67	болезнь из класса E00-E90 (4 модель КРИО)	136	97%	96%

68	болезнь из класса J00-J99 (4 модель КРИО)	136	98%	94%
69	болезнь из класса L00-L99 (4 модель КРИО)	136	91%	89%
70	болезнь из класса M00-M99 (4 модель КРИО)	136	96%	94%
71	болезнь из класса P00-P96 (4 модель КРИО)	136	96%	96%

Продолжение таблицы 56

Таким образом, построенный способ прогнозирования и разработанная программа для ЭВМ, являются не только рабочим местом врача акушера-гинеколога и эмбриолога, проводящих ВРТ, но также позволяют получить сведения о состоянии здоровья будущего поколения детей, зачатых при помощи этих методик. Кроме того, прогнозируемое здоровье детей возможно учитывать при разработке индивидуальных программ ранней помощи и последующем динамическом наблюдении этой категории младенцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что РФ входит в десятку наиболее населенных стран мира, в настоящее время наблюдается отрицательный естественный прирост населения, который волнует не только врачебное сообщество, но и органы государственной власти. Нормы Семейного кодекса РФ, федеральные законы «Об опеке и попечительстве», «О дополнительных мерах государственной поддержки семей, имеющих детей», «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации», а также национальные проекты «Демография» и «Здравоохранение» направлены на государственную поддержку семей. Наряду с мерами по увеличению благосостояния семей с детьми, государством поддерживается повышение рождаемости за счет увеличения количества квот на проведение ВРТ бесплодным парам.

Организации, оказывающие медицинскую помощь в соответствии с лицензией на осуществление медицинской деятельности, предусматривающей выполнение работ (оказание услуг) по акушерству и гинекологии (использованию вспомогательных репродуктивных технологий), независимо от форм собственности, имеют базы данных и добровольно предоставляют информацию об исходах ВРТ в Российскую ассоциацию репродукции человека. Некоторые регионы, внедрившие приказы на уровне субъекта, формируют единую отчетность, однако, в имеющихся формах содержится информация только о количественных характеристиках исходов. Данные о здоровье детей, зачатых при помощи ВРТ, не обобщаются. Во многом, это обусловлено хранением данных в виде таблиц Excel или с помощью различных программных продуктов, из которых получение аналитической информации, создание запросов и отчетности ограничено.

На первом этапе работы нами был создан прототип приложения для ведения и поддержки единой базы клинических данных, а также проведено сравнительное исследование информации из центров ВРТ (АО «ЦСМ») и единого регистра, кумулирующего показатели из всех центров, проводящих репродуктивные технологии в регионе (ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи»). Помимо клинического портрета женщин (n=821), воспользовавшихся для

наступления беременности ВРТ, включающего в себя высокий процент случаев экстрагенитальной патологии (74%), осложнения текущей беременности со стороны матери в 63,8% случаев, а также неблагоприятные социально-биологические факторы риска у 29,5% женщин, нами были выявлены противоречивые данные в части процента доношенности детей ($n=836$). Так, по данным АО «ЦСМ» преобладали дети, рожденные в доношенном сроке гестации (76% по сравнению с 24% недоношенных), в то время как по данным единого регистра ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи» наблюдалась противоположная тенденция (75% младенцев родились преждевременно, а каждый четвертый ребенок в доношенном сроке гестации - 25%). Необходимо отметить высокий процент многоплодия по сравнению с популяционными данными (21%), тем не менее, при многоплодной беременности (двойня) по данным АО «ЦСМ» почти каждый третий ребенок (28,4%) был доношенным.

Анализируя структуру диагнозов при выписке из родильного дома 52,5% младенцев ($n=439$) имели диагноз класса Р (Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде), а 46,1% ($n=385$) детей - диагноз класса Z (Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения). При этом у менее одного процента (0,9%, $n=8$) детей были выявлены врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения.

Вторым этапом была проведена интеграция информации при помощи разработанного программного продукта и моделирование исходов ВРТ у женщин, которым было проведено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) ($n=338$), имеющих и не имеющих болезни мочеполовой системы, а также оценено здоровье, рожденных ими детей ($n=305$) в динамике наблюдения до трехлетнего возраста. Исследование подгруппы женщин, имеющих заболевания МПС, и рожденных ими детей было проведено в связи с этиологической значимостью трубно-перитонеального фактора в формировании бесплодия. При анализе количества заболеваний в сравниваемых группах достоверной разницы не было установлено. Однако при рассмотрении структуры по рубрикам МКБ-10 у детей, рожденных от

матерей с патологией МПС, значительно 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. В тоже время в группе женщин, имеющих болезни мочеполовой системы, не выявлено корреляционных связей, оказывающих значимое влияние на исходы беременностей и здоровье рожденных ими детей, что потребовало учета остальных факторов риска для составления прогностических моделей на последующих этапах исследования.

Большинство современных исследований отмечают вклад факторов риска, присущих бесплодным парам, в развитии осложнений течения беременности, преждевременного рождения младенцев, что отражается на здоровье детей, зачатых при помощи ВРТ.

На третьем этапе работы нами для исключения влияния кофакторов на нервно-психическое развитие детей была проведена оценка здоровья когорты младенцев, не имеющих факторов риска, используя такие общепризнанные во всем мире диагностические методы как «Шкалы психомоторного развития детей от рождения до 42 месяцев Bayley III» (рис.21).

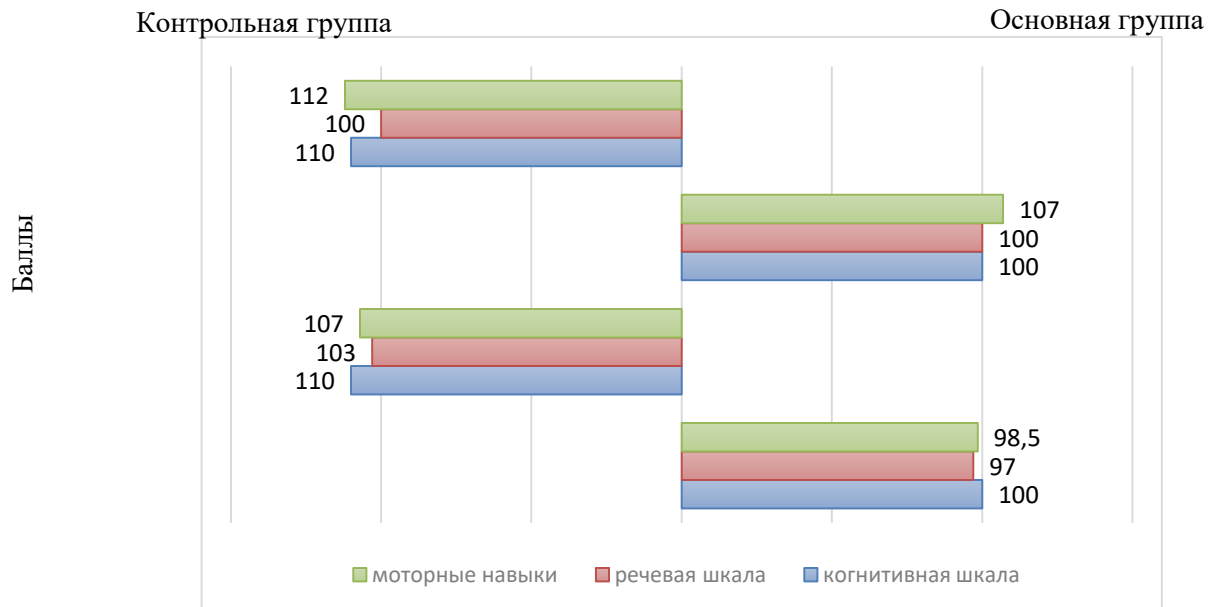


Рисунок 21 – Показатели нервно-психического развития по шкале Bayley III в сравниваемых группах, баллы

Оценив две группы доношенных детей (зачатых при помощи ВРТ и спонтанно) в возрасте трех месяцев были выявлены статистически значимые различия как по речевым функциям (суммарная речевая шкала, субтесты рецептивной и экспрессивной коммуникации), так и по моторным навыкам (субтесты мелкой и крупной моторики). В возрасте 12-ти месяцев помимо различий в речевых (субтесты рецептивной коммуникации) и моторных (мелкая моторика) шкалах отмечались статистически значимо меньшие баллы при оценке когнитивного развития детей, зачатых при помощи ВРТ.

Необходимо отметить, что, несмотря на выявленные различия между сравниваемыми группами детей, все оцениваемые показатели шкалам Bayley III находились в пределах средних значений. Тем не менее, найденные различия 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 развития с помощью современных диагностических шкал не вызывает сомнений для подтверждения или опровержения полученных нами выводов.

На четвертом этапе исследования проведенное сравнение детей по таким критериям, как возраст и пол ребенка, гестационный возраст, масса и длина при

рождении позволило выявить заболевания, приоритетные для детей, зачатых при использовании ВРТ. На рисунке 22 представлены наиболее часто встречаемые заболевания у детей сравниваемых групп в раннем возрасте. Как следует из рисунка 8 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.

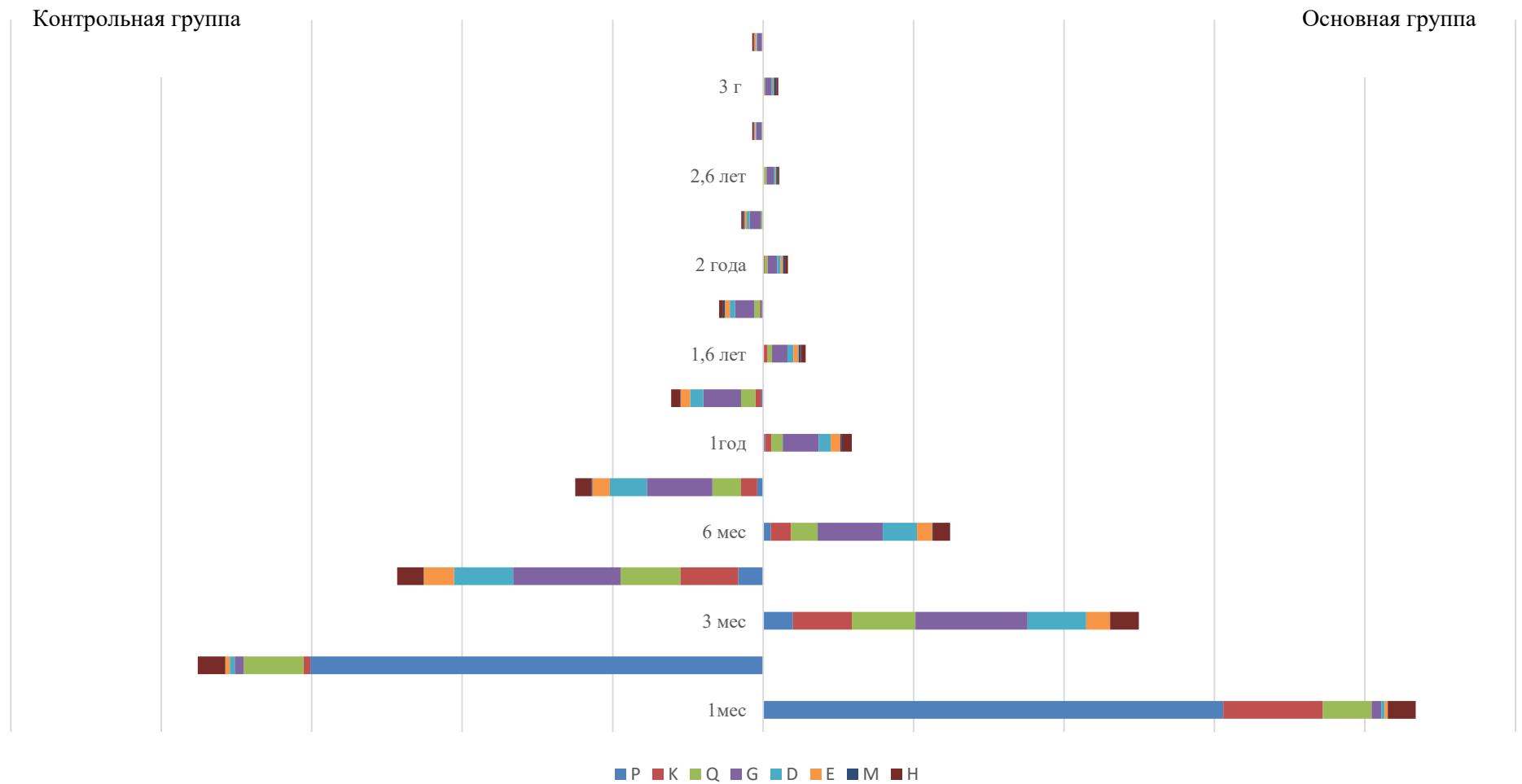


Рисунок 22 - Диагнозы по МКБ-10 в сравниваемых группах детей, абс. количество

Однако среди 896 человек основной и контрольной групп было идентифицировано 16 диагнозов, значительно преобладающих в группе младенцев, зачатых при помощи репродуктивных методик, до трехлетнего возраста (рисунок 23). Большинство статистически значимых диагнозов, найденных у младенцев, зачатых при помощи ВРТ, были связаны с преждевременным рождением и многоплодной беременностью.

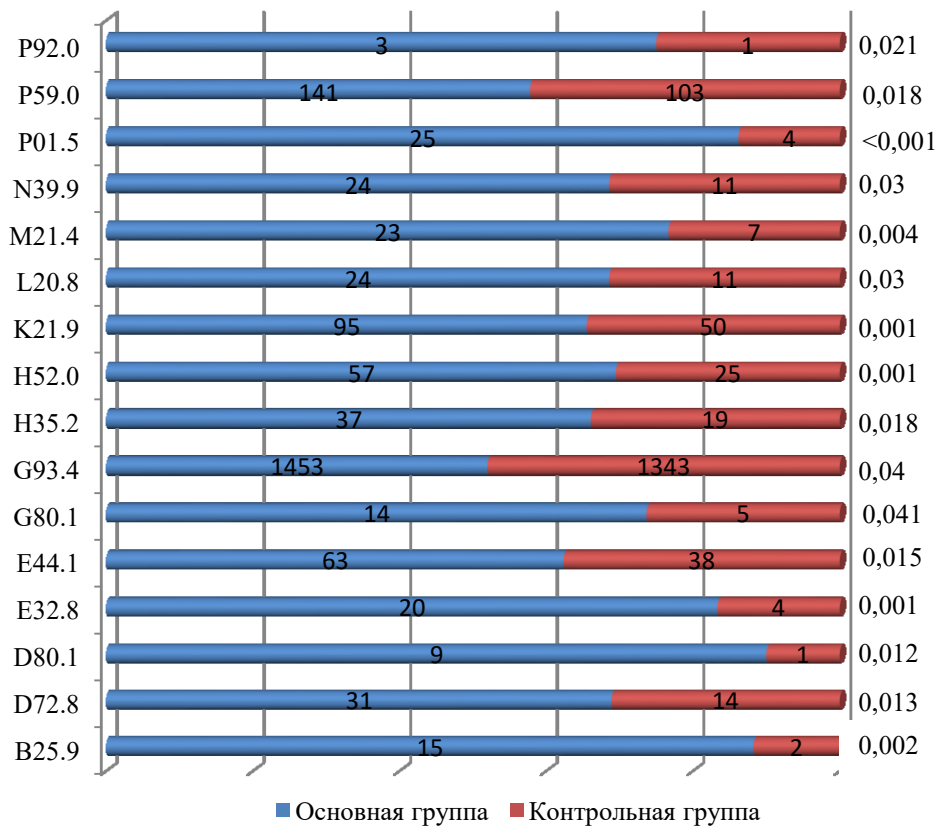


Рисунок 23 – Статистически значимые диагнозы по МКБ-10, выявленные в сравниваемых группах, абс. значения, p

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). Кроме того, было отмечено повышение шансов развития этих заболеваний в группе недоношенных (G80.1 (ОШ 2,84; 95%ДИ 1,02-7,92); H35.2 (ОШ 2; 95% ДИ 1,14-3,52)), что требует разработки превентивных мер ранней помощи у этой категории младенцев. Белково-энергетическая недостаточность

(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). Перечисленные результаты послужили поводом к разработке индивидуального подхода к нутритивному вмешательству у младенцев, зачатых при помощи ВРТ.

Затем нами было оценено отношение шансов наличия заболеваний в зависимости от способа зачатия (естественным путем либо при помощи ВРТ) и гестационного возраста (доношенные либо недоношенные дети). Факт зачатия при помощи репродуктивных технологий увеличивает шансы развития 24-х заболеваний при сравнении с детьми от спонтанно наступившей беременности (рис.24).

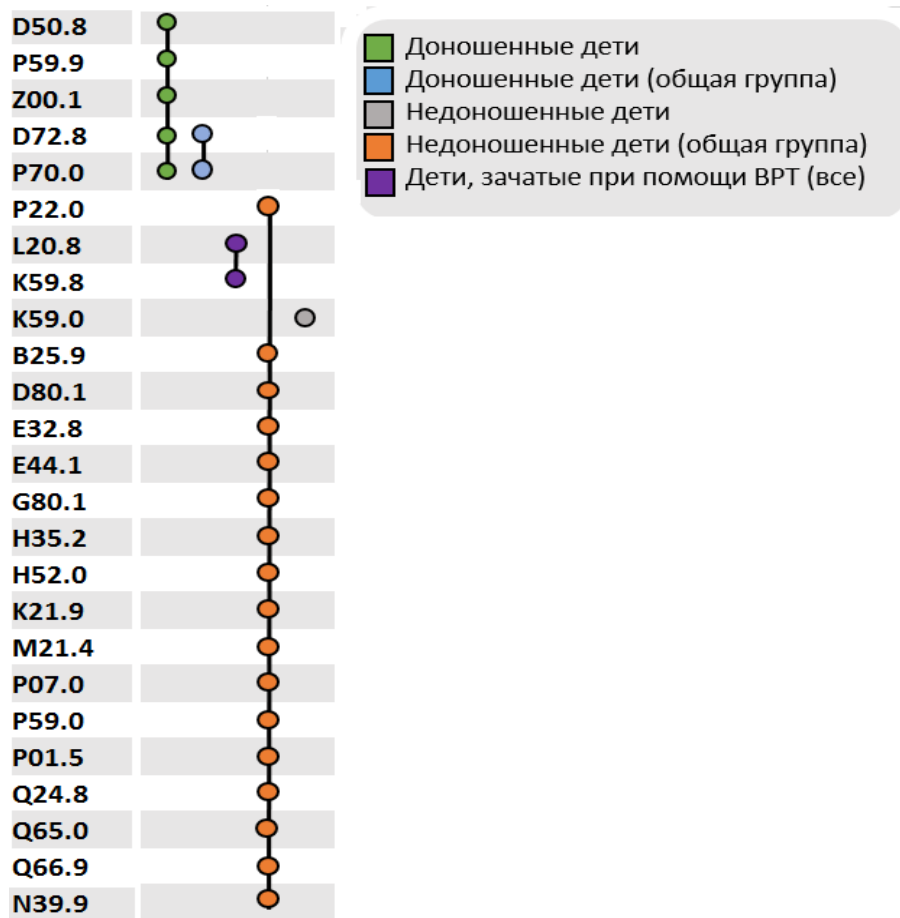


Рисунок 24 – Коды заболеваний по МКБ-10, шансы наличия которых повышались у детей, зачатых при помощи ВРТ

Как следует из рисунка 24 у младенцев, зачатых при помощи ВРТ, в общей группе, включающей доношенных и недоношенных детей, возрастали шансы наличия двух заболеваний (других атопических дерматитов L20.8, ОШ= 2,2; 95%ДИ: 1,1-4,6, и других уточненных функциональных кишечных нарушений K59.8, ОШ= 3,0; 95%ДИ: 1,4-6,1). Большинство заболеваний в общей группе имели повышение шансов благодаря регистрации их у недоношенных младенцев (18 заболеваний), в то время как за счет доношенных детей повышались шансы наличия таких отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, как синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом (P70.0, ОШ= 1,7; 95%ДИ: 1,2-2,5), а также уточненные нарушения белых кровяных клеток (D 72.8, ОШ= 2,3; 95%ДИ: 1,2-4,3). Анализируя отдельно шансы наличия заболеваний в группах детей в зависимости от срока рождения, у доношенных младенцев было отмечено повышение шансов рутинного обследования состояния здоровья ребенка, а также развития двух заболеваний (D50.8, ОШ= 5,14; 95%ДИ: 1,72-15,4; P59.9, ОШ= 2,28; 95%ДИ: 1,52-3,4), не встречающихся при сравнении общей группы детей. У недоношенных младенцев, помимо заболеваний, вносящих основной вклад в повышение шансов наличия патологических состояний в общей группе детей, при сравнении только рожденных в преждевременном сроке, присутствовали запоры (K 59.0, ОШ= 2,5; 95%ДИ: 1,0-6,0).

На рис.25 представлены заболевания (МКБ-10) шансы, наличия которых имели наибольшие значения у детей, зачатых при помощи ВРТ, при сравнении с детьми, зачатыми спонтанно.

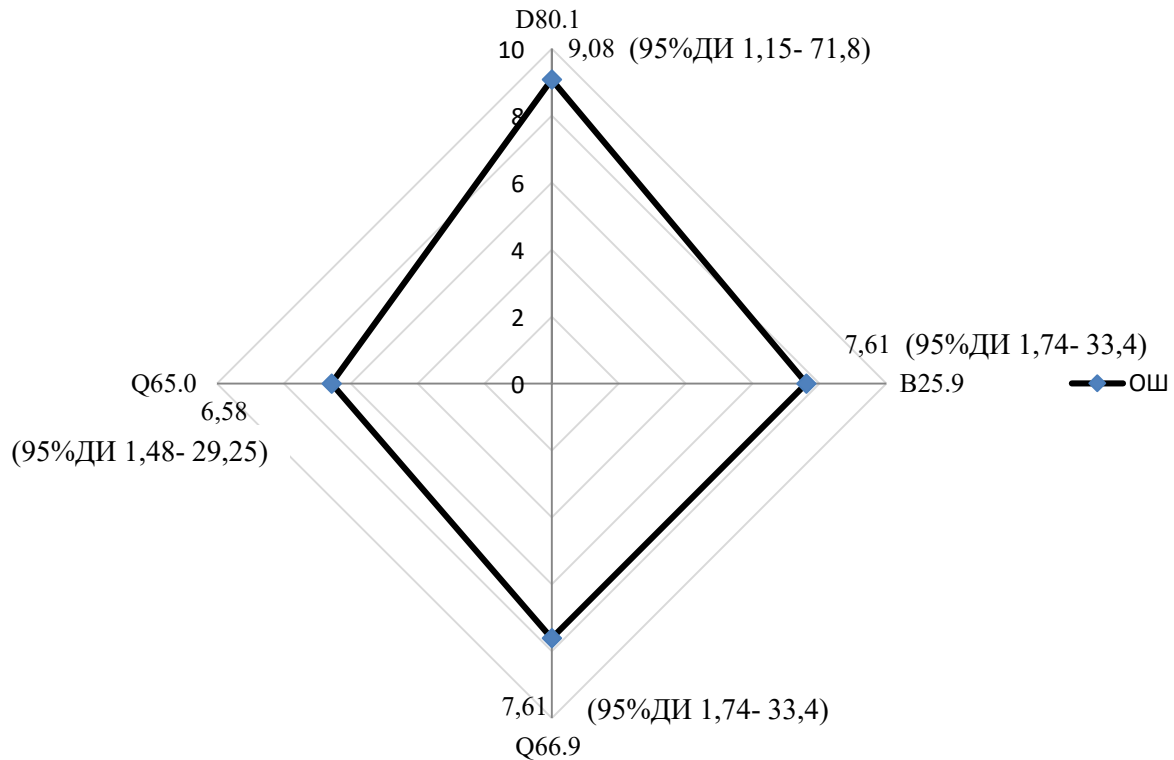


Рисунок 25 - Шансы наличия заболеваний (МКБ-10) у детей, зачатых при помощи ВРТ, ОШ (95% ДИ)

Шансы развития только двух состояний «Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом» (Р 70.0, ОШ 3,6; 95%ДИ 1,5- 8,5) и «другие уточненные нарушения белых кровяных клеток» (D 72.8, ОШ 8,3; 95%ДИ 1,0 - 66,9) были увеличены среди детей, зачатых при помощи ВРТ, за счет превалирования их у младенцев, рожденных в доношенном сроке. При этом отношение шансов развития более половины заболеваний (18 состояний из 24-х) наблюдалось в группе недоношенных детей. Именно в этой категории младенцев отмечено отношение шансов четырнадцатикратного развития врожденной деформации стопы неутонченной (Q66.9, ОШ 14,27; 95%ДИ 1,87-108,81) и девятикратное увеличение шанса несемейной гипогаммаглобулинемии (D80.1, ОШ 9,11; 95% ДИ 1,15-72,07). Кроме того, при сравнении недоношенных детей, младенцы, зачатые при использовании репродуктивных методик, в 2,84 раза больше имели отношение шансов формирования спастического церебрального паралича, диплегии (G80.1, 95%ДИ 1,02-7,92), в 2 раза другой пролиферативной ретинопатии (H35.2 95% ДИ 1,14-3,52). Помимо инвалидизирующей патологии факт применения ВРТ повышал

отношение шансов развития у недоношенных младенцев поражений плода и новорожденного, обусловленных многоплодной беременностью (P01.5, ОШ 6,45; 95% ДИ 2,23-18,62), нарушений питания (E44.1, ОШ 1,65; 95%ДИ 1,08-2,52), синдрома дыхательных расстройств у новорожденного (P22.0, ОШ 1,78; 95%ДИ 1,06-3,01), неонатальной желтухи, связанной с преждевременным родоразрешением (P59.0, ОШ 1,4; 95%ДИ 1,07-1,88), ишемии мозга (P91.0, ОШ 1,41; 95%ДИ 1,03-1,91) и рождения с крайне малой массой тела (P07.0, ОШ 1,4; 95%ДИ 1,02-1,92).

При оценке отношения шансов развития заболеваний среди сравниваемых групп доношенных детей, младенцы, зачатые при помощи ВРТ, имели повышение отношения шансов транзиторных иммунодефицитных состояний (D 72.8, ОШ= 8,29; 95%ДИ: 1,03-66,9), анемии (D 50.8, ОШ= 5,14; 95%ДИ: 1,72-15,4), неонатальной желтухи (P 59.9, ОШ= 2,28; 95%ДИ: 1,52-3,4) и в 3,6 раз чаще повышение риска развития P70.0 (95%ДИ 1,5- 8,5) синдрома новорожденного от матери с гестационным диабетом. Наличие этих состояний на первом году жизни являлось противопоказанием к проведению вакцинопрофилактики.

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 младенцев на четвертом этапе исследования уделялось особое внимание, в т.ч. было оценено физическое развитие и состояние здоровья детей, имеющих ретинопатию недоношенных и детский церебральный паралич, а также проведены нутритивные реабилитационные мероприятия на основе разработанных программных продуктов для ЭВМ.

Так, в популяционном одномоментном исследовании дети, имеющие ретинопатию недоношенных (n=589), были сопоставлены с детьми группы сравнения (n=9258), имеющих ту же патологию, но зачатых спонтанно. Средний срок гестации составил $31,4 \pm 2,6$ нед. Средняя масса тела 1654 ± 492 г. С использованием Z-критерия для доли, достоверно значимо отмечено преобладание 64-х диагнозов в основной группе детей. Структура приоритетных заболеваний у

детей с РН, зачатых при помощи ВРТ, представлена на рис. 26. Наиболее часто у детей с РН регистрировались врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (5,9% в основной группе по сравнению с 1,26 % детей группы сравнения; $p<0,001$) болезни уха и сосцевидного отростка (5,8% по сравнению с 3,4% детей, зачатых спонтанно, $p=0,004$), костно-мышечной системы и соединительной ткани (5,1% по сравнению с 1,6% контрольной группы детей; $p<0,001$).

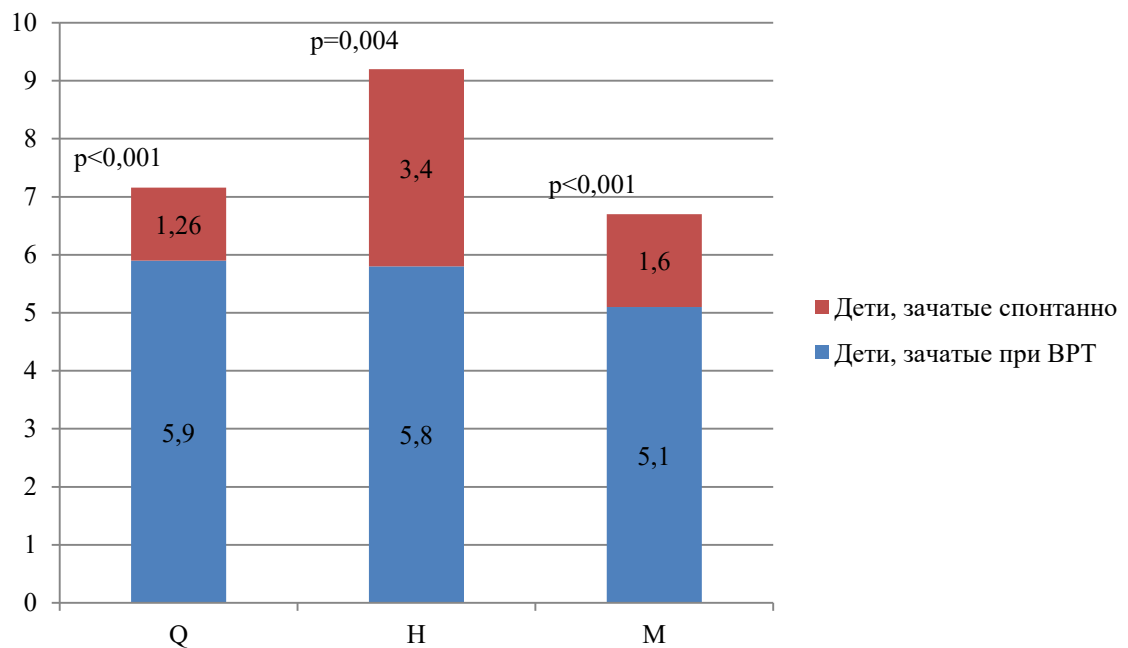


Рисунок 26 – Заболевания МКБ-10, наиболее часто регистрируемые у детей с РН, сравниваемых групп, %

Анализируя отношение шансов развития заболеваний у младенцев с РН, зачатых при помощи ВРТ, было выявлено 33 заболевания, риск которых выше у этой группы детей, и семь состояний, риск развития которых у анализируемой группы ниже, чем у детей, зачатых спонтанно. Наиболее распространенные заболевания отношение шансов, наличия которых увеличено у младенцев с РН, рожденных после репродуктивных методик, отражены на рисунке 27. 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.

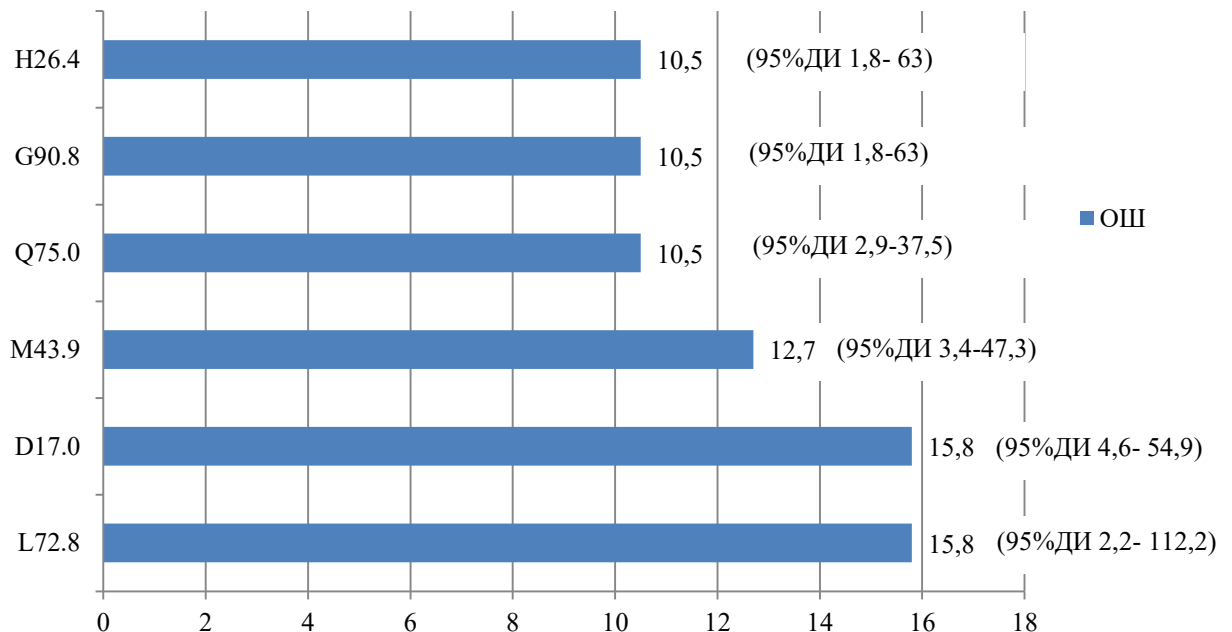


Рисунок 27 – Шансы развития наиболее часто регистрируемых заболеваний у детей с РН, зачатых при помощи ВРТ, ОШ (95% ДИ)

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 высоким ИМТ ($>30 \text{ кг/м}^2$), были выявлены меньшие антропометрические показатели 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 . 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».

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

При оценке физического развития детей с церебральным параличом нами было проведено исследование по согласованности применения отечественных и зарубежных шкал ВОЗ, а также проведена лингвистическая ратификация системы классификации способности принятия пищи и жидкости EDACS. Для возможности использования шкал ВОЗ нами была проанализирована 761 анкета детей (428 мальчиков, 333 девочки), средний возраст которых составил $8 \pm 2,6$ лет. 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.

При оценке физического развития по региональным шкалам нами было отмечено пятикратное увеличение доли детей с недостаточностью питания в группах с более выраженными ограничениями больших моторных функций (с 12,5% до 66%). 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 ($n=41$); $p < 0,001$. 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). При этом различий по числу детей с БЭН либо с избыточной массой тела или ожирением, определенных при использовании

специализированных шкал, в группах с разными уровнями больших моторных функций не обнаружено.

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 цветной зоне этой шкалы.

Помимо шкал ВОЗ современным диагностическим инструментом являются опросники по выявлению детей группы риска с формированием недостаточности питания. Дети, зачатые при помощи ВРТ, при сравнении с детьми с церебральным параличом, рожденными от спонтанной беременности, имели достоверно значимые параметры нарушения нутритивного статуса (рис.28).

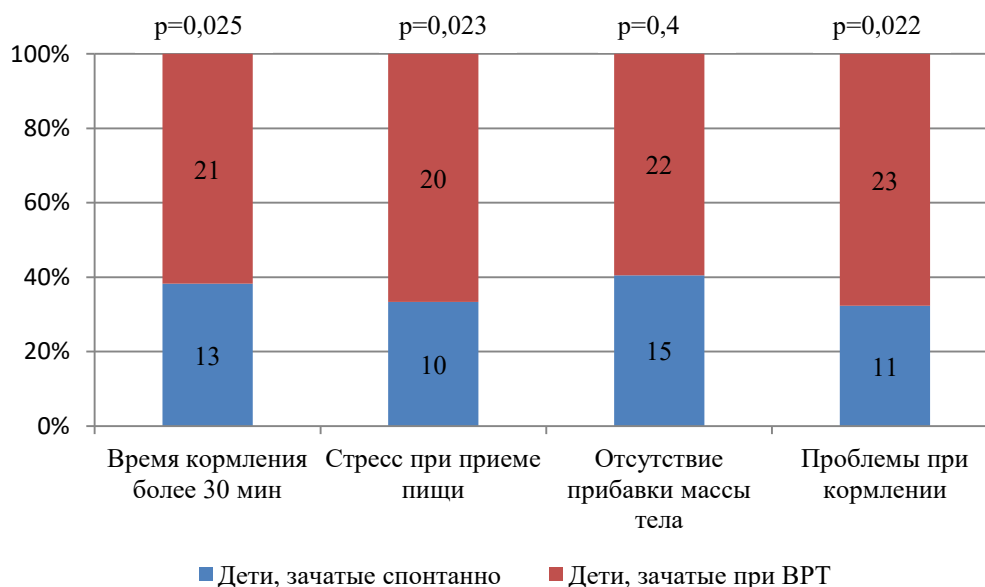


Рисунок 28 - Ответы родителей на вопросы анкеты сравниваемых групп детей, абс. значения

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, зачатых при помощи ВРТ. Средний возраст детей составил $8 \pm 1,3$ года. При

анализе нутритивного статуса (табл. 57), 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 57 - 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.

Нами проводился подбор консистенции и калорийности пищи, назначался постуральный менеджмент, ороторная терапия. При тяжелой БЭН, неэффективном и небезопасном приеме пищи (EDACS V), высоком риске аспирации рекомендовалось установление гастростомы. 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 кожных 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.58).

Таблица 58 - 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

Для выявления групп риска по развитию недостаточности питания, всем детям, имеющим церебральный паралич, независимо от способа зачатия, следует проводить индивидуальную оценку физического развития с ориентацией на специализированные центильные шкалы ВОЗ, анкетирование с целью выявления признаков дисфагии, а также назначение продуктов лечебного питания. Однако дети, зачатые при помощи ВРТ, по данным нашего исследования, достоверно чаще имеют двигательные нарушения, сопровождающиеся нарушением нутритивного статуса, именно этой категории детей необходима разработка индивидуальной программы ранней помощи при ОВЖЗ, а также программы реабилитации и абилитации при присвоении им статуса ребенок-инвалид. При этом для выявления потребности в назначении продуктов специализированного питания следует акцентировать внимание на нутритивный статус этой категории детей. Применение в клинической практике современных диагностических инструментов (шкалы ВОЗ, опросники по выявлению групп риска недостаточности питания, система EDACS) позволят органам здравоохранения субъектов РФ рассчитать потребность для закупки высококалорийных смесей, внесенных в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов, а фондам социального страхования, в свою очередь, — компенсировать затраты законных представителей детей с церебральным параличом.

В индивидуальную программу ранней помощи помимо диагностических и лечебных мероприятий необходимо включать психолого-педагогическую деятельность для всей семьи, имеющей бесплодие в анамнезе. Психолого-педагогическое сопровождение позволяет оптимизировать показатель «способность оставаться одному» опросника QUALIN, который по данным нашего исследования достоверно значимо преобладал при отсутствии этих программ ($p < 0,001$) как в родительской форме опросника ($4,4 \pm 0,2$), так и во врачебном его варианте ($4,3 \pm 0,1$). Это занятия, проводимые в рамках программ дородового наблюдения, а также после рождения ребенка.

Роль психологической поддержки возрастает при рождении детей, имеющих ОВЖЗ, в т.ч. инвалидность. Так, проведенная нами работа по оценке установок и

реакций родителей детей, имеющих ОВЖЗ и детей-инвалидов, в том числе, зачатых при помощи ВРТ, с использованием опросника PARI позволила выявить присущие особенности для семей с бесплодием в анамнезе. Среди 77 респондентов (42 ребенка с диагнозом ДЦП, 35 детей с РН, 31 ребенок, зачатый при помощи ВРТ, среди которых 16 имели церебральный паралич и 15 – ретинопатию недоношенных) были обнаружены особенности внутрисемейных отношений и поведения родителей по отношению к ребенку, имеющему ограниченные возможности, особенно в группе семей с бесплодием в анамнезе. Так семьи, прибегнувшие для наступления беременности 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. Опасение обидеть ребенка наравне с чрезвычайным вмешательством в мир значимо преобладали у семей с бесплодием в анамнезе, что согласуется с обнаруженным нами ранее маркером тревожности «способности оставаться одному» опросника QUALIN. 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.

При разработке подходов к оценке экономического потенциала ВРТ нами были проанализированы результативность реализации технологий ВРТ в Свердловской области по данным информационно-аналитических систем региона, а также стоимостные показатели ВРТ в системе ОМС. По полученным сведениям выявленный процент недоношенных детей (75%), а также повышение шансов заболеваний у этой категории младенцев являются негативными характеристиками для развития технологий ВРТ. При рождении ребенка, зачатого при помощи этих методик и сформировавшего инвалидность, государство в 2,8 раз больше понесет затраты и не получит экономической выгоды, чем при рождении здорового ребенка. Однако проанализированные региональные показатели рождаемости, инвалидности и смертности, полученные из информационных систем (автоматизированная система «Региональный акушерский мониторинг», ТФОМС, ИС «Регистр детей, нуждающихся в ранней помощи», автоматизированной системы «Адресная социальная помощь», базы данных мониторинга детской смертности TADS), позволяют сделать вывод о 11,8 кратном возврате затраченных правительством вложений при трудовой занятости в производстве будущего специалиста. Кроме того, продемонстрировано, что окупаемость затрат государства на проведение ВРТ на одного здорового ребенка в четыре раза выше уже на первом году его трудовой деятельности (на протяжении всей трудовой деятельности более, чем в 200 раз). При этом сумма полученного экономического эффекта от внедрения и реализации технологий ВРТ составляет для экономики Свердловской области и государства около 9,6 миллиардов руб.

Персонализированный анализ здоровья детей, зачатых при помощи ВРТ, позволяет декларировать повышение заболеваемости, связанное с их преждевременным рождением. Необходимо отметить возможность увеличения экономического эффекта при предупреждении преждевременных родов, что снизит затраты государства на оказание медицинской помощи при лечении заболеваний достоверно чаще встречающихся у недоношенных младенцев, а также

социальных выплат при формировании инвалидности у этой же категории детей. Таким образом, меры, направленные на пролонгацию беременностей, наступивших при использовании ВРТ, профилактику преждевременных родов должны быть в приоритете при наблюдении пациенток с бесплодием в анамнезе.

Полученные в ходе работы данные, разработанные нормативно-правовые акты, выявленные факторы анамнеза бесплодных семейных пар, течения беременности и здоровья детей позволили разработать не только функционально – структурную модель организации помощи, но способ и программу для ЭВМ по прогнозированию исходов и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Программа дает возможность врачу акушеру-гинекологу, педиатру, а также эмбриологу получить данные об исходах и эффективности ВРТ, а также сведения о состоянии здоровья будущего поколения детей, зачатых при помощи этих методик, для разработки индивидуальных программ ранней помощи и последующего динамического наблюдения этой категории младенцев.

Таким образом, проведенные исследования позволили подкрепить убедительными доказательствами 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 значимо 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, значимо 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, зачатых при помощи ВРТ, в раннем возрасте;
- внедрить предложенную региональную функционально-структурную модель оказания помощи бесплодным парам;
- разработать алгоритм межведомственного взаимодействия оказания ранней помощи детям, зачатым при помощи ВРТ.

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

- схему нутритивной поддержки детей с ограниченными возможностями, зачатыми при помощи вспомогательных репродуктивных технологий;
- 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 СОКРАЩЕНИЙ

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПР - врожденные пороки развития

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДИ- доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЦП – детский церебральный паралич

ИМТ – индекс массы тела

МКБ-10 – Международная классификация болезней – 10

ИМТ – индекс массы тела

МКФ – международная классификация функционирования

ОВЖЗ – ограниченные возможности жизнедеятельности и здоровья

ОШ – отношение шансов

ОР – относительный риск

РН – ретинопатия недоношенных

ТСР - технические средства реабилитации

ESPGHAN - European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

EDACS - Eating and Drinking Ability Classification System,

GMFCS - Gross Motor Function Classification System

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алташина, М. В. Фертильность мужчин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у данной категории пациентов : специальность 14.01.02 «Эндокринология» : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Алташина Марина Викторовна; Нац. мед. исслед. центр эндокринологии. – Москва, 2018. – 30 с. – Место защиты: Нац. мед. исслед. центр эндокринологии. – Текст : непосредственный.
2. Алимарданова, Н. А. Анализ показателей демографической ситуации за 1990-2013 гг. (на примере Свердловской области) / Н. А. Алимарданова, М. С. Серебренникова, Н. Б. Фатеева. – Текст : непосредственный. // Аграрное образование и наука. – 2015. – № 1. – С. 2.
3. Анализ ВВП и населения различных стран с 1960 по 2006 гг. и их прогноз до 2030 г. / Э. А. Пиль. – Санкт-Петербург : Астерион, 2012. – 560 с. : ил., табл.; 21 см.; ISBN 978-5-94856-969-7. – Текст : непосредственный.
4. Анализатор калорийности продуктов. – URL: <https://calorizator.ru> (дата обращения: 22.03.2021). – Текст : электронный.
5. Апробация методики "Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition" / П. А. Павлова, Н. И. Бакушкина, Е. В. Сулейманова [и др.] DOI 10.21702/rpj.2020.4.4. – Текст : электронный // Российский психологический журнал. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 49–64. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aprobatsiya-metodiki-bayley-scales-of-infant-and-toddler-development-third-edition/viewer> (дата обращения: 22.03.2021).
6. Белая книга по физической и реабилитационной медицине в Европе Введения, краткий обзор и методология Альянс европейских организаций по физической и реабилитационной медицине – Текст : электронный // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – Т. 1, № 1(1). – С. 10–36. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/belaya-kniga-po-fizicheskoy-i-reabilitatsionnoy-medicine-v-evrope>

reabilitatsionnoy-meditsine-v-evrope-vvedeniya-kratkiy-obzor-i-metodologiya-alyans-evropeyskih: (дата обращения: 22.03.2021).

7. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред. В. Е. Радзинского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 404 с. : ил. – ISBN 978-5-9704-4602-7. . – Текст : непосредственный.
8. Вартанян, Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / Вартанян Эмма Врамовна ; Рос. ун-т дружбы народов. – Москва, 2012. – 34 с. – Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов. – Текст : непосредственный.
9. ВВП на душу населения в России – URL: <https://bankiros.ru/wiki/term/vvp-na-dusu-naselenia-v-rossii> (дата обращения: 22.03.2021). – Текст : электронный.
10. Вдовенко, И. А. Экологические проблемы репродуктивного здоровья / И. А. Вдовенко, Н. П. Сетко, О. Д. Константинова. – Текст : непосредственный // Гигиена и санитария. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 24–28.
11. Влияние условий труда на репродуктивное здоровье. Официальный портал Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области – URL: http://www.66.rosпотребнадзор.ru/news-all/-/asset_publisher/3Bmy/content (дата обращения: 25.04.2021). – Текст : электронный.
12. Волынкина, А. И. Особенности стоматологического статуса и степень стигматизации детей, рожденных в результате беременности, индуцированной в рамках программы экстракорпорального оплодотворения : специальность 14.01.14 «Стоматология» : автореферат диссертации ... канд. мед. наук / Волынкина Анна Игоревна ; Краснояр. гос. мед. акад. им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. – Красноярск, 2015. – 24 с. – [Место защиты: Краснояр. гос. мед. акад. им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого] . – Текст: непосредственный.
13. Вспомогательные репродуктивные технологии: перинатальные исходы и состояние детей / Г. М. Савельева, Г. В. Касьянова, М. А. Дронова, Е. М. Карачунская. – Текст : электронный // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, №

6. – С. 35–39. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduktsii/2014/6/031025-7217201467>(дата обращения: 25.04.2021).
14. Вялков, А. И. Система финансирования здравоохранения в России / А. И. Вялков. – Текст: непосредственный // Экономист лечебного учреждения. – 2010. – № 7. – С. 4–11.
15. Габуева, Л. А. Механизмы эффективного финансирования в здравоохранении / Л. А. Габуева. – Москва : МЦФЭР, 2007. – 287 с. – (Серия "Библиотека ЛПУ"). – ISBN 9785770904901. – Текст: непосредственный.
16. Гаджимуратова, Н. Д. Состояние здоровья и прогнозирование его нарушений у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореф. диссертации ... канд. мед. наук / Гаджимуратова Надежда Джабраиловна ; Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова – Пермь, 2017. – 23 с. – Место защиты: ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. – Текст: непосредственный.
17. Гарданова, Ж. Р. Пограничные психические расстройства у женщин с бесплодием в программе экстракорпорального оплодотворения и их психотерапевтическая коррекция : специальность 14.00.18 «Психиатрия» ; 14.00.01 « Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации ... доктора мед. наук / Гарданова Жанна Робертовна; ФГУ « Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий. – Москва, 2007. – 34 с. – Место защиты : Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т. . – Текст: непосредственный.
18. Гинзбург, Б. Г. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях с невынашиванием беременности: специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореф. дис. ... доктора мед. наук / Гинзбург Борис Григорьевич, Российский университете дружбы народов. – Москва, 2017. – 45 с. – Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов. – Текст: непосредственный.
19. Горшинова, В. К. Персонализация программы экстракорпорального оплодотворения у женщин с избыточной массой тела и ожирением на основании оценки функциональной активности митохондриального аппарата : специальность

- 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации ... канд. мед. наук / Горшинова Виктория Константиновна; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. – Москва, 2016. – 24 с. – Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. – Текст: непосредственный.
20. ГОСТ Р ИСО 9000-2015. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь: национальный стандарт: дата введения 2015-11-01. – Москва : Стандартинформ, 2015. – 46 с. – Текст: непосредственный.
21. Дегтярева, А. В. Основные закономерности роста и принципы вскармливания глубоконедоношенных детей после выписки из стационара / А. В. Дегтярева, А. А. Пучкова, И. И. Рюмина. – Текст: непосредственный // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2(8). – С. 42–50.
22. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / Д. О. Иванов, Т. В. Строкова, А. А. Камалова [и др.]. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. – 100 с. – (Библиотека педиатрического университета). – ISBN 9785907184985. . – Текст: непосредственный.
23. Зазулина, Я. А. Выявление и коррекция управляемых клинических предикторов результативности метода экстракорпорального оплодотворения : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации ... канд. мед. наук / Зазулина Яна Александровна; Сам. гос. мед. ун-т. – Самара, 2017. – 25 с. – Место защиты: Самар. гос. мед. ун-т. – Текст: непосредственный.
24. Здоровье детей и ВРТ : обзор данных мировой практики / В. С. Корсак // Репродуктивная медицина и демография. – 2014. – С. 154–160. – Текст: непосредственный.
25. 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. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 43–50.

26. 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. – Текст : электронный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 45–50.
27. Использование детских молочных смесей в родовспомогательных учреждениях / Н. Н. Кораблёва, А. Н. Плаксина, В. Р. Амирова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 346–349.
28. Исупова, О. Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности / О. Г. Исупова. – Текст : электронный // Демографическое обозрение. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 35–64. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vspomogatelnye-reproduktivnye-tehnologii-novye-vozmozhnosti/viewer> (дата обращения: 21.05.2021).
29. Кадыров, Ф. Н. Экономические методы оценки эффективности деятельности медицинских учреждений / Ф. Н. Кадыров. – 2-е актуализир. изд. – Москва : Менеджер здравоохранения, 2011. – 495 с. – (Менеджмент в здравоохранении). – ISBN 978590383415. – Текст: непосредственный.
30. Калачикова, О. Н. Репродуктивное поведение как фактор воспроизводства населения: тенденции и перспективы / О. Н. Калачикова, А. А. Шабунова. – Вологда : Вологодский научный центр Российской академии наук, 2015. – 172 с. – ISBN 9785932992715. – Текст: непосредственный.
31. Камалова, А. А. Особенности оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / А. А. Камалова, Р. Ф. Рахмаева. – —: DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-5-212-216. – Текст : электронный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 212–216.
32. Катаргина, Л. А. Роль различных регуляторных факторов в патологической вазопролиферации при ретинопатии недоношенных / Л. А. Катаргина, Н. А. Осипова. – DOI 10.18821/1993-1859-2017-12-3-145-152. – Текст : электронный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 145–152.

33. Кешишян, Е. С. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / Е. С. Кешишян, А. Д. Царегородцев, М. И. Зиборова. – Текст: непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 5. – С. 15–25.
34. Кильдиярова, Р. Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм / Р. Р. Кильдиярова. – DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1808. – Текст : электронный // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 431–437.
35. Киселева, А. Н. Роль полиморфизма генов системы HLA, гемостаза и фолатного цикла в развитии бесплодия, невынашивания беременности, эффективности вспомогательных репродуктивных технологий : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : автореферат диссертации ... канд. биологических наук / Киселева Анастасия Николаевна ; ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. – Киров, 2020 – 25 с. – Место защиты: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». – Текст: непосредственный.
36. 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. – Текст : электронный // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 215–220.
37. Кокрановское руководство: Беременность и роды / под редакцией Г. Т. Сухих ; перевод изд. A Cochrane Pocketbook : Pregnancy and Childbirth. – Москва : Логосфера, 2010. – 440 с. – ISBN 978-5-98657-021-1. – Текст: непосредственный.
38. Коннон, С. Р. Д. Бесплодие в эру ожирения: эпидемиология и методы его преодоления / С. Р. Д. Коннон, М. А. Союнов. – DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13012. – Текст : электронный // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 3(21). – С. 105–112.

39. Концевая, А. В. Оценка экономической эффективности медицинских технологий / А. В. Концевая, А. М. Калинина. – Текст: непосредственный // Заместитель главного врача. – 2008. – № 2(21). – С. 90–94.
40. Концепция развития ранней помощи в Российской Федерации на период до 2020 года : распоряжение Правительства Российской Федерации от 31.08.2016 № 1839-р. – URL: <http://static.government.ru/media/files/7NZ6EKa6SOcLcCCQbyMRXHsdcTmR9lki.pdf> (дата обращения: 26.03.2020. – Текст : электронный.
41. Латыпов, А. Ш. Генетические аспекты дородовой диагностики хромосомной патологии плода у женщин после экстракорпорального оплодотворения : специальность 03.02.07 «Генетика» : автореферат диссертации ... канд. мед. наук / Латыпов Артур Шамилевич ; Мед.-генет. науч. центр РАМН. – Москва, 2015. – 25 с. – Место защиты: Мед.-генет. науч. центр РАМН. – Текст: непосредственный.
42. Мансимова, В. О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий / В. О. Мансимова. – Текст: непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 27–31.
43. Мансимова, В. О. Состояние здоровья и качество жизни недоношенных детей грудного возраста, родившихся после экстракорпорального оплодотворения : специальность 14.02.03 «Общественное здоровье и здравоохранение» ; специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация ... канд. мед. наук / Мансимова Ваджиха Октай кызы ; Научно-исследовательский институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН. – Москва, 2011. – 125 с. – Текст: непосредственный.
44. Машкова, Т. Я. Клиническое значение определения факторов ангиогенеза, генетических и приобретенных форм тромбофилии в системе мероприятий профилактики повторных неудач ЭКО : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации ... канд. мед. наук / Машкова Тамара Якововна ; Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова. – Москва, 2016. – 24 с. – Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова. – Текст: непосредственный.

45. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, И. А. Беляева [и др.]. – DOI 10.15690/vramn.v70i3.1326. – Текст : электронный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 3. – С. 307–314.
46. Международная классификация функционирования / Всемирная организация здравоохранения. – 2001. – 223 с. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85930/9241545445_rus.pdf (дата обращения: 22.03.2021). – Текст : электронный.
47. Методика Parental attitude research instrument (PARI) – URL: https://nsportal.ru/sites/default/files/2015/06/01/7.prilozhenie_6_metodika_pari.pdf (дата обращения: 22.05.2021). – Текст : электронный.
48. Методические аспекты организации психологической работы в перинатальных центрах : методическое пособие для руководителей и врачей, клинических психологов, психологов сферы родовспоможения, специалистов по социальной работе и юристов перинатальных центров / М. М. Ицкович, Т. Г. Ярославцева, Л. С. Сафаргналина, А. А. Попова ; Министерство здравоохранения Свердловской области, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Научно-методический образовательный центр по организации психосоциальной помощи беременным женщинам и детям, находящимся в трудной жизненной ситуации, в службе охраны здоровья матери и ребенка по Свердловской области. – Екатеринбург : Ажур, 2018. – 68 с. – ISBN 978-5-91256-409-3. – Текст: непосредственный.
49. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.) – URL: <https://base.garant.ru/2168105/> (дата обращения: 22.05.2021). – Текст : электронный.
50. Михеева, Е. М. Здоровье детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / Е. М. Михеева, Н. И. Пенкина. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2014. – № 9(85). – С. 47–51.

51. Молекулярно-генетическая диагностика тромбофилических состояний - генетические основы материнской, плодовой и неонатальной патологии / Н. Н. Кузнецов, А. Н. Плаксина, О.П. Ковтун [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).
52. Молчанова Е. В. Селективный скрининг по выявлению офтальмопатии у доношенных новорожденных: специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации ... канд.мед.наук / Молчанова Елена Вячеславовна ; ФГУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий"– Москва, 2008. – 53 с. – Место защиты: Научно-исследовательский институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН. – Текст : непосредственный.
53. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы / Г. С. Лебедев, Н. А. Голубев, И. А. Шадеркин [и др.]. – DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12. – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 4–13.
54. Население: численность и распределение по возрастным группам. Официальный портал Федеральной службы государственной статистики. URL: <https://www.gks.ru/folder/12781/> (дата обращения: 22.05.2021). – Текст : электронный.
55. Национальный проект «Демография» и Национальный проект «Здравоохранение». – URL: <https://xn--80aarpmpemcchfmo7a3c9ehj.xn--plai/projects> (дата обращения: 21.05.2021). – Текст : электронный.
56. Нормы оценки роста детей – URL: <https://www.who.int/childgrowth/standards/ru/> (дата обращения: 21.05.2021). – Текст : электронный.
57. О внесении изменения в Указ Президента Российской Федерации от 26 февраля 2013 г. № 175 «О ежемесячных выплатах лицам, осуществляющим уход за детьми-инвалидами и инвалидами с детства I группы» : указ Президента Российской Федерации от 07.03.2019 г. № 95 URL:

<http://www.kremlin.ru/acts/bank/44059> (дата обращения: 16.01.2021). Текст: электронный.

58. О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения : постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890. – URL: <http://base.garant.ru/101268/> (дата обращения: 16.01.2021)]. – Текст : электронный.

59. О назначении и выплате отдельным категориям инвалидов из числа ветеранов денежных компенсаций расходов на санаторно-курортное лечение, эксплуатацию транспортных средств и транспортное обслуживание : постановление Правительства РФ от 10 июля 1995 г. N 701. – URL: <http://base.garant.ru/103726/> (дата обращения: 17.01.2021)] – Текст : электронный.

60. О социальной защите инвалидов в Российской Федерации : Федеральный закон от 24.11.1995 N 181-ФЗ (ред. от 08.12.2020), ст. 28.1. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/9014513> / (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.

61. О страховых пенсиях : Федеральный закон от 28.12. 2013 № 400-ФЗ. – URL: <http://base.garant.ru/70552688/> (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.

62. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов : постановление Правительства Свердловской области от 21.12.2017 №1006-ПП. – URL: <https://base.garant.ru/46753052/> (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.

63. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов : Постановление Правительства Свердловской области от 26.12.2018 №959-ПП. – URL: <https://base.garant.ru/46781064/> (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.

64. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов: Постановление Правительства Свердловской области от 25.12.2019 №994-ПП. – URL: <https://base.garant.ru/73339554/> (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.
65. О трудовых пенсиях в Российской Федерации : Федеральный закон № 173, статья 28 – URL: <http://base.garant.ru/12125146/> (дата обращения 17.01.2021)]. – Текст : электронный.
66. Об итогах реализации Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Свердловской области за 2018 год : постановление Правительства Свердловской области от 20.05.2019 №294-ПП. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/6600201905220010>. – (дата обращения: 17.01.2021)]. – Текст : электронный.
67. Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства : указ Президента Российской Федерации от 29.05.2017 г. № 240. – URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/41954> (дата обращения: 16.05.2021). – Текст : электронный.
68. Об осуществлении ежемесячных выплат неработающим трудоспособным лицам, осуществляющим уход за детьми-инвалидами в возрасте до 18 лет или инвалидами с детства I группы : постановление Правительства РФ от 2 мая 2013 г. N 397. – URL: <http://base.garant.ru/70372512/> (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.
69. Об утверждении долгосрочного прогноза социально-экономического развития Свердловской области на период до 2030 года : Постановление Правительства Свердловской области от 23 октября 2015 г. №979-ПП. – <https://base.garant.ru/20971751/> (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.
70. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: указ Президента РФ от 09.10.2007 №1351 (ред.

от 01.07.2014). – <https://base.garant.ru/191961/> (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.

71. Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей : приказ МЗ РФ от 23.10.2019 №878н. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201912240050> (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.

72. Об утверждении стандартов оказания специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации): приказ Министерства здравоохранения РФ от 16.06.2015 №349н. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/420284794/> (дата обращения: 16.01.2021). – Текст : электронный.

73. Оптимизация энтерального питания глубоко недоношенных новорожденных в условиях стационара / Е. В. Грошева, Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев [и др.]. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 57–61.

74. Орлов, Е. М. Категория эффективности в системе здравоохранения / Е. М. Орлов, О. Н. Соколова. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 4. – С. 70–75.

75. Орлова, О. С. Особенности речевого развития детей-близнецов, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий / О. С. Орлова, В. А. Печенина // Специальное образование. – 2014. – № 4 (36). – С. 50–54. – Текст : непосредственный.

76. 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>. – Текст : электронный // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 18–25.

77. Оценка физического развития детей и подростков : методическое пособие / Н. Е. Санникова, И. В. Вахлова, Т. В. Бородулина [и др.]. – Екатеринбург, 2008. – Текст : непосредственный.

78. 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. – Текст : электронный // Российский педиатрический журнал. – 2020. – № 1(2). – С. 18–24.
79. Оценка эффективности деятельности медицинских организаций : учеб.-метод. пособие / В. З. Кучеренко, В. О. Флек, М. Е. Путин [и др.] ; под ред. А. И. Вялкова. – Москва : ГЭОТАР-Мед, 2004. – 105 с. – ISBN 5-9231-0412-1. – Текст : непосредственный.
80. Ошкордина, А. А. Особенности оценки экономической эффективности реабилитационных услуг в здравоохранении / А. А. Ошкордина // Интернаука. – 2016. – № 4-2(4). – С. 25–27.
81. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 год : распоряжение Правительства РФ от 07.12.2020 г. № 3242. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74953846/> (дата обращения: 21.05.2020). – Текст : электронный.
82. Печенина, В. А. Коррекционно-педагогическая помощь детям, рожденным в результате экстракорпорального оплодотворения : специальность 13.00.03 «Коррекционная педагогика (сурдопедагогика и тифлопедагогика, олигофренопедагогика и логопедия)» : автореферат диссертации ... канд. пед. наук / Печенина Вероника Арнольдовна ; Московский педагогический государственный университет. – Москва, 2017. – 24 с. – Место защиты: Моск. пед. гос. ун-т. – Текст : непосредственный.
83. Пивнева Н. Д. Состояние ЛОР-органов у детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий : специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа» : автореферат диссертации ... канд. мед. наук / Пивнева Наталья Дмитриевна ; ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ. – Москва, 2012. – 22 с. – Место защиты: ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. – Текст : непосредственный.

84. Пиль, Э. А. Рост ВВП и численности населения развивающихся стран, начиная с середины XX века / Э. А. Пиль. – Текст : непосредственный // Альманах современной науки и образования. – 2012. – № 7. – С. 110–114.
85. Плаксина, А. Н. Вспомогательные репродуктивные технологии: анализ достигнутых результатов и поиск новых решений (обзор литературы) / А. Н. Плаксина, О. П. Ковтун, Е. Б. Николаева. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 5(149). – С. 20–26.
86. Плаксина, А. Н. Использование международной классификации функционирования как инструмента оценки реабилитации детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий / А. Н. Плаксина. – Текст : непосредственный // Детская и подростковая реабилитация. – 2020. – № 1(41). – С. 36–40.
87. Плаксина, А. Н. Нутритивные меры как предпосылка повышения эффективности реабилитации детей с церебральным параличом / А. Н. Плаксина, Е. А. Дугина. – Текст : непосредственный // Детская и подростковая реабилитация. – 2016. – № 1 (26). – С. 21–26.
88. 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).
89. Плаксина, А. Н. Пренатальная информированность как инструмент повышения качества жизни детей после экстракорпорального оплодотворения / А. Н. Плаксина, Е. В. Черная, Р. П. Ремизов. – Текст : непосредственный // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 4. – С. 59–63.
90. Плаксина, А. Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий : специальность 10.01.08 «Педиатрия» : диссертация ... кандидата мед. наук / Плаксина Анна Николаевна ; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2011. – 181 с. – Текст : непосредственный.

91. 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. – Текст : электронный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 2. – С. 49–55.
92. Полиморфизм генов системы гемостаза в практике неонатолога / Д. А. Баранов, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов [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.
93. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/> (дата обращения: 21.05.2020). – Текст : электронный.
94. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации: методология, практика, результаты / А. В. Шошмин, Г. Н. Пономаренко, Я. К. Бесстрашнова, И. В. Черкашина. – DOI: 10.17116/kurort2016612-20. – Текст электронный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93. – № 6. – С. 12–20.
95. Программа мониторинга вспомогательных репродуктивных технологий в рамках обязательного медицинского страхования: первые итоги / И. В. Данькова, Г. В. Якорнова, Г. Б. Мальгина [и др.]. – DOI 10.17116/repro201723465-70. – Текст электронный // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 65–70.
96. Протокол ведения всероссийского регистра "Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе" / А. П. Момот, Е. В. Ройтман, В. А. Елыкомов [и др.] – Текст: непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 3(43). – С. 30–78.

97. Психическое и соматическое развитие детей, зачатых с помощью экстракорпорального оплодотворения / И. В. Добряков, С. Б. Лещинская, И. Я. Стоянова, О. В. Магденко. – Текст: непосредственный // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2019. – Т. 19. – № 4. – С. 122–131.
98. Реабилитация детей с ДЦП: обзор современных подходов в помощь реабилитационным центрам / Е. В. Семёнова, Е. В. Ключкова, А. Е. Коршикова-Морозова [и др.]. – Москва : Лепта Книга, 2018. – 584 с. – Текст: непосредственный.
99. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека URL: http://rahr.ru/registr_otchet.php (дата обращения: 21.05.2020). – Текст : электронный.
100. Результативность применения вспомогательных репродуктивных технологий, проведенных в рамках программы обязательного медицинского страхования / С. И. Елгина, О. С. Золоторевская, И. С. Захаров [и др.]. – Текст: непосредственный // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – № 2(77). – С. 20–23.
101. Результативность реализации технологий ВРТ в Свердловской области в системе ОМС. – URL: <http://флотская52.рф/uploads/files/презентация%20эко%20по%20омс.pdf> (дата обращения: 21.05.2021) – Текст : электронный.
102. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. – Москва : Практика, 2015. – 136 с. ISBN 978-5-89816-144-6. – Текст : непосредственный.
103. Репродуктивное здоровье населения России, 2011 [итоговый отчет, май, 2013] / Федеральная служба гос. статистики (Росстат), М-во здравоохранения Российской Федерации, Фонд ООН в обл. народонаселения (ЮНФПА), Отд. Репродуктивного Здоровья, Центр по контролю и профилактике заболеваний (DRH/CDC, Атланта, США) ; [пер. с англ.: Наталия Елагина, Юлия Лазарева]. – Москва : Статистика России, 2013. – 343 с. – Текст : непосредственный.
104. Решетников, А. В. Экономика и управление в здравоохранении : учебник и практикум для вузов / А. В. Решетников, Н. Г. Шамшурина, В. И. Шамшурин ; под общей редакцией А. В. Решетникова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Юрайт, 2019. – 328 с. – (Специалист).– ISBN 978-5-534-10359-5. – Текст : электронный //

ЭБС Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/429870> (дата обращения: 18.05.2021).

105. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников, А. Ю. Попова [и др.]. – DOI 10.17650/2070-9781-2017-18-3-28-36. – Текст : электронный // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – Т. 18. – № 3. – С. 28–36.

106. Русанова, Н. Е. Репродуктивные возможности демографического развития : специальность 08.00.05 : автореферат диссертации ... докт. экон. Наук / Русанова Нина Евгеньевна ; Ин-т соц.-эконом. проблем народонаселения. – Москва. – 2010. – 48 с. – Место защиты: Ин-т соц.-эконом. проблем народонаселения РАН. – Текст : непосредственный.

107. Рыбина, А. Н. Современные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий в мире и Казахстане / А. Н. Рыбина, С. Ш. Исенова, В. Н. Локшин. – Текст: непосредственный // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 17–22.

108. 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.]. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 5(149). – С. 16–19.

109. Соловьева, Е. В. Особенности развития детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. – Текст: непосредственный // Современная зарубежная психология. – 2014. – Т. 3(4). – С. 33–47.

110. Соловьева, Е. В. Дети, зачатые посредством ЭКО: особенности психического развития / Е. В. Соловьева. – Текст электронный // Психологическая наука и образование (электронный журнал) psyedu.ru. – 2014. – Т. 6. – № 1. – С. 261–272. – URL: http://psyjournals.ru/psyedu_ru/2014/n1/68094.shtml (дата обращения: 16.02.2021)

111. Соловьева, Е. В. Психическое развитие детей раннего возраста, зачатых посредством экстракорпорального оплодотворения, и их взаимодействие с

матерями : специальность 19.00.13 «Психология развития, акмеология» : автореферат диссертации ... канд. псих.наук / Соловьева Елена Владимировна ; Моск. гор. психол.-пед. ин-т. – Москва, 2016. – 26 с. – Место защиты: Моск. гор. психол.-пед. ин-т. – Текст: непосредственный.

112. Союз педиатров России, Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация экспертов по ДЦП и сопряженным заболеваниям, МООСБТ, Союз реабилитологов России. Детский церебральный паралич (ДЦП). – Москва, 2017. – 62 с. – Текст: непосредственный.

113. Сравнение эффективности различных методов отбора признаков для решения задачи бинарной классификации предсказания наступления беременности при проведении экстракорпорального оплодотворения / С. Л. Синотова, О. В. Лимановская, А. Н. Плаксина, В. А. Макутина. – DOI: 10.26102/2310-6018/2020.30.3.025. – Текст : электронный // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2020. – Т. 8, № 3(30). – С. 2–3.

114. Стоимость ЭКО в регионах России в 2019 году. Регистр бесплодных пар России. – URL: <https://registr-eco.ru/tseny-na-eko/stoimost-eko-v-regionah-rossii-2018.html>. – Текст : электронный.

115. Трапезникова, Ю. М. Прогнозирование задержки внутриутробного развития плода с ранних сроков беременности, инициированной вспомогательными репродуктивными технологиями: диагностические критерии риска : специальность 14.01.01 "Акушерство и гинекология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Трапезникова Юлия Михайловна. – Челябинск, 2011. – 166 с. – Место защиты: Челяб. гос. мед. акад. – Текст: непосредственный.

116. Трифонова, Н. Я. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальные исходы у женщин с полностью аллогенным плодом : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертация ... д-ра мед.наук / Трифонова Наталья Сяитовна ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – Москва, 2020. – 48 с. – Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова. – Текст: непосредственный.

117. Тромботические и нетромботические эффекты тромбофилии: актуальные аспекты педиатрической практики (обзор литературы) / О. П. Ковтун, Д. А. Баранов, Н. Н. Кузнецов, А. Н. Плаксина. – Текст: непосредственный // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4(37). – С. 131–136.
118. Факторы риска и прогнозирование нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения / Л. А. Пыхтина, О. М. Филькина, Н. Д. Гаджимурадова [и др.]. – DOI 10.21668/health.risk/2017.1.07. – Текст : электронный // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 1. – С. 56–65.
119. 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. – Текст : электронный // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 52–58.
120. Финансовая поддержка семей при рождении детей : паспорт регионального проекта. – URL: <https://msp.midural.ru/download/45088/> (дата обращения 16.01.2021). – Текст : электронный.
121. Черненко, Ю. В. Оценка показателей здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий / Ю. В. Черненко, В. Н. Нечаев, Ю. В. Стасова– Текст: непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10. – № 4. – С. 683–688.
122. Численность и поло-возрастной состав населения Свердловской области. Официальный портал Управления Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области и Курганской области. URL :<https://sverdl.gks.ru/folder/29698> (дата обращения 16.01.2021) Ссылка активна на 12.07.2020. – Текст : электронный.
123. Шамшурина, Н. Г. Показатели социально-экономической эффективности в здравоохранении : норматив. док. с коммент / Н. Г. Шамшурина ; Н. Г. Шамшурина ; под общ. ред. В. И. Стародубова. – Москва : МЦФЭР, 2005. – (Серия "Библиотека ЛПУ"). – ISBN 5770903821. – Текст: непосредственный.

124. Шарабчиев, Ю.Т. Новая парадигма здравоохранения: причины, обуславливающие необходимость смены парадигмы / Ю.Т. Шарабчиев. – Текст: непосредственный // Мед. новости. – 2005. – № 3. – С. 11–22
125. Экономика здравоохранения : учебное пособие для студентов медицинских вузов / А. В. Решетников, В. М. Алексеева, Е. Б. Галкин [и др.] ; под редакцией А. В. Решетникова. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 272 с. – ISBN 9785970404812. – Текст: непосредственный.
126. Якупова, В. А. Особенности становления внутренней позиции матери при использовании вспомогательной репродуктивной технологии ЭКО : специальность 19.00.13 «Психология развития, акмеология» : автореферат диссертации ... канд. псих. наук / Якупова Вера Анатольевна ; Моск. гос. ун-т им. М.В. Ломоносова. – Москва, 2015. – 37 с. – Место защиты: Моск. гос. ун-т им. М.В. Ломоносова. – Текст: непосредственный.
127. 3D-Study Research Group From the Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario. Neurodevelopmental Outcomes After Assisted Reproductive Technologies/ J Balayla, O Sheehy, WD Fraser [et al.]. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000001837. PMID: 28079770; PMCID: PMC5276709. – Text : electronic // Obstetrics and gynecology. –2017 Feb.-129(2) – P. 265–272.
128. A machine learning approach for prediction of pregnancy outcome following IVF treatment / M. R. Hassan, S. Al-Insaif, M. I. Hossain, J. Kamruzzaman. – DOI: 10.1007/s00521-018-3693-9. – Text : electronic // Neural Computing and Applications. – 2020. – Vol. 32. – P. 2283–2297.
129. A national perspective on prenatal testing for mitochondrial disease / V Nesbitt, CL Alston, EL Blakely [et al.]. – DOI: 10.1038/ejhg.2014.35. – Text : electronic // European journal of human genetics. – 2014. – Vol. 22, № 11. – P. 1255–1259.
130. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously / G Lazaraviciute, M Kauser, S Bhattacharya [et al.]. – DOI: 10.1093/humupd/dmu033. – Text : electronic // Human reproduction update. – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 840–852.

131. A systematic review and meta-analysis on the association between ICSI and chromosome abnormalities/ S Berntsen, H Laivuori, N la Cour Freiesleben [et al.]. – DOI: 10.1093/humupd/dmab005.PMID: 33956940. – Text : electronic // Human reproduction Update-2021.6:dmab005.
132. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: State of the evidence / I. N. Novak, S. McIntyre, C. Morgan [et al.]. – DOI: 10.1111/ dmcn.12246. – Text : electronic // Developmental medicine and child neurology. – 2013. – Vol. 55, № 10. – P. 885–910.
133. Age of G-1 PLUS v5 embryo culture medium is inversely associated with birthweight of the newborn/ SH Kleijkers, AP van Montfoort, LJ Smits [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/dev075. – Text : electronic // Human reproduction.- 2015b.- Vol. 30. – P. 1352–1357.
134. Alsammahi, A. Retinopathy of Prematurity and Assisted Reproductive Technology: Is There an Association? / A. Alsammahi, A. Basheikh. – DOI: 10.2147/OPHTH.S295248. PMID: 33519184; PMCID: PMC7837546. – Text : electronic // Clinical Ophthalmology. – 2021. – Vol. 22, № 15. – P. 27–233.
135. American Society for Reproductive Medicine. – URL: <https://www.asrm.org/>(request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
136. Anthropometric parameters of nutritional status in children with cerebral palsy / M Melunovic, F Hadzagic-Catibusic, Bilalovic [et al.]. – DOI 10.5455/ msm.2017.29.68-72. V 2. – Text : electronic // Materia socio-medica. – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. 68–72.
137. Araújo, L. A. Anthropometric assessment of patients with cerebral palsy: which curves are more appropriate? / L. A. Araújo, L. R. Silva). – DOI: 10.1016/j. jped.2012.11.008. – Text : electronic // Jornal de pediatria. (Rio J). – 2013. – Vol. 89. – P. 307–314.
138. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE/ C Wyns, C Bergh, C Calhaz-Jorge [et al.]. – DOI: 10.1093/hropen/hoaa032. – Text : electronic // Human Reproduction Open. – 2020. – № 3.
139. Artificial Reproductive Technology - A Risk Factor for Retinopathy of Prematurity / K. Trifonova, K. Slaveykov, H. Mumdzhiyev, D. Dzhelebov. – DOI:

- 10.3889/oamjms.2018.448. PMID: 30559896; PMCID: PMC6290440. – Text : electronic // Open access Macedonian journal of medical sciences. – 2018. – Vol. 6, № 11. – P. 2245–2249.
140. Arvedson, J. C. Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties / J. C. Arvedson. – DOI: 10.1038/ejcn.2013.224 – Text : electronic // European journal of clinical nutrition. – 2013. – Vol. 67. – P. 9–12.
141. Arvedson, JI. Nutritional management of children with cerebral palsy: a practical guide / JI Arvedson. – DOI: 10.1038/ejcn.2013.227. – Text : electronic // European journal of clinical nutrition. – 2013. – Vol. 67. – P. 9–12.
142. Assessing long-run economic benefits attributed to an IVF-conceived singleton based on projected lifetime net tax contributions in the UK / M. Connolly, F. Gallo, S. Hoorens [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/den435. – Text : electronic // Human Reproduction. – 2009. – Vol. 3. – P. 626–632.
143. Assessment of Birth Defects and Cancer Risk in Children Conceived via In Vitro Fertilization in the US / B Luke, MB Brown, HB Nichols [et al.]. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22927. PMID: 33119107; PMCID: PMC7596575. – Text : electronic // JAMA Network Open. – 2020. – Vol. 3, № 10. – e 2022927.
144. Assessment of Quality of Life in Infertility Treated Women in Poland/ A Wdowiak, A Anusiewicz, G Bakalczuk [et al.]. – DOI: 10.3390/ijerph18084275. PMID: 33920638; PMCID: PMC8073613. – Text : electronic // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 8. – P. 4275.
145. Assisted reproductive technologies to prevent transmission of mitochondrial DNA disease / J. Richardson, L. Irving, L.A. Hyslop [et al.]. – DOI: 10.1002/stem.1887. – Text : electronic // Stem Cells. – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 639–645.
146. Assisted reproductive technology and breastfeeding outcomes: a case-control study / A. Cromi, M. Serati, I. Candeloro [et al.]. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.009. PMID: 25456795. – Text : electronic // Fertility and Sterility. – 2015. – Vol. 103, № 1. – P. 89–94
147. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta- analysis of cohort

- studies / J. Qin, X. Liu, X. Sheng, J.C. Arvedson. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007. – Text : electronic // Fertility and sterility. – 2016. – Vol. 105, № 1. – P. 73–85.e1-6.
148. Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. – URL: <https://www.cdc.gov/art/pdf/2018-report/ART-2018-Clinic-Report-Full.pdf> (date of request: 07.05.2021). – Text : electronic.
149. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE/ C Calhaz-Jorge, C De Geyter, MS Kupka [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/dex264. PMID: 29117383. – Text : electronic // Human reproduction. – 2017. – Vol. 32, № 10. – P. 1957–1973.
150. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology/ Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A [et al.]. – DOI: 10.1002/rmb2.12358. PMID: 33488278; PMCID: PMC7812461. – Text : electronic // Reproductive Medicine and Biology. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 3–12.
151. Assisted Reproductive Technology In Australia URL: <https://www.rtc.org.au/> (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
152. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States, 2014 / S. Sunderam; D. Kissin, S. Crawford [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.ss6606a1. – Text : electronic // Surveillance Summaries. – 2017. – Vol. 66, № 6. – P. 1–24.
153. Assisted Reproductive Technology. Parliament of New South Wales URL: <https://www.parliament.nsw.gov.au/researchpapers/Documents/assisted-reproductive-technology/bp06-98.pdf> (access date 07.05.2021).
154. Association between pre-pregnancy BMI and neonatal weight outcomes in twin pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a 10-year cohort study/ P Qu, D Zhao, Y Mi [et al.]. – DOI: 10.1038/s41430-021-00862-0. PMID: 33531637. – Text : electronic // European Journal of Clinical Nutrition. – 2021. – Feb 2.
155. Association of culture medium with growth, weight and cardiovascular development of IVF children at the age of 9 years/ H Zandstra, L Brentjens, B Spauwen,

- [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/dey246. – Text : electronic // Human reproduction. – 2018. – Vol. 33. – P. 1645–1656
156. Associations of IVF singleton birthweight and gestation with clinical treatment and laboratory factors: a multicentre cohort study / CM Castillo, ED Johnstone, G Horne. – DOI: 10.1093/humrep/deaa244. PMID: 33190155. – Text : electronic // Human Reproduction. – 2020. – Vol. 35, № 12. – P. 2860–2870.
157. Asthma and asthma medication use among 4-year-old offspring of subfertile couples--association with IVF? / D. B. Kuiper, J. Seggers, P. Schendelaar [et al.]. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.08.002. – Text : electronic // Reproductive BioMedicine Online. – 2015. – Vol. 31, № 5. – P. 711–714.
158. Aydin, K. Turkish Cerebral Palsy Study Group. A multicenter cross-sectional study to evaluate the clinical characteristics and nutritional status of children with cerebral palsy/ K. Aydin. – DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.05.002. PMID: 29908679. – Text : electronic // Clinical nutrition ESPEN. – 2018. – Vol. 26. – P. 27–34.
159. Aydogan Mathyk, B. Obesity and IVF: weighing in on the evidence / B. Aydogan Mathyk, A.M. Quaas. – DOI: 10.1007/s10815-021-02068-6. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33447951; PMCID: PMC7884558. – Text : electronic // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. 343–345.
160. Barker, L. A. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system / L. A. Barker, B. S. Gout, T. C. Crowe. – DOI: 10.3390/ ijerph8020514. – Text : electronic // International journal of environmental research and public health. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 514–527.
161. Bayley, N. Bayley scales of infant and toddler development, third edition / N. Bayley, SanAntonio. – DOI10.1590/1982-43272664201606. – Text : electronic // Harcourt Assessment. –2006.
162. Beaton, D E. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. / D. E. Beaton, C. Bombardier, F. Guillemin. – DOI: 10.1097/00007632-200012150-00014. – Text : electronic // Spine. – 2000. – Vol. 25. – P. 3186–3191.
163. Belva, F. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer / F Belva, M Bonduelle, M Roelants. – DOI:

10.1093/humrep/dew103. – Text : electronic // Human reproduction. – 2016. – Vol. 31. – P. 1610–1620.

164. Bergh, C. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology / C. Bergh, U. B. Wennerholm. – DOI: 10.1080/03009734.2020.1729904. PMID: 32101068; PMCID: PMC7721037. – Text : electronic // Upsala journal of medical sciences. – 2020. – Vol. 125, № 2. – P. 152–157.

165. Birth defects in IVF children ESHRE position statement, by SQART, 07 April 2009. – DOI 10.1093/hropen/hoaa009. – URL: [http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=2y2bw3550sgmssabkx5qot55/Birth defects position papers.pdf](http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=2y2bw3550sgmssabkx5qot55/Birth%20defects%20position%20papers.pdf) (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.

166. Birthweight and other perinatal outcomes of singletons conceived after assisted reproduction compared to natural conceived singletons in couples with unexplained subfertility: follow-up of two randomized clinical trials / J. A. Wessel, F. Mol, N.A. Danhof [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/deaa298. PMID: 33347597; PMCID: PMC7891811. – Text : electronic // Human reproduction. – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 817–825.

167. Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy / A. Zaragoza, V. Garibay, G. Contreras [et al.]. – DOI: 10.1007/s11657-018-0434-8. – Text : electronic // Archives of osteoporosis. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 17.

168. Borowitz, K. C. Feeding Problems in Infants and Children: Assessment and Etiology / K. C. Borowitz, S. M. Borowitz. – DOI: 10.1016/j.pcl.2017.08.021. PMID: 29173720. – Text : electronic // Pediatric clinics of North America. – 2018. – Vol. 65, № 1. – P. 59–72.

169. Breastfeeding after assisted conception: a prospective cohort study / K. Hammarberg, J. R. Fisher, K. H. Wynter, H. J. Rowe – DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.02095.x. PMID: 21091962. – Text : electronic // Acta Paediatrica. – 2011. – Vol. 100, № 4. – P. 529–533.

170. Breastfeeding: Biological and Social Variables in Different Modes of Conception / P. Pileri, I. di Bartolo, M. I. Mazzocco [et al.]. – DOI: 10.3390/life11020110. – Text : electronic // Life. – 2021. – Vol. 11. – P. 110.

171. Brooks, J. Survival in children with severe cerebral palsy: a further international comparison Life Expectancy Project, San Francisco, CA, USA / J. Brooks, R. Shavelle, D. Strauss. – DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04236.x. – Text : electronic // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2012. – Vol. 54, № 4 – P. 383–384.
172. Carson, S. Cognitive development following ART: effect of choice of comparison group, confounding and mediating factorst / S. Carson, J. Kurinczuk, A. Sacker. – DOI: 10.1093/humrep/dep344. – Text : electronic // *Human Reproduction*. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 244–252.
173. Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study / S Goldsmith, S McIntyre, N Badawi, M. Hansen. – DOI: 10.1111/dmcn.13577. – Text : electronic // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2018. – Vol. 60, № 1. – P. 73–80.
174. Chi, M. M. High insulin-like growth factor 1(IGF-1) and insulin concentrations trigger apoptosis in the mouse blastocyst via down-regulation of the IGF-1 receptor / M. M Chi, A. L. Schlein, K. H Moley. – DOI: 10.1210/endo.141.12.7816. – Text : electronic // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141, № 12. – P. 4784–4792.
175. Cognitive achievements in school-age children born following assisted reproductive technology treatments: A prospective study / A. Farhi, L. V. Gabis, S. Frank [et al.]. – DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105327. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33607602. – Text : electronic // *Early Human Development*. – 2021. – Vol. 155. – P. 105327.
176. Comparative study on gastrostomy and orally nutrition of children and adolescents with tetraparesis cerebral palsy / T. B. Caselli, E. A. Lomazi, M.A.S. Montenegro, M. A. Bellomo-Brandao. – DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-48. – Text : electronic // *Arquivos de gastroenterologia*. – 2017. – Vol. 54, № 4. – P. 292–296.
177. Comparison of psychomotor development among children conceived through icsi in-vitro-fertilisation and naturally at 5 through 30 months of age, Vietnam / M. T. Vo, T. M. C. Le, T. Q. Le [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.027. PMID: 33429165. – Text : electronic // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2021. – Vol. 258. –P. 157–161.
178. Complications and outcome of ART in overweight and obese women / A.M.H. Koning, M.A.Q. Mutsaerts, W.K.H. Kuchenbecher [et al.]. – DOI:

- 10.1093/humrep/der416. – Text : electronic // Human reproduction. – 2012. – Vol. 27. – P. 457–467.
179. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis / V Giorgione, F Parazzini, V Fesslova [et al.]. – DOI: 10.1002/uog.18932. PMID: 29164811. – Text : electronic // Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2018. – Vol. 51, № 1. – P. 33–42.
180. Costs and benefits of individuals conceived after IVF: a net tax evaluation in The Netherlands / LM Moolenaar, M Connolly, B Huisman [et al.]. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.10.002. PMID: 24365025. – Text : electronic // Reproductive biomedicine online. – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 239–245.
181. Culley, W. J. Caloric requirements of mentally retarded children with and without motor dysfunction / W. J. Culley, T. O. Middleton. – DOI: 10.1016/s0022-3476(69)80262-3. – Text : electronic // The Journal of pediatrics. – 1969. – Vol. 75. – P. 380–384.
182. De Cherney, A H. In Vitro Fertilization Research is Translational Research / A. H. De Cherney, R. L. Barnett. – DOI: 10.1177/1933719116667608. PMID: 27821560; PMCID: PMC5933082. – Text : electronic // Reproductive sciences. – 2016. – Vol. 23, № 12. – P. 1634–1638.
183. De Geyter, C. Single embryo transfer in all infertile couples treated with assisted reproduction produces excellent results and avoids multiple births / C. De Geyter. – DOI: 10.4414/smw.2021.20499. PMID: 34000057. – Text : electronic // Swiss Medical Weekly. – 2021. – Vol. 151. – P. 20499.
184. Diagnosis and treatment of feeding disorders in children with developmental disabilities/ SM Schwarz, J Corredor, J Fisher-Medina [et al.]. – DOI: 10.1542/peds.108.3.671. – Text : electronic // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108, № 3. – P. 671–676.
185. Differences in gene expression profiles between human preimplantation embryos cultured in two different IVF culture media / S. H. Kleijkers, L. M. Eijssen, E. Coonen [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/dev179. – Text : electronic // Human reproduction. – 2015. – Vol. 30. – P. 2303–231.

186. Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes / AJ Bensdorp, CW Hukkelhoven, F van der Veen. [et al.]. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.042. – Text : electronic // Fertility and sterility. – 2016. – Vol. 106, № 2. – P. 371–377.e2.
187. DNA methylation patterns within whole blood of adolescents born from assisted reproductive technology are not different from adolescents born from natural conception / B. Penova-Veselinovic, P. E. Melton, R. C. Huang. – DOI: 10.1093/humrep/deab078. PMID: 33890633. – Text : electronic // Human reproduction. – 2021. – Vol. 36, № 7. – P. 2035–2049.
188. Drossman, D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV / D. A. Drossman. – DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. – Text : electronic // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, № 6. – P. 1262–1279.
189. Dysmorphic features in 2-year-old IVF/ICSI offspring / J/ Seggers, M. L. Haadsma, A. F. Bos [et al.]. – DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.06.002. – Text : electronic // Early human development. – 2012. – Vol. 88, № 10. – P. 823–829
190. Early prediction of live birth for assisted reproductive technology patients: a convenient and practical prediction model/ Gao H, Liu DE, Li Y [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-020-79308-9. PMID: 33431900; PMCID: PMC7801433. Text : electronic // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 331
191. Eating and Drinking Ability Classification System (Russian version). –URL: https://b67c110e-c342-4f50-9588-194d66f0d842.filesusr.com/ugd/b488e5_8b29af1741bc4b638914b9d3878ead8f.pdf (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
192. Eating and Drinking Ability Classification System. – URL: <http://www.ggc.org/education/resources/ggc-publications/publications.html> DOI: 10.1007/s00455-018-9943-2 (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
193. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in Chin / J Zhang, H Liu, X Mao [et al.]. – DOI: 10.1186/s12916-019-1354-1 PMID: 31238940; PMCID: PMC6593528. – Text : electronic // BMC medicine. – 2019. – Vol. 26, № 17. – P. 114.

194. Effect of male age on pregnancy and neonatal outcomes in the first frozen-thawed embryo transfer cycles of IVF/ICSI treatment/ P. Kong, Y. Liu, Q. Zhu [et al.]. – DOI: 10.1111/andr.13031. PMID: 33961339. – Text : electronic // Andrology. – 2021. – May 7.
195. Effect of parental and ART treatment characteristics on perinatal outcomes / M. Pontesilli, M. H. Hof, A.C.J. Ravelli [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/deab008. PMID: 33860303; PMCID: PMC8129595. – Text : electronic // Human reproduction. – 2021. – Vol. 36, № 6. – P. 1640–1665.
196. Effects of Obesity and Thrombophilia on the Risk of Abortion in Women Undergoing In Vitro Fertilization / M. Candeloro, M. Di Nisio, A. Ponzano [et al.]. – DOI: 10.3389/fendo.2020.594867. PMID: 33424770; PMCID: PMC7786836. – Text : electronic // Frontiers in endocrinology. (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – P. 594867.
197. EpiInfo. – URL: <http://www.cdc.gov/epiinfo> (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
198. EUROCAT. – URL: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables> (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
199. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment / C. Romano, M. van Wynckel, J. Hulst [et al.]. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646. – Text : electronic // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. 242–264.
200. Exclusive Breastfeeding and Assisted Reproductive Technologies: A Calgary Cohort / C. O.'Quinn, A. Metcalfe, S. W. McDonald [et al.]. – DOI:10.4172/2161-038X.S5-002. – Text : electronic // Reproductive System and Sexual Disorders. – 2012. – S. 1–5.
201. Factors affecting clinical pregnancy rates after IUI for the treatment of unexplained infertility and mild male subfertility / M. Atasever, K. Namlı, Ş Hatırnaz [et al.]. – DOI: 10.5152/jtgga.2016.16056. – Text : electronic // Journal Of The Turkish-German Gynecological Association. – 2016. – Vol. 17. – P. 134–138.

202. Factors Associated with In Vitro Fertilization Live Birth Outcome: A Comparison of Different Classification Methods/ P Amini, F Ramezanali, M Parchehbaf-Kashani [et al.]. – DOI: 10.22074/IJFS.2020.134582. PMID: 33687166; PMCID: PMC8052806. – Text : electronic // International Journal of Fertility and Sterility. – 2021. – Vol. 15, № 2. – P. 128–134.
203. Families with children resulting from ART: psychosocial and financial implications / V. Miller, M. P. Diamond, K. R. Hansen [et al.]. – DOI: 10.1093/hropen/hoaa010. PMID: 32309638; PMCID: PMC7152781. – Text : electronic // Human reproduction open. – 2020, № 2.
204. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis / N. Sermondade, S. Huberlant, V Bourhis-Lefebvre. – DOI: 10.1093/humupd/dmz01 PMID: 30941397. – Text : electronic // Human reproduction Update. – 2019. – Vol. 25(4). – P. 439–451.
205. Fenton, T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T. R Fenton, T. R. Fenton., J. H. Kim. – DOI: 10/1186/1471-2431-13-59. – Text : electronic // BioMed Central pediatrics. –2013. – Vol. 13, №. 59.
206. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years / T Wainstock, A Walfisch, I Shoham-Vardi [et al.]. – DOI: 10.1016/j. ajog.2017.01.01. – Text : electronic // American journal of obstetrics and gynecology. – 2017. – Vol. 216, № 3. – P. 314.e1–314.e14.
207. Figueroa, M. J. Morbimortality associated to nutritional status and feeding path in children with cerebral palsy / M. Figueroa, C. Rojas, S. Barja. – DOI: 10.4067/ S0370-41062017000400006. – Text : electronic // Revista chilena de pediatría. – 2017. – Vol. 88, № 4. – P. 478–486.
208. Fragoulakis, V. Estimating the long-term effects of in vitro fertilization in Greece: an analysis based on a lifetime-investment model / V. Fragoulakis, N. Maniadaakis. – DOI: 10.2147/CEOR.S44784. – Text : electronic // ClinicoEconomics and outcomes research. – 2013. – Vol. 5. – P. 247–255

209. Frozen vs. fresh cycles IVF outcomes: retrospective study from an Indonesian IVF centre / W. Permadi, H. Bayuaji, K. D. Tjandraprawira [et al.]. – DOI 10.1186/s13104-021-05585-w. PMID: 33971946; PMCID: PMC8111934. – Text : electronic // BMC Research Notes. – 2021. – Vol.14, № 1. – P. 177.
210. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children/ P. Quitadamo, N. Thapar, A. Staiano, O. Borrelli. – DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.05.019. PMID: 27397730. – Text : electronic // European journal of paediatric neurology. – 2016. – Vol. 20, № 6. – P. 810–815.
211. Global DNA methylation levels are altered by modifiable clinical manipulations in assisted reproductive technologies / J. Ghosh, C. Coutifaris, C. Sapienza, M. Mainigi. – DOI: 10.1186/s13148-017-0318-6. – Text : electronic // Clinical epigenetics. – 2017. – Vol. 9, № 14.
212. Goyal, A. Machine learning predicts live-birth occurrence before in-vitro fertilization treatment / A. Goyal, M. Kuchana, K.P.R. Ayyagar. – DOI: 10.1038/s41598-020-76928-z. PMID: 33262383; PMCID: PMC7708502. – Text : electronic // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 20925.
213. Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy / R. Palisano, P. Rosenbaum, S. Walter. [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x. PMID: 9183258. – Text : electronic // Developmental medicine and child neurology. – 1997. – Vol. 39, № 4. – P. 214–223.
214. Growth Charts. – URL: <http://www.lifeexpectancy.org/articles/GrowthCharts.shtml> (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
215. Growth charts for children with cerebral palsy: weight and stature percentiles by age, gender, and level of disability. – DOI:10.1007/978-1-4419-1795-9_101. – Text : electronic // Handbook of growth and growth monitoring in health and disease. – NY, USA: Springer-Verlag. – 2012. – P. 1675–1706.
216. Growth parameters . – URL: <https://peditools.org/fenton2013/> (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
217. ICF-reader. – URL:<http://www.razbegmed.ru/icf-reader> (access date: 07.05.2021). – Text : electronic.

218. IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity / A. Hellström 1, D. Ley, I. Hansen-Pupp [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ghir.2016.09.005. – Text : electronic // Growth hormone & IGF research. – 2016. – Vol. 30-31. – P. 75–80.
219. Impact of assisted reproduction, infertility, sex and paternal factors on the placental DNA methylome / S. Choufani, A. L. Turinsky, N. Melamed [et al.]. – DOI: 10.1093/hmg/ddy321. – Text : electronic // Human molecular genetics. – 2019. – Vol. 28. – P. 372–85.
220. Impact of maternal prepregnancy body mass index on cognitive and metabolic profiles of singletons born after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection / Y. Zhu, H. Yan, M. Tang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.054 PMID: 31843085. – Text : electronic // Fertility and Sterility. – 2019. – Vol. 112, № 6. – P. 1094–1102.e2.
221. Impairment of sperm DNA methylation in male infertility: a meta-analytic study/ D. Santi, S. De Vincentis, E. Magnani, G Spaggiari. – DOI: 10.1111/andr.12379. – Text : electronic // Andrology. – 2017. – Vol. 5. – P. 695–703.
222. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization / A. T.Hansen, U. S Kesmodel, S. Juul, A. M. Hvas. – DOI: 10.1093/humrep/det458. – Text : electronic // Human reproduction. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 611–617.
223. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995–2006 / A. Pinborg, A. Loft, A. K. Aaris Henningsen [et al.]. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.091. – Text : electronic // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 94. – P. 1320–1327.
224. Influence of embryo culture medium (G5 and HTF) on pregnancy and perinatal outcome after IVF: a multicenter RCT/ S. H. Kleijkers, E. Mantikou, E. Slappendel [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/dew156. – Text : electronic // Human reproduction. – 2016. – Vol. 31. – P. 2219–2230.
225. Influence of paternal age on assisted reproductive technology cycles and perinatal outcomes / A. M. Marsidi, L. M. Kipling, J. F. Kawwass, A. Mehta. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.033. PMID: 33910758. – Text : electronic // Fertility and Sterility. – 2021. – Vol. 25. – P. 0015-0282

226. Influence of twin pregnancy by assisted reproductive technology on neonatal outcomes] / X. H. Chen, J. G. Zhu, Z. B. Yu [et al.]. – DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2009021. PMID: 33476535; PMCID: PMC7818157. – Text : electronic // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 37–42.
227. Intellectual Disability in Children Conceived Using Assisted Reproductive Technology / M. Hansen, K. R. Greenop, J. Bourke [et al.]. – DOI: 10.1542/peds.2018-1269. – Text : electronic // Pediatrics. – 2018. – Vol. 142, № 6. – e20181269.
228. Interaction of thrombophilic SNPs in patients with unexplained infertility-multifactor dimensionality reduction (MDR) model analysis / J. Milenkovic, M. Milojkovic, D. Mitic [et al.]. – DOI: 10.1007/s10815-020-01808-4. – Text : electronic // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2020. – Vol. 37, № 6. – P. 1449–58.
229. INTERGROWTH-21st. – URL: <http://www.intergrowth21.org.uk>. (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
230. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART): world report on assisted reproductive technologies, 2013 / M. Banker, S. Dyer, G. M. Chambers – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.039. PMID: 33926722. – Text : electronic // Fertility and Sterility. – 2021. – Vol. 26. – P. S0015-0282.
231. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative metaanalysis provide a definitive answer? / A. Maheshwari, S. Pandey, E. Amalraj Raja [et al.]. – DOI: 10.1093/humupd/dmx031. – Text : electronic // Human reproduction Update. – 2018. – Vol. 24. – P. 35–58.
232. IVF transfer of fresh or frozen embryos in women without polycystic ovaries/ LN Vuong, VQ Dang, TM Ho [et al.]. – DOI: 10.1056/NEJMoa1703768. – Text : electronic // The New England journal of medicine. – 2018. – Vol. 378. – P. 137–147
233. IVF with or without ICSI and the impact on human embryonic brain development: the Rotterdam Periconceptional Cohort/ Husen SC, Koning IV, Go ATJI [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/deaa341. PMID: 33454773; PMCID: PMC7891808. – Text : electronic // Human reproduction. – 2021. – Vol. 36, № 3.-P. 596-604.
234. Japan Environment & Children's Study Group. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted

- reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study / C. Nagata, L. Yang, K. Yamamoto-Hanada [et al.]. – DOI: 10.1186/s12884-019-2213-y. PMID: 30786865; PMCID: PMC6381747. – Text : electronic // BioMed Central pregnancy and childbirth. –2019. – Vol. 19, № 1. – P. 77.
235. Källén, B. The risk of neurodisability and other long-term outcomes for infants born following ART/ B. Källén. – DOI: 10.1016/j.siny.2014.04.002. PMID: 24793634. – Text : electronic // Seminars in fetal and neonatal medicine. – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 239–44.
236. Live births achieved via IVF are increased by improvements in air quality and laboratory environment / R. J. Heitmann, M. J. Hill, A. N. James [et al.]. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.04.011. – Text : electronic // Reproductive biomedicine online. – 2015. – Vol. 31. – № 3. – P. 364–371.
237. Long-term fiscal implications of funding assisted reproduction: a generational accounting model for Spain / R. Matorras, R. Villoro, A. González-Domínguez. – DOI: 10.1016/j.rbms.2016.04.001. PMID: 29911192; PMCID: PMC6001347. – Text : electronic // Reproductive biomedicine & society online. – 2016. – Vol. 1(2). – P. 113–122.
238. Long-term fiscal implications of subsidizing in-vitro fertilization in Sweden: a lifetime tax perspective/ A Svensson, M Connolly, F Gallo, L Hägglund – DOI: 10.1177/1403494808095086. PMID: 19004901. – Text : electronic // Scandinavian journal of public health. – 2008. – Vol. 36, № 8. – P. 841–849.
239. Long-term survival of children with cerebral palsy in Okinawa/ J. Touyama, J. Touyama, Y. Ochiai. – DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04429.x – Text : electronic // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2013. – P. 459–463.
240. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts / J Brooks, S Day, R Shavelle, D Strauss. – DOI: 10.1542/peds.2010-2801. – Text : electronic // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128, № 2. – P. 99–307.
241. Luke, B. Adverse effects of female obesity and interaction with race on reproductive potential / B. Luke. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.114. – Text : electronic // Fertility and Sterility. – 2017. – Vol. 107, № 4. – P. 868–877.

242. Malinowski, A. K. The Pathophysiology of Hypercoagulability and Infertility / A. K. Malinowski. – DOI: 10.1055/s-0041-1729763. PMID: 34000740. – Text : electronic // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2021. – 17 May.
243. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction/ A Farhi, B Reichman, V Boyko [et al.]. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.01.014. – Text : electronic // *Reproductive biomedicine online*. – 2013. – Vol. 26, № 5. – P.454–461.
244. McDonald, S. Systematic review and meta-analysis of perinatal outcomes of in vitro fertilization singletons / S. McDonald, K. Murphy, A. Óhlsson. – DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30527-8. – Text : electronic // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 449–459.
245. McDonald, S. Systematic review and meta-analysis of perinatal outcomes of in vitro fertilization twins / S. McDonald, K. Murphy, A. Ohlsson. – DOI: 10.1016/j.ajog.2004.11.064. – Text : electronic // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2005. – Vol. 193, №1. – P. 141–152.
246. Measuring body composition and energy expenditure in children with severe neurologic impairment and intellectual disability/ R. Rieken, J. B. van Goudoever, H. Schierbeek [et al.]. – DOI: 10.3945/ajcn.110.003798. – Text : electronic / *The American journal of clinical nutrition*. – 2011. – Vol. 94, № 3. – P. 759–766.
247. Moeeni, V. The STRONGkids nutritional risk screening tool can be used by paediatric nurses to identify hospitalized children at risk / V. Moeeni, T. Walls, A. Day. – DOI: 10.1111/apa.12768. – Text : electronic // *Acta Paediatrica*. – 2014. – Vol. 103, № 12. – P. 528–531.
248. Multicausal analysis on psychosocial and lifestyle factors among patients undergoing assisted reproductive therapy - with special regard to self-reported and objective measures of pre-treatment habitual physical activity / V. Prémusz, A. Makai, B. Perjés. – DOI: 10.1186/s12889-020-09522-7. PMID: 33892655; PMCID: PMC8063288. – Text : electronic // *BMC Public Health*. – 2021. – Vol. 3, № 21. – P. 1480.
249. Multidisciplinary rehabilitation for patients with cerebral palsy: improving long-term care / A. Trabacca, T. Vespino, A. Di Liddo, L. Russo. – DOI:

- 10.2147/JMDH.S88782. PMID: 27703369; PMCID: PMC5036581. – Text : electronic // Journal of multidisciplinary healthcare. – 2016. – Vol. 22, № 9.–P. 455–462.
250. Mutation-free baby born from a mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like syndrome carrier after blastocyst trophectoderm preimplantation genetic diagnosis / B. Heindryckx, J. Neupane, M. Vandewoestyne [et al.]. – DOI: 10.1016/j.mito.2014.08.005. – Text : electronic // Mitochondrion. – 2014. – Vol. 18. – P. 12–17.
251. National ART Surveillance . – URL: <https://artreporting.cdc.gov/>-(access date 07.05.2021). – Text : electronic.
252. Natural cycle IVF reduces the risk of low birthweight infants compared with conventional stimulated IVF / W. Mak, L. A. Kondapalli, G. Celia [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/dew024. – Text : electronic // Human reproduction. – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 789–794.
253. Neonatal and maternal outcomes among twin pregnancies stratified by mode of conception in the United States / S. E. Arian, H. Erfani, G. S. Yadav [et al.]. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.032. PMID: 33975727. – Text : electronic // Fertility and Sterility. – 2021. – Vol. 8. – P. 0015–0282.
254. Neonatal IGF-1/IGFBP-1axis and retinopathy of prematurity are associated with increased blood pressure in preterm children / A. Kistner, J. Sigurdsson, A. Niklasson [et al.]. – DOI: 10.1111/apa.12478. – Text : electronic // Acta Paediatrica. – 2014. – Vol. 103, № 2. – P. 149–56.
255. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Conceived by Assisted Reproductive Technology / S Roychoudhury, A Lodha, A Synnes [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.027. PMID: 33798481. – Text : electronic // American journal of obstetrics and gynecology. – 2021. – Vol. 30. – P. S0002-9378.
256. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population based study/ B. Stromberg, G. Dahlquist, A. Ericson [et al.]. – DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07674-2. – Text : electronic // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 461–465

257. New Growth Charts URL: <https://lifeexpectancy.org/articles/NewGrowthCharts.shtml> <https://artreporting.cdc.gov/>- (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
258. Nimptsch, K. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine / K. Nimptsch, Konigorski, T. Pischon. – DOI: 10.1016/j.metabol.2018.12.006. PMID: 30586573. – Text : electronic // Metabolism. – 2019. – Vol. 92. – P. 61–70.
259. No effect of embryo culture media on birthweight and length of newborns / S. Lin, M. Li, Y. Lian [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/det095. – Text : electronic // Gynécologie, obstétrique, fertilité & sénologie. – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 1762–1767.
260. Novak, I. Effectiveness of paediatric occupational therapy for children with disabilities. A systematic review / I. Novak, I. Honan. – DOI: 10.1111/1440-1630.12573. PMID: 30968419; PMCID: PMC6850210. – Text : electronic // Australian Occupational Therapy Journal. – 2019. – Vol. 66, № 3. – P. 258–273.
261. Nutritional management of children with cerebral palsy: a practical guide / M. N. Kuperminc, F. Gottrand, L. Samson-Fang [et al.]. – DOI: 10.1038/ejcn.2013.227. – Text : electronic // European journal of clinical nutrition. – 2013. – Vol. 67, № 2. – P. 21–23.
262. Nutritional problems in children with neuromotor disabilities: an Italian case series / M. Sangermano, R. D’Aniello, G. Massa [et al.]. – DOI: 10.1186/1824-7288-40-61. – Text : electronic // Italian journal of pediatrics. – 2014. – Vol. 40. – P. 61.
263. Obstetric outcomes for twins from different conception methods - A multicenter cross-sectional study from China / F Jiang, J Gao, J He [et al.]. – DOI 10.1111/aogs.14116. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33556189. – Text : electronic // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2021. – Vol. 100, № 6. – P. 1061–1067.
264. Omics and Artificial Intelligence to Improve In Vitro Fertilization (IVF) Success: A Proposed Protocol / C. Siristatidis, S. Stavros, A. Drakeley. – DOI: 10.3390/diagnostics11050743. PMID: 33919350; PMCID: PMC8143333. – Text : electronic // Diagnostics (Basel). – 2021. – Vol. 21. – P. 743.
265. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the

- development of global guidance / L. Rienzi, C. Gracia, R. Maggiulli [et al.]. – DOI: 10.1093/humupd/dmw038. – Text : electronic // Human reproduction Update. – 2017. – Vol. 23. – P. 139–155.
266. Outcomes of assisted reproductive technology for patients with different types of teratozoospermia / C. J. Li, J. J. Zhang, X. M. Zha [et al.]. – DOI: 10 PMID: 33377730. – Text : electronic // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 700-707.
267. Outcomes of Very Preterm Infants Conceived with Assisted Reproductive Technologies / D. C. Fineman, R. L. Keller, E. Maltepe [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.05.044. PMID: 34023343. – Text : electronic // The Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 20. – P. 0022–3476.
268. Ozek, M. Comparison of different types of twin pregnancies in terms of obstetric and perinatal outcomes: association of vanished twins with methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism(s) / M. Ozek, E. Karaagaoglu, G. Orgul. – DOI: 10.1007/s10815-018-1346-7. – Text : electronic // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2018. – Vol. 35, № 12. – P. 2149–2154.
269. Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) / B. Koletzko, O. Goulet, J. Hunt [et al.]. – DOI: 10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4. PMID: 16254497. – Text : electronic // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2005. – Suppl 2. – S. 1–87.
270. Pattern of growth in children with cerebral palsy/ J. Krick, P. Murphy-Miller, S. Zeger, E. Wright. – DOI: 10.1016/S0002-8223(96)00188-5. – Text : electronic // Journal of the American Dietetic Association. – 1996. – Vol. 9. – P. 680–685.
271. Perinatal outcomes of children born after frozenthawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group / U. B. Wennerholm, A. K. Henningsen, L. B.

- Romundstad [et al.]. – DOI: 10.1093/humrep/det272. – Text : electronic // Human reproduction. – 2013. – Vol. 28, № 9. – P. 2545–2553
272. PGD for the m.14487 T>C mitochondrial DNA mutation resulted in the birth of a healthy boy / S. C. Sallevelt, J. C. Dreesen, M. Drüsedau [et al. – DOI: 10.1093/humrep/dew356. PMID: 28122886. Text : electronic // Human reproduction. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 698–703.
273. Porta –Ribera, R. Monitoring neurodevelopment in children born as a result of using assisted reproduction techniques / R. Porta -Ribera, V. Tremols, C. J. Munar-Mut. – DOI 10.33588/rn.4909.2009236. – Text : electronic // Revista de neurologia. – 2009. – Vol. 49, № 9. – P. 463–466.
274. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel / L. LernerGeva, V. Boyko, S. Ehrlich [et al.]. – DOI: 10.1002/pbc.26292. PMID: 27748017. – Text : electronic // Pediatric blood & cancer. – 2017. – Vol. 64, № 4.
275. Präg, P. Assisted reproductive technology in Europe. Usage and regulation in the context of cross-border reproductive care / P. Präg, M. Mills – 2015. – P. 289–309. – URL: <http://www.familiesandsocieties.eu/wp-content/uploads/2015/09/WP43PragMills2015.pdf> (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
276. Predicting Implantation Outcome of In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection Using Data Mining Techniques / P. Hafiz, M. Nematollahi, R. Boostani, B. Namavar Jahromi. – DOI: 10.22074/ijfs.2017.4882. – Text : electronic // International journal of fertility & sterility. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 184–190.
277. Preimplantation genetic diagnosis in mitochondrial DNA disorders: challenge and success / SC Sallevelt, JC Dreesen, M Drüsedau [et al.]. – DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101172. – Text : electronic // Journal of Medical Genetics. – 2013. – Vol. 50, № 2. – P. 125–132.
278. Preventing the transmission of mitochondrial DNA disorders using prenatal or preimplantation genetic diagnosis / H. J. Smeets, S. C. Sallevelt, J. C. Dreesen [et al.]. –

- DOI: 10.1111/nyas.12866 . – Text : electronic // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 1350. – P. 29–36
279. Prolonged activation of the coagulation system during in vitro fertilization cycles / Y. Cohen, T. Tulandi, B. Almog [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.021. – Text : electronic // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2017. – Vol. 216. – P. 111–115.
280. Quality of IVF status registration in the Estonian Medical Birth Registry: a national record linkage study / K. Allvee, M. Rahu, K. Haldre [et al.]. – DOI: 10.1186/s12978-018-0575-7. – Text : electronic // *Reproductive health*. – 2018. – Vol. 15. – P. 133.
281. Raef, B. A. Review of Machine Learning Approaches in Assisted Reproductive Technologies / B. Raef, R. Ferdousi. – DOI:10.5455/aim.2019.27.205-211. – Text : electronic // *Acta informatica medica*. – 2019. – Vol. 27, № 3. – P. 205–211.
282. Recurrent miscarriage and implantation failure of unknown cause studied by a panel of thrombophilia conditions: increased frequency of FXIII Val34Leu polymorphism / M. Diaz-Nuñez, A. Rabanal, A. Expósito [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Reproduction & Infertility*. – 2019. – Vol. 20, (2). – P. 76–82. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31058051/> (request date: 07.05.2021).
283. Reduced Intellectual Ability in Offspring of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Cohort Study / GF Xu, CL Zhou, YM Xiong [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.05.020. PMID: 28532740; PMCID: PMC5478241. – Text : electronic // *EBioMedicine*. – 2017. – Vol. 20. – P. 263–267.
284. Resting energy expenditure in children with cerebral palsy: Accuracy of available prediction formulae and development of a population-specific formula / F. Penagini, B. Borsani, A. Bosetti [et al.]. – DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.04.006. PMID: 29779817. – Text : electronic // *Clinical nutrition ESPEN*. – 2018. – Vol. 25. – P. 44–49.
285. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance / S. J. Kim, A. D. Port, R. Swan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002. PMID: 29679617; PMCID: PMC6089661. – Text : electronic // *Survey of ophthalmology*. – 2018. – Vol. 63, № 5. – P. 618–637.

286. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis / T. Djuwantono, J. K. Aviani, W. Permadi. – DOI: 10.1186/s11689-020-09347-w. PMID: 33308140; PMCID: PMC7734782. – Text : electronic // Journal of neurodevelopmental disorders. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 33.
287. Risks of nonchromosomal birth defects, small-for-gestational age birthweight, and prematurity with in vitro fertilization: effect of number of embryos transferred and plurality at conception versus at birth / B Luke, MB Brown, E Wantman [et al.]. – DOI: 10.1007/s10815-021-02095-3. PMID: 33547526; PMCID: PMC8079460. . 2021 Apr;38(4):835-846. – Text : electronic // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2021. – Vol. 38, № 4. – P. 835–846.
288. Risques de morbidité maternelle et périnatale en fécondation in vitro : une étude nationale de cohorte française / F. Pessione, J. De Mouzon, A. Deveaux [et al.]. – DOI: 10.1016/j.gofs.2020.02.002. PMID: 32058045. – Text : electronic // Gynécologie, obstétrique, fertilité & sénologie. – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 351–358.
289. Schofield, W. N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work/ WN Schofield. – PMID: 4044297. – Text : electronic // Human nutrition. Clinical nutrition. – 1985. – Vol. 39. – P. 5–41.
290. Sciorio, R. Air quality in the clinical embryology laboratory: a mini-review / R. Sciorio, E. Rapalini, S. C. Esteves. – DOI: 10.1177/2633494121990684. PMID: 33629068; PMCID: PMC7882750. – Text : electronic // Therapeutic advances in reproductive health. – 2021. – Vol. 15. – P. 1–11.
291. Sentongo, T. A New Approach to Comprehensive Growth and Nutrition Assessment in Children / T. Sentongo. – DOI: 10.3928/19382359-20191017-01. PMID: 31710361. – Text : electronic // Pediatric annals. – 2019. – Vol. 48, № 11. – P. 425–433.
292. Shaulov, T. Public health implications of a North American publicly funded in vitro fertilization program; lessons to learn / T. Shaulov, S. Belisle, M. H. Dahan. – DOI: 10.1007/s10815-015-0530-2. – Text : electronic // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2015. – Vol. 32, № 9. – P. 1385–1393.

293. Snik, D. A. C. Criterion validity of assessment methods to estimate body composition in children with cerebral palsy: A systematic review / D. A. C. Snik, N. M. de Roos. – DOI: 10.1016/j.rehab.2019.05.003. PMID: 31158551. – Text : electronic // *Annals of physical and rehabilitation medicine*. – 2021. – Vol. 64, № 3. – P. 101271.
294. Society for Assisted Reproductive Technology. – URL: <https://www.sart.org/> (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
295. Stanger, B. Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease / B. Stanger, V. Preedy. -. DOI:10.1007/978-1-4419-1795-9_103. – Text : electronic // *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. – 2012. – Vol. – P. 1675–1706.
296. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy/ I. Novak, C. Morgan, M. Fahey [et al.]. – DOI: 10.1007/s11910-020-1022-z. PMID: 32086598; PMCID: PMC7035308. – Text : electronic // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 3.
297. Study Record Detail. Malnutrition and Outcome in Hospitalized Children in Europe. – URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01132742>. DOI 10.15690/vsp.v17i3.1891 (request date: 07.05.2021). – Text : electronic.
298. Subfertility and assisted reproduction techniques are associated with poorer cardiometabolic profiles in childhood / M Pontesilli, RC Painter, IJ Grooten [et al.]. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.11.006. – Text : electronic // *Reproductive biomedicine online*. – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 258–267.
299. Survival and mortality in cerebral palsy: observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and National Death Index / E Blair, K Langdon, S McIntyre [et al.]. – DOI: 10.1186/s12883-019-1343-1. – Text : electronic // *BioMed Central neurology*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 111.
300. Survival at 19 years of age in total population of children and young people with cerebral palsy/ L. Westbom, L. Bergstrand, P. Wagner, E Nordmark. – DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04027.x. – Text : electronic // *Developmental medicine and child neurology*. – 2011. – Vol. 53. – P. 808–814

301. The association between previous induced abortion and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study in Hefei, China/ L. Zou, M. Hong, Z. Dai [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.05.020. PMID: 34015639. – Text : electronic // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2021. – Vol. 262. – P. 124–128.
302. The effect of in vitro fertilization on coagulation parameters as measured by thromboelastogram / S. Orbach-Zinger, L. Eidelman, A. Lutsker [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.010. – Text : electronic // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2016. – Vol. 201. – P. 118–20.
303. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis / N. B. Oldereid, U. B. Wennerholm, A. Pinborg [et al.]. – DOI: 10.1093/humupd/dmy005. – Text : electronic // Human reproduction Update. – 2018. – Vol. 24. – P. 320–389.
304. The effect of psychological distress on IVF outcomes: Reality or speculations? / G. Aimagambetova, A. Issanov, S. Terzic [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0242024. PMID: 33315878; PMCID: PMC7735622. – Text : electronic // Public Library of Science one. – 2020. – Vol. 15, № 12. – e0242024.
305. The implication of single-nucleotide polymorphisms in ovarian hyperstimulation syndrome/ S. Ghaderian, R. Akbarzadeh, F. Mohajerani [et al.]. – . DOI: 10.1002/mrd.23171. – Text : electronic / Molecular Reproduction and Development. – 2019. – Vol. 86, № 8. – P. 964–971.
306. The long-term fiscal impact of funding cuts to Danish public fertility clinics / M. P. Connolly, M. J. Postma, S. Crespi. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.09.011. PMID: 22033399. – Text : electronic // Reproductive biomedicine online. – 2011. – Vol. 23, № 7. – P. 830–837.
307. The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (Perinatal Outcomes Associated With Assisted Reproductive Technology: The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART) / E. Declercq, B. Luke, C. Belanoff [et al.]. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.119. – Text : electronic // Fertility and Sterility. – 2015. – Vol. 103. – P. 888–895.

308. The Pediatric Subjective Global Nutrition Assessment Classifies More Children With Cerebral Palsy as Malnourished Compared With Anthropometry. / Bell KL, Benfer KA, Ware RS [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jand.2020.04.012. PMID: 32593667. – Text : electronic // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. – 2020. – Vol. 120, № 11. – P. 1893–1901.
309. The risk of psychiatric disorders among Finnish ART and spontaneously conceived children: Finnish population-based register study / E. Rissanen, M. Gissler, V. Lehti, A. Tiitinen. – DOI: 10.1007/s00787-019-01433-2. PMID: 31686240; PMCID: PMC7369258. – Text : electronic // European child & adolescent psychiatry. – 2020. – Vol. 29, № 8. – P. 1155–1164.
310. The Risk of Retinopathy of Prematurity in the Infants following Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis / L. Gao, W. Shao, N. Li. – DOI: 10.1155/2019/2095730. PMID: 31380413; PMCID: PMC6657639. – Text : electronic // BioMed research international. – 2019. – Vol. 11. – P. 2095730.
311. Thrombophilic gene's polymorphisms in children with perinatal brain injury / D. A. Baranov, O. A. Lvova, N. N. Kuznetsov [et al.]. – DOI 10.1016/S1090-3798(13)70079-5. – Text : electronic // European Journal of Paediatric Neurology. – 2013. – Vol. 17. – P. S24.
312. Tur-Kaspa, I. Clinical management of in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis / I. Tur-Kaspa. – DOI: 10.1055/s-0032-1313910. – Text : electronic // Seminars in reproductive medicine. – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 309–322.
313. Twisk, M. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection / M. Twisk, S. Mastenbroek, M. van Wely. – DOI: 10.1002/14651858.CD005291.pub2. PMID: 16437524. – Text : electronic // The Cochrane database of systematic reviews. – 2006. – Vol. 25, № 1. – CD005291.
314. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I / C. Löfqvist, I. Hansen-Pupp, E. Andersson [et al.]. – DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.6 PMID: 19433710. – Text : electronic // Archives of ophthalmology. – 2009. – Vol. 127. – P. 622–627.

315. Validation of skinfold measurements and bioelectrical impedance analysis in children with severe cerebral palsy: a review / R. Rieken, E. A. Calis, D. Tibboel [et al.]. – DOI: 10.1016/j.clnu.2009.07.009. PMID: 19683370. – Text : electronic // Clinical nutrition: official journal of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 217–221.
316. Validation of US cerebral palsy growth charts using a UK cohort / C. M. Wright, L. Reynolds, E. Ingram [et al.]. – DOI: 10.1111/dmcn.13495. PMID: 28656704. – Text : electronic // Developmental medicine and child neurology. – 2017. – Vol. 59, № 9. – P. 933–938.
317. Vogiatzi, P. An artificial neural network for the prediction of assisted reproduction outcome / P. Vogiatzi, A. Pouliakis, C. Siristatidis. – DOI: 10.1007/s10815-019-01498-7. – Text : electronic // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2019. – Vol. 36. – P. 1441–1448.
318. Von Wolff, M. In vitro fertilization technology and child health risks, mechanisms and possible consequences / M. von Wolff, T. Haaf. – DOI: <https://DOI.org/10.3238/arztebl.2020.0023>. – Text : electronic // Deutsches Ärzteblatt international. – 2020. – Vol. 117, № 3. – P. 23–30.
319. Wagenaar, K. An overview of studies on early development, cognition, and psychosocial well-being in children born after in vitro fertilization/ K Wagenaar, J Huisman, PT. Cohen-Kettenis. – DOI: 10.1097/DBP.0b013e318173a575. – Text : electronic // Journal of developmental and behavioral pediatrics. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 219–230
320. Wennerholm, U. B. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies / U. B. Wennerholm, C. Bergh. – DOI: 10.1080/03009734.2020.1726534. PMID: 32124667; PMCID: PMC7720966. – Text : electronic // Upsala journal of medical sciences. – 2020. – Vol. 125, № 2. – P. 158–166.
321. What makes children with cerebral palsy vulnerable to malnutrition? Findings from the Bangladesh cerebral palsy register (BCPR) / I. Jahan, M. Muhit, T. Karim [et al.]. – DOI: 10.1080/09638288.2018.1461260. – Text : electronic // Disability and rehabilitation. – 2018. – Vol. 1–8.

322. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers/ K. K. Vaegter, T. G. Lakic, M. Olovsson [et al.]. – DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.12.005. – Text : electronic // Fertility and Sterility. – 2017. – Vol. 107, № 3. – P. 641–648.
323. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis / J. Zhao, B. Xu, Q. Zhang, Y. P. Li. – DOI: 10.1186/s12958-016-0188-3. – Text : electronic // Reproductive biology and endocrinology. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 51.
324. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis / A. Pinborg, U. B. Wennerholm, L. B. Romundstad [et al.]. – DOI: 10.1093/humupd/dms044. – Text : electronic // Human reproduction Update. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 87–104
325. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis / J. B. Qin, X. Q. Sheng, D. Wu [et al.]. – DOI: 10.1007/s00404-016-4250-3. – Text : electronic // Archives of gynecology and obstetrics. – 2017. – Vol. 295, № 2. – P. 285–301.
326. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection among multiple births: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies / J. B. Qin, X. Q. Sheng, H. Wang [et al.]. – DOI: 10.1007/s00404-017-4291-2. – Text : electronic // Archives of gynecology and obstetrics. – 2017. – Vol. 295, № 3. – P. 577–597
327. Zandstra, H. Does the type of culture medium used influence birthweight of children born after IVF? / H. Zandstra, A. P. Van Montfoort, J. C. Dumoulin. – DOI: 10.1093/humrep/deu346. – Text : electronic // Human Reproduction. – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 530–42.

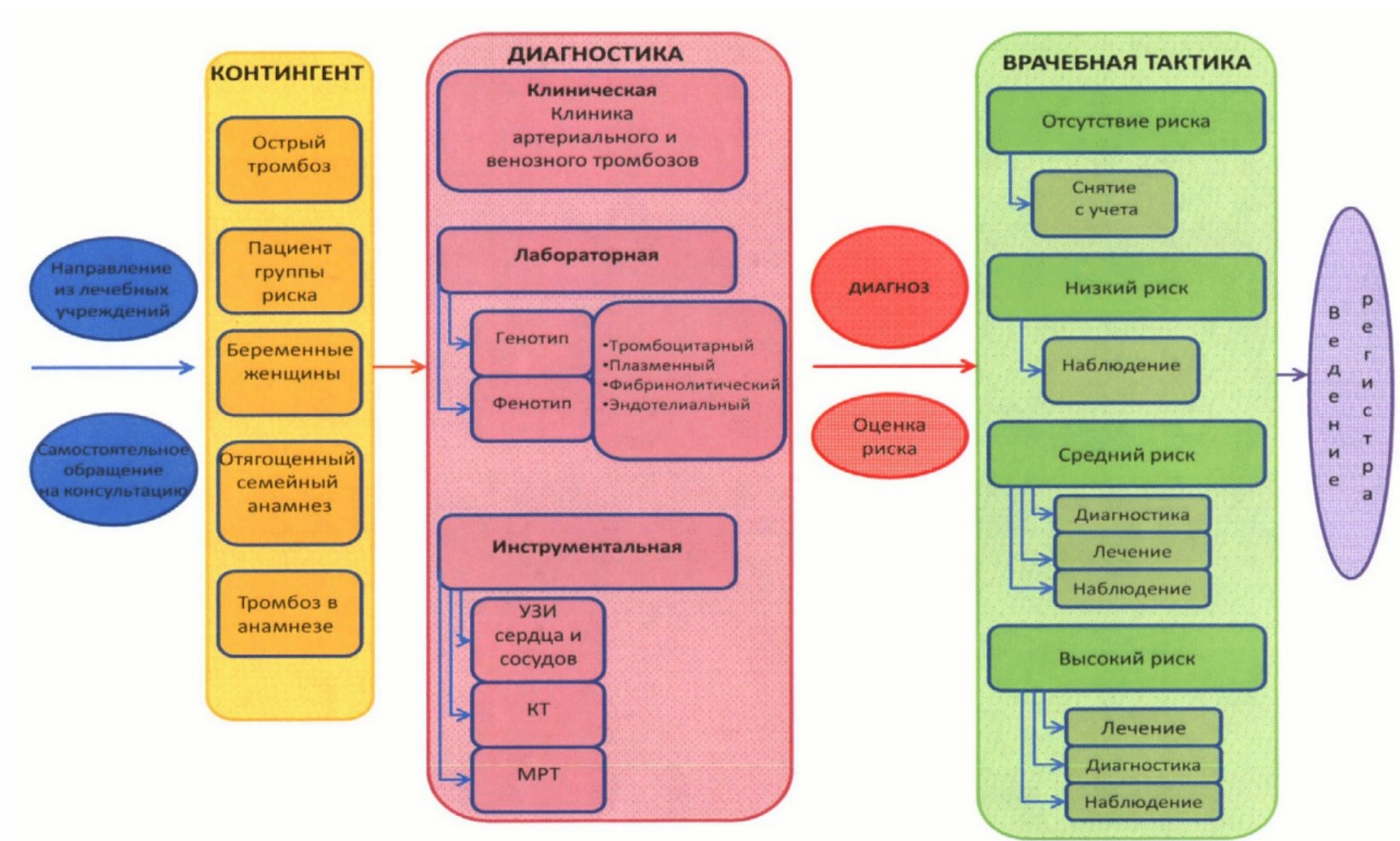


Рисунок 1.1 - Схема диагностики, лечения и профилактики тромботических и геморрагических заболеваний

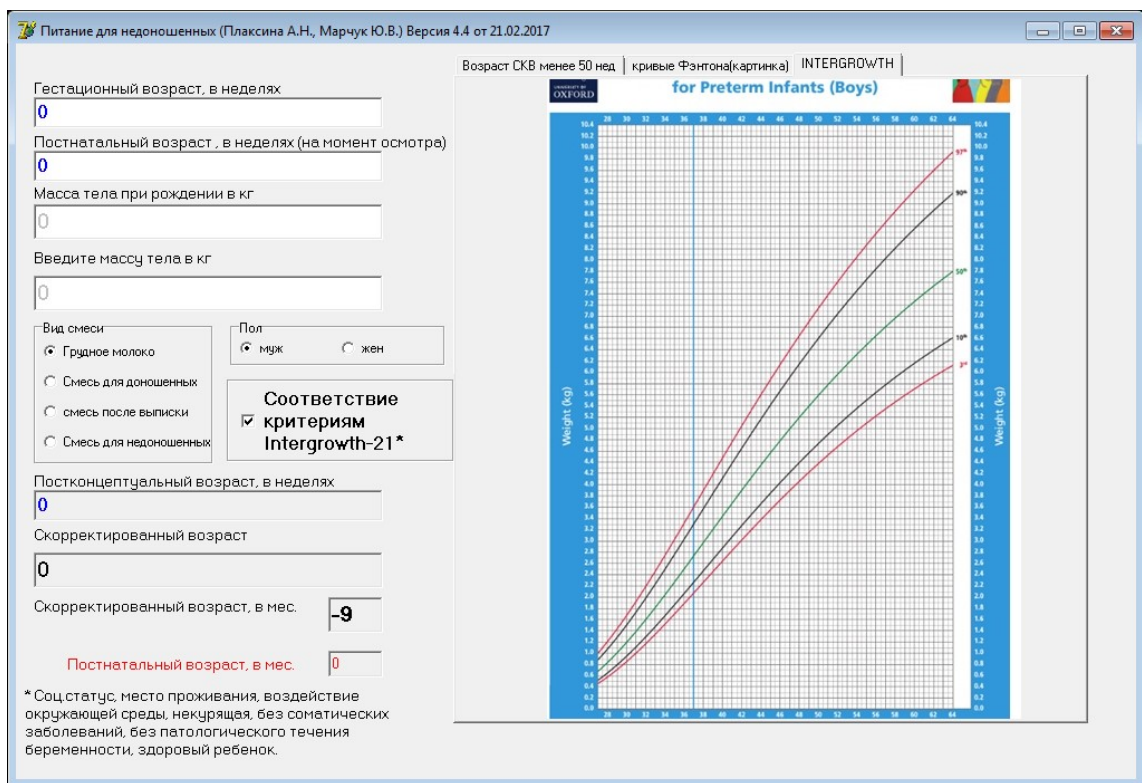


Рисунок 2.1 – Экранная форма программы «Питание детей с учетом скорректированного возраста», рассчитывающая возраст ребенка и оценивающая физическое развитие

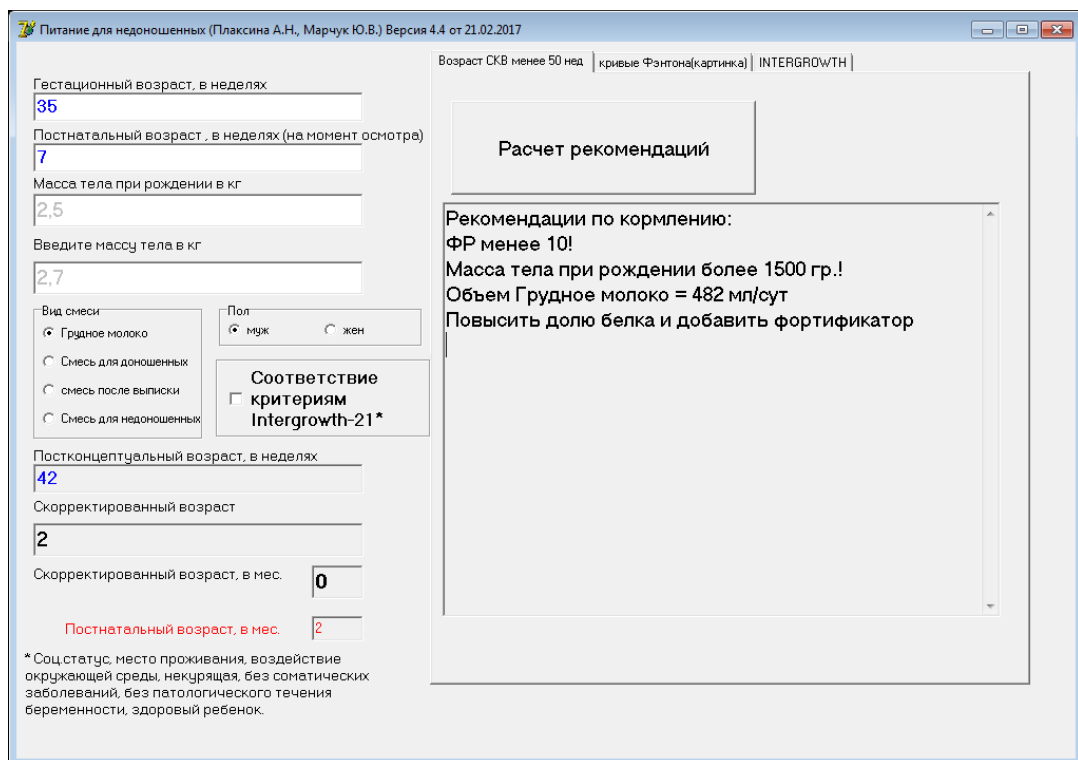


Рисунок 2.2 – Экранная форма программы, рассчитывающая возраст ребенка и оценивающая физическое развитие, при вскармливании грудным молоком, с выдачей рекомендаций по обогащению

Питание для недоношенных (Плакшина А.Н., Марчук Ю.В.) Версия 4.4 от 21.02.2017

Возраст СКВ менее 50 нед | кривые Фантона(картинка) | INTERGROWTH |

Гестационный возраст, в неделях
35

Постнатальный возраст, в неделях (на момент осмотра)
7

Масса тела при рождении в кг
2,5

Введите массу тела в кг
2,7

Вид смеси:
☐ Грудное молоко
☒ Смесь для доношенных
☐ смесь после выписки
☐ Смесь для недоношенных

Пол:
☐ муж ☒ жен

Соответствие критериям Intergrowth-21*
☐

Постконцептуальный возраст, в неделях
42

Скорректированный возраст
2

Скорректированный возраст, в мес.
0

Постнатальный возраст, в мес.
2

* Соц.статус, место проживания, воздействие окружающей среды, некурящая, без соматических заболеваний, без патологического течения беременности, здоровый ребенок.

Расчет рекомендаций

Рекомендации по кормлению:
 ФР менее 10!
 Масса тела при рождении более 1500 гр.!
 Объем Смесь для доношенных = 482 мл/сут
 Повысить долю белка и переходить на смесь для недоношенных

Рисунок 2.3 – Экранная форма программы, рассчитывающая возраст ребенка и оценивающая физическое развитие, при искусственном вскармливании смесью для доношенных детей с выдачей рекомендаций

Питание для недоношенных (Плакшина А.Н., Марчук Ю.В.) Версия 4.4 от 21.02.2017

Возраст СКВ менее 50 нед | кривые Фантона(картинка) | INTERGROWTH |

Гестационный возраст, в неделях
35

Постнатальный возраст, в неделях (на момент осмотра)
7

Масса тела при рождении в кг
2,5

Введите массу тела в кг
2,7

Вид смеси:
☐ Грудное молоко
☐ Смесь для доношенных
☒ смесь после выписки
☐ Смесь для недоношенных

Пол:
☒ муж ☐ жен

Соответствие критериям Intergrowth-21*
☐

Постконцептуальный возраст, в неделях
42

Скорректированный возраст
2

Скорректированный возраст, в мес.
0

Постнатальный возраст, в мес.
2

* Соц.статус, место проживания, воздействие окружающей среды, некурящая, без соматических заболеваний, без патологического течения беременности, здоровый ребенок.

Расчет рекомендаций

Рекомендации по кормлению:
 ФР менее 10!
 Масса тела при рождении более 1500 гр.!
 Объем смесь после выписки = 482 мл/сут
 Повысить долю белка и переходить на смесь для недоношенных

Рисунок 2.4 – Экранная форма программы, рассчитывающая возраст ребенка и оценивающая физическое развитие, при искусственном вскармливании смесью после выписки с выдачей рекомендаций по переходу на другую смесь

Питание для недоношенных (Плаксына А.Н., Марчук Ю.В.) Версия 4.4 от 21.02.2017

Возраст СКВ менее 50 нед | кривые Фантона(картинка) | INTERGROWTH

Гестационный возраст, в неделях: 34

Постнатальный возраст, в неделях (на момент осмотра): 12

Масса тела при рождении в кг: 1,6

Введите массу тела в кг: 5,2

Вид смеси: ☐ Грудное молоко ☐ Смесь для доношенных ☐ смесь после выписки ☒ Смесь для недоношенных

Пол: ☒ муж ☐ жен

Соответствие критериям Intergrowth-21* ☐

Постконцептуальный возраст, в неделях: 46

Скорректированный возраст: 6

Скорректированный возраст, в мес.: 1

Постнатальный возраст, в мес.: 3

* Соц.статус, место проживания, воздействие окружающей среды, некурящая, без соматических заболеваний, без патологического течения беременности, здоровый ребенок.

Расчет рекомендаций

ФР выше 25 перцентиля! Переход на последующую смесь)
 Масса тела при рождении более 1500 гр.!
 Объем смеси для недоношенных = 966 мл/сут

Рисунок 2.5 – Экранная форма программы, рассчитывающая возраст ребенка и оценивающая физическое развитие, при искусственном вскармливании недоношенных детей с выдачей рекомендаций по переходу на последующую смесь

Питание для недоношенных (Плаксына А.Н., Марчук Ю.В.) Версия 4.4 от 21.02.2017

Возраст СКВ менее 50 нед | кривые Фантона(картинка) | INTERGROWTH

Гестационный возраст, в неделях: 35

Постнатальный возраст, в неделях (на момент осмотра): 7

Масса тела при рождении в кг: 2,5

Введите массу тела в кг: 2,7

Вид смеси: ☐ Грудное молоко ☐ Смесь для доношенных ☐ смесь после выписки ☒ Смесь для недоношенных

Пол: ☒ муж ☐ жен

Соответствие критериям Intergrowth-21* ☐

Постконцептуальный возраст, в неделях: 42

Скорректированный возраст: 2

Скорректированный возраст, в мес.: 0

Постнатальный возраст, в мес.: 2

* Соц.статус, место проживания, воздействие окружающей среды, некурящая, без соматических заболеваний, без патологического течения беременности, здоровый ребенок.

Расчет рекомендаций

Рекомендации по кормлению:
 ФР менее 10!
 Масса тела при рождении более 1500 гр.!
 Объем смеси для недоношенных = 521 мл/сут
 Рекомендовано увеличение белка в субстрате питания

Рисунок 2.6 – Экранная форма программы, рассчитывающая возраст ребенка и оценивающая физическое развитие, при искусственном вскармливании смесью недоношенных детей с выдачей рекомендаций по смене смеси

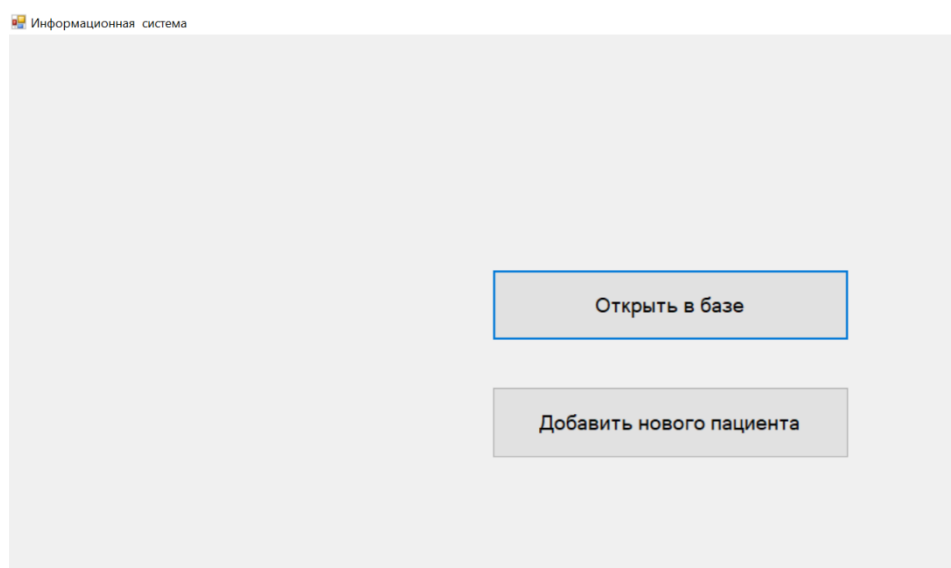


Рисунок 3.1 – Экранная форма «Программы расчета питания детям с церебральным параличом», общий вид

База пациентов

Пациент
К. А.

Возраст, г
6

Масса, кг
20

Рост, см
98

Мышечный тонус
☐ Снижен ☐ Норма ☐ Повышен

Фактор активности
☐ Лежащий больной ☐ В инвалидном кресле
☐ Ползающий ☒ Амбулаторный

Дата
22 февраля 2021 г.

Метод Харриса-Бенедикта
Потребление количества килокалорий в сутки:
790,91
Потребление количества воды в сутки:
891,9

Ростовой метод
Потребление количества килокалорий в сутки:
794,6

Назад Рассчитать График

Рисунок 3.2 – Экранная форма программы с расчетом питания детям с церебральным параличом, расчет

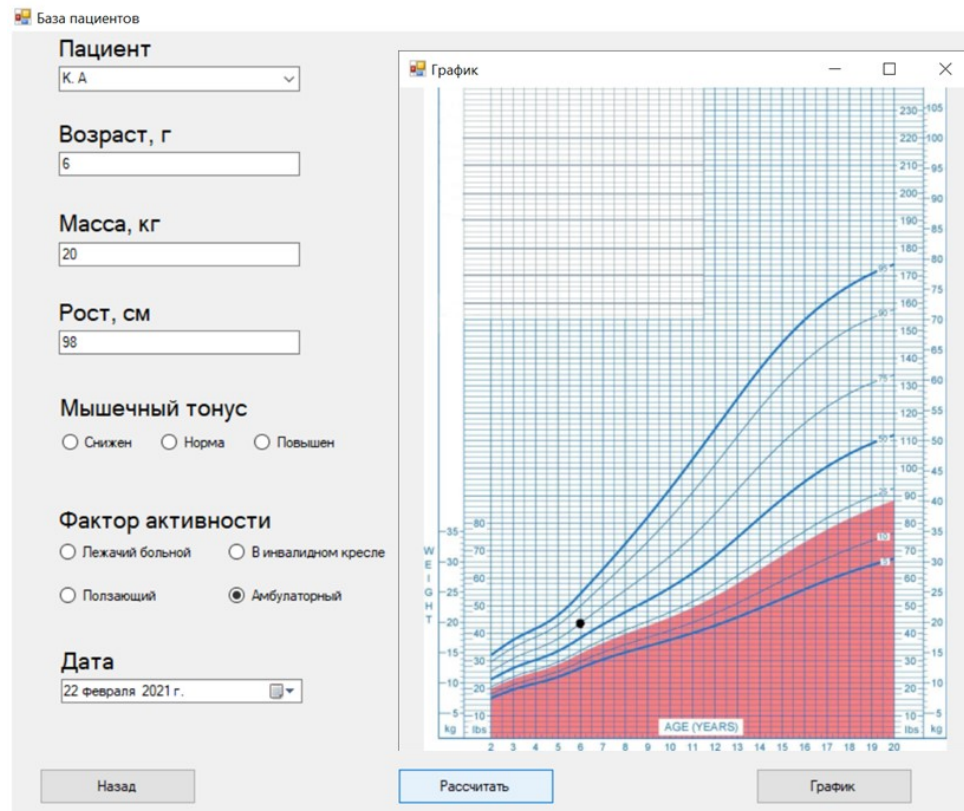


Рисунок 3.3 – Экранная форма программы с оценкой физического развития детей с церебральным параличом, построение графиков

СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ СПОСОБНОСТИ ПРИНЯТИЯ ПИЩИ И ЖИДКОСТИ (EDACS)

Цель Системы классификации способности принятия пищи и жидкости (EDACS) заключается в том, чтобы с помощью значимых различий классифицировать способность лиц, страдающих церебральным параличом, принимать пищу и жидкость в повседневной жизни. EDACS представляет собой систематический способ описания способности человека принимать пищу и жидкость по пяти различным уровням.

Основное внимание уделяется функциональным действиям, связанным с приемом пищи и питьем, таким как сосание, откусывание, глотание и удерживание пищи или жидкости во рту. Различные части рта включают губы, челюсть, зубы, щеки, язык, небо и глотку. Разграничения между различными уровнями в EDACS основаны на функциональных способностях, потребности в адаптации к консистенции продуктов питания и жидкости, используемых методах поддержки и некоторых других характеристиках окружающей среды. Система EDACS классифицирует общее состояние при приеме пищи или употреблении жидкости, включающее элементы как двигательной, так и сенсорной систем.

Данная система предоставляет собой полное описание различных уровней функциональных способностей. Шкала является порядковой. Расстояния между уровнями не равны, и люди с церебральным параличом не будут равномерно распределены по уровням.

EDACS не является инструментом оценки, который можно использовать для детального рассмотрения составных частей процесса приема пищи и жидкости. Она не дает исчерпывающего руководства по питанию, необходимого для некоторых людей с церебральным параличом, для безопасного и эффективного приема пищи и жидкости.

Изменения в процессах приема пищи и жидкости происходят по мере роста человека в результате физического развития и накопления опыта. В данной

действующей версии EDACS описывается способность детей с церебральным параличом, начиная с возраста 3 лет и старше, принимать пищу и жидкость.

Исходная информация

EDACS классифицирует индивидуальную повседневную производительность человека, а не то, что он может делать в меру своих возможностей. EDACS направлена на определение того, какой уровень наиболее точно отражает текущие способности и ограничения человека.

Человек может по-разному принимать пищу и пить в разных условиях, на него влияют личные факторы, навыки и знакомство с лицом, осуществляющим уход, а также другие особенности окружающей среды.

То, как человек держит равновесие, контролирует движения головы и сидит в вертикальном положении, влияет на навыки питания через рот во время приема пищи и жидкости. Некоторым людям потребуется пристальное внимание при размещении их в положении сидя, стоя и лежа, а также может потребоваться использование адаптированного оборудования для оптимизации их способности принимать пищу и употреблять жидкости. Способ и степень контроля за положением тела данных людей будут зависеть от их глобальных моторных функций.

Мы призываем пользователей EDACS обратить внимание на то, как другие факторы могут влиять на индивидуальную производительность человека во время приема пищи и жидкости. Факторы могут включать судороги и нарушения когнитивных, коммуникативных функций, реакций организма, зрения и слуха, а также поведение, ассоциированное с церебральным параличом. Также на них влияют недомогание, усталость, боль или принимаемые лекарственные средства. Широкий спектр личных факторов и социальных, эмоциональных и поведенческих проблем может стать связанным с приемом пищи и потреблением жидкости. Особенности окружающей среды также могут оказывать влияние, например, знакомое или новое лицо, оказывающее уход, фоновые или внезапные шумы, качество освещения и резкие движения. Если человеку требуется помощь при приеме пищи и употреблении жидкости, очень важным фактором будет качество

взаимоотношений между ним и лицом, осуществляющим уход, в том числе то, насколько хорошо они общаются друг с другом.

Нарушения пищеварительной системы, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс или запор, будут влиять на аппетит и интерес к еде.

Основные особенности приема пищи и жидкости

Основными особенностями процесса приема пищи и жидкости являются безопасность и эффективность.

Безопасность относится к рискам удушья и аспирации, связанных с приемом пищи и жидкости.

Удушье происходит в случаях, когда кусочек пищи попадает в дыхательные пути; это может быть связано с ограничениями при жевании и кусании, а также с координацией перемещения пищи во рту во время глотания.

Аспирация происходит, когда пища или жидкость попадает в легкие, что может быть связано с ограничениями в координации дыхания и глотания, контролем пищи или жидкости во рту или нарушением рефлекса глотания. Некоторые аспекты процесса приема пищи и жидкости невозможно отследить, в особенности глотание. Даже если вы действительно хорошо знаете человека, не всегда легко заметить признаки аспирации; это состояние известно как тихая аспирация.

Аспирация может стать причиной развития респираторных заболеваний и потенциально опасна для жизни. При подозрении на аспирацию целесообразно обратиться за дополнительной оценкой к соответствующему квалифицированному специалисту, такому как логопед.

Эффективность относится к продолжительности времени и количеству усилий, затрачиваемых в процессе приема пищи и жидкости, а также к тому, удерживает ли человек пищу и жидкость во рту, не теряя их. Ограничения в отношении качества и скорости движения различных структур полости рта будут влиять на эффективность потребления пищи и жидкости. Количество усилий, прилагаемых в процессе приема пищи и жидкости, будет влиять на скорость утомления человека во время еды.

Эффективность, с которой человек использует структуры полости рта для приема пищи и жидкости, влияет на количество пищи и жидкости, которое он может употреблять. Это один из ряда факторов, которые влияют на то, способен ли человек принимать достаточно пищи и потреблять достаточно жидкости, чтобы расти и оставаться здоровым. Хорошей практикой считается оценка индивидуальных потребностей в питании и восполнении потери жидкости и определение того, удовлетворяются ли они должным образом.

Инструкция пользователя

Из приведенных ниже различных описаний выберите уровень, который лучше всего описывает общие типичные возможности человека во время приема пищи и жидкости.

Для определения уровня способности человека с церебральным параличом принимать пищу и употреблять жидкости, необходимо привлечь того, кто хорошо знает этого человека, например, родителя или лицо, осуществляющее уход. Некоторые аспекты процесса приема пищи и жидкости невозможно увидеть, поэтому может быть целесообразно установить уровень вместе с квалифицированным специалистом, который обладает знаниями о необходимых навыках для безопасного и эффективного приема пищи и жидкости.

В пограничных случаях следует устанавливать уровень EDACS, который описывает больший уровень ограничения.

При приеме пищи или употреблении жидкости требуются разные уровни сопровождения, которые зависят от возраста и способности человека подносить пищу или жидкости ко рту. Уровень необходимого сопровождения может меняться на протяжении всей жизни, начиная с полной зависимости младенца. Уровень EDACS, установленный для человека, дополняется указанием того, является ли данный человек Независимым во время приема пищи и употреблении жидкости, Нуждающимся в сопровождении в поднесении пищи и жидкости ко рту или же является полностью зависимым.

Определения

Соответствующие возрасту консистенции пищевого продукта относятся к таким консистенциям пищевого продукта, которые обычно дают определенной возрастной группе (например, в некоторых культурах орехи и жесткое мясо не дают маленьким детям).

Аспирация определяется как попадание вещества (например, пищи или жидкости) в дыхательные пути или легкие ниже голосовых связок. Это может произойти при слабом или несогласованном движении пищи или жидкости изо рта в пищевод в процессе приема пищи. Это обычно сопровождается кашлем, изменениями дыхания и другими признаками аспирации; Термин тихая аспирация используется в случаях, когда внешние признаки аспирации, такие как кашель, не очевидны, т.е. непонятно, что человек аспирирует. Будучи фактором, способствующим развитию респираторных заболеваний и хронических респираторных заболеваний, аспирация может нанести вред.

Во время приема пищи или питья могут быть замечены изменения дыхания, что может указывать на трудности с удалением пищи или жидкости из дыхательных путей и глотки. Наблюдаемые изменения могут быть связаны со звуком дыхания (например, свистящее, хриплое, шумное или влажное) или могут быть связаны с изменениями в способе дыхания (например, изменения в частоте дыхания или усиленное, затрудненное дыхание).

Удушье – это частичная или полная блокировка дыхательных путей вследствие попадания постороннего предмета в горло или трахею. Блокировку можно устранить, прокашлявшись. Если это не помогло, то человеку потребуется помощь (например, рекомендации Совета по реанимации Великобритании).

Консистенция жидкости относится к тому, насколько густой является жидкость. Консистенция жидкости изменяет скорость движения жидкости. Это может означать разницу между безопасным проглатыванием жидкости и попаданием жидкости в дыхательные пути или легкие. Такие жидкости как вода, быстро текут и требуют быстрой координации движений глотания и дыхания. Однородные более густые жидкости текут медленнее и могут быть рекомендованы людям с более медленными движениями во время глотания, чтобы уменьшить риск

попадания жидкости в дыхательные пути или легкие и (или уменьшить вытекание жидкости изо рта. Густые жидкости могут быть приготовлены с использованием разбавленных йогуртов или густых супов; менее густые жидкости могут быть загущены с использованием имеющихся в продаже загустителей.

Консистенции пищевого продукта будут влиять на степень простоты употребления какого-либо продукта в пищу. Различные продукты питания имеют ряд качеств, требующих разной степени усилий, силы и координации, для их приема в пищу. Особенности, которые следует учитывать, включают в себя форму и размер продукта питания, степень сложности откусывания и пережевывания продукта питания до достаточно маленьких кусочков, готовых к глотанию, а также то, что происходит с продуктом питания после откусывания – продукты могут растворяться, расщепляться, крошиться или формировать комки. Консистенции большинства продуктов могут быть изменены на более легкие при употреблении (например, смешанные консистенции можно перетирать до образования пюре, жесткое мясо можно измельчать в блендере, большие куски – разрезать на более мелкие кусочки). Некоторым людям, возможно, потребуется отказаться от определенных продуктов, если консистенцию данных продуктов невозможно изменить.

В EDACS упоминаются:

Твердые и требующие усилий консистенции, которые наиболее трудно принимать в пищу (например, жесткое мясо, моллюски, твердые орехи, хрустящие волокнистые фрукты и овощи).

Смешанные консистенции, в которых сочетаются различные консистенции пищи и жидкости (например, кусочки твердой пищи в жидком супе, водянистое пюре, которое разделяется на жидкость и твердую пищу, сэндвич с мясом и салатом).

Скользкие консистенции продуктов питания особенно трудно контролировать во рту и безопасно употреблять в пищу (например, дыня или виноград).

Липкие консистенции могут вызвать проблемы, если у человека возникают трудности с очищением рта (например, ореховая паста, халва, тахини и ирис).

Жесткие консистенции требуют усилия, координации и силы при их приеме в пищу (например, сырые фрукты и овощи, мясо, крекеры, хрустящий хлеб).

Мягкие консистенции требуют меньше усилий, силы и координации при их приеме в пищу (например, хорошо проваренные, не волокнистые овощи, очень спелые очищенные фрукты без семян, хорошо проваренная паста и мягкий пирог).

Хорошо перетертая пища требует небольших жевательных усилий (например, хорошо проваренное мясо с картофельным пюре или овощами, хорошо проваренная паста или торт-пюре со сливками).

Пюре имеет мягкую однородную консистенцию, которая не требует разжевывания.

Вкусовые или Ароматические добавки могут быть предложены, когда прием пищи или употребление жидкости не являются безопасными. Вкусовые добавки – это небольшое количество пюре, которое нужно проглотить. Ароматическая добавка не имеет ничего общего с субстанцией, которую можно проглотить (например, это то, что остается на пальце, смоченном в жидкости, после стряхивания капель).

Гастростомия или ЧЭГ (чрескожная эндоскопическая гастростомия) – это хирургическое отверстие в желудке, созданное обычно для длительного размещения трубки для энтерального питания.

Пищевод – это название канала в виде трубки, которая соединяет полость рта и заднюю часть глотки с желудком.

Программа постурального менеджмента – это плановый подход, охватывающий все виды деятельности и вмешательства, которые влияют на положение тела и функции человека. Программы разрабатываются специально для каждого ребенка и могут включать специальные сидения, поддержку в ночное время, опоры для нахождения тела в положении стоя, техники применения ортопедических аппаратов, активные упражнения, хирургию и индивидуальные сеансы терапии.

Признаками аспирации являются клинические наблюдения, связанные с Аспирацией: кашель, булькающий голос, изменение дыхания (звук дыхания, а

также частота и характер дыхания), изменения цвета кожи, общей реакции организма, расширение глаз или слезотечение, или панические реакции, проявляющиеся в выражении лица.

Тихая аспирация – это термин, используемый в случае аспирации, когда не возникают внешние признаки аспирации, такие как кашель. Могут наблюдаться другие признаки аспирации, такие как расширение глаз или слезотечение, или панические реакции, проявляющиеся в выражении лица.

Отсос (аспирационная санация дыхательных путей) – это удаление выделений из дыхательных путей человека с помощью специально разработанного всасывающего насоса.

Питание через зонд – тип питания, когда зонд вводится через нос (или рот) или через хирургический разрез в теле (например, назогастральный зонд или гастростомическая трубка). Через такой зонд могут поступать лекарственные средства, жидкость или жидкая пища.

Общие рубрики

Уровень I - Ест и пьет безопасно и эффективно.

Уровень II - Ест и пьет безопасно, но с некоторыми ограничениями эффективности.

Уровень III - Ест и пьет с некоторыми ограничениями безопасности; могут быть ограничения эффективности.

Уровень IV - Ест и пьет со значительными ограничениями безопасности.

Уровень V - Неспособен есть или пить безопасно – может рассматриваться вариант кормления через зонд для обеспечения надлежащего питания.

Более полное описание уровней приведено ниже вместе с указанием различий между уровнями. Они должны помочь в определении уровня, который наиболее точно отражает способность человека принимать пищу и потреблять жидкости в настоящий момент времени.

Требуемый уровень помощи

Способность человека принимать пищу и употреблять жидкости будет выражаться как уровень I-V с последующим указанием степени помощи,

необходимой во время еды. Например, ребенок, который может безопасно питаться с некоторыми ограничениями по эффективности и нуждается в помощи при накладывании пищи в ложку или поддержании равновесия чашки, будет иметь Уровень II по EDACS: Нуждающийся в сопровождении (RA); ребенок с небезопасным глотанием, способный подносить пищу и напитки ко рту, будет иметь Уровень V по EDACS: Независимый (Ind).

Независимый (Н) указывает, что люди могут подносить пищу и напитки ко рту без посторонней помощи. Это не означает, что люди могут преобразовывать пищу до необходимой консистенции для безопасного и (или эффективного приема пищи и жидкости. Это также не означает, что люди могут самостоятельно сидеть.

Нуждающийся в сопровождении (НС) указывает на то, что человек нуждается в помощи для поднесения пищи или напитков ко рту либо от другого человека, либо с помощью адаптированного оборудования. Может понадобиться помощь в накладывании пищи в ложку, помещении пищи в руку или в направлении руки человека ко рту, в устойчивом удерживании чашки, обеспечении строгого наблюдения или предоставлении устных подсказок.

Полностью зависимый (ПЗ) указывает на то, что человек полностью зависит от другого человека при поднесении и доставке пищи и напитков в рот.

Описание различных уровней

Уровень I Ест и пьет безопасно и эффективно

Ест широкий спектр различных консистенций пищевых продуктов, которые соответствуют возрасту.

Может испытывать трудности при приеме в пищу некоторых очень твердых продуктов.

Перемещает пищу с одной стороны рта на другую; может сомкнуть губы во время жевания.

Пьет жидкие или густые напитки из нескольких типов чашек по глоткам, в том числе через соломинку.

Может кашлять или делать рвотные движения при употреблении очень сложных для приема в пищу консистенций.

Ест и пьет с той же скоростью, что и сверстники.

Удерживает большую часть пищи или жидкости во рту.

Счищает пищу с большинства поверхностей зубов и перемещает большинство продуктов по сторонам рта.

Различия между I и II: По сравнению с Уровнем I, люди на Уровне II будут иметь некоторые ограничения при приеме в пищу более сложных консистенций пищевых продуктов. Процесс приема пищи и жидкости займет больше времени для людей на Уровне II.

Уровень II Ест и пьет безопасно, но с некоторыми ограничениями эффективности

Ест ряд консистенций пищевых продуктов, соответствующих возрасту.

Испытывает трудности при приеме в пищу твердых, требующих усилий при жевании, смешанных и липких консистенций.

Медленно перемещает пищу с одной стороны рта на другую, используя язык.

Может жевать с открытым ртом.

Пьет жидкие или густые напитки из большинства типов чашек по глоткам; может пить через соломинку.

Кашляет или делает рвотные движения при приеме в пищу новых или вызывающих трудности консистенций или в случае усталости.

Иногда может кашлять при быстром потоке жидкости или попадании большого количества жидкости в рот

Может устать, если консистенции вызывают сложности, и на прием пищи уходит больше времени, чем у сверстников.

Теряет небольшое количество пищи или жидкости, особенно в случае потребления вызывающих сложности консистенций.

Небольшое количество продуктов накапливаются на поверхностях зубов, а также между щеками и деснами.

Различия между II и III: Люди на Уровне II употребляют большинство соответствующих возрасту консистенций пищевых продуктов и напитков с

небольшими изменениями. Людям на Уровне III потребуется изменение большего количества консистенций продуктов питания, чтобы уменьшить риск удушья.

Уровень III Ест и пьет с некоторыми ограничениями безопасности; могут быть ограничения эффективности

Ест пюре и перетертую пищу и может кусать и жевать мягкие консистенции продуктов питания.

Испытывает трудности при приеме в пищу крупных кусков, твердых и требующих усилий консистенций, которые могут привести к удушью и снижению эффективности.

Сложно перемещать еду из одной стороны полости рта в другую, держать пищу во рту, кусать и жевать безопасно

Характеристики приема пищи и жидкости варьируются и зависят от общих физических способностей, положения тела или оказываемой помощи.

Может пить из открытой чашки, но для контроля потока жидкости может потребоваться употребление жидкости из чашки с крышкой или носиком.

Может пить густые жидкости с применением меньших усилий, чем при потреблении жидкотекучих напитков, также может потребоваться перерыв между глотками.

Может принять решение об употреблении жидкости только в определенных ситуациях, например, в присутствии лица, осуществляющего уход, которому доверяет, или без отвлекающих факторов.

Для снижения риска удушья необходимы особые консистенции продуктов питания и расположение пищи во рту.

Может кашлять или задыхаться при быстром потоке жидкости или попадании большого количества жидкости в рот

Может уставать во время еды, если пища требует жевания, и прием пищи будет более продолжительным.

Вероятно выпадение пищи и жидкости, и пища будет скапливаться на поверхностях зубов, на небе и между щеками и деснами

Различия между III и IV: Люди на Уровне III могут жевать мягкие комочки. Люди на уровне IV требуют пристального внимания, уделяемого ряду различных факторов для безопасного проглатывания пищи и напитков из-за значительного риска аспирации и удушья.

Уровень IV Ест и пьет со значительными ограничениями безопасности

Ест мягкие пюре или хорошо перетертую пищу.

Испытывает трудности при приеме пищи, требующей жевания; при употреблении пищи в виде кусочков пищи может произойти удушье.

Временами бывает трудно координировать глотание и дыхание во время приема пищи и жидкости, о чем свидетельствуют признаки аспирации.

Трудно контролировать движение пищи и жидкости во рту, контролировать открывание и закрывание рта, а также контролировать глотание, кусание и жевание.

Может глотать куски целиком.

Возможно, пить густые жидкости легче, чем жидкотекущие напитки; густые жидкости, потребляемые медленно и в небольших количествах из открытой чашки, могут потребовать увеличения контроля во время питья.

Может принять решение не употреблять жидкости или пить только в определенных ситуациях, например, в присутствии лица, осуществляющего уход, которому доверяет.

Вероятно, требуются перерывы между глотками, чтобы сделать несколько глотков, прежде чем продолжить прием пищи или жидкости.

Необходимы особые консистенции пищевого продукта, жидкости, методы, квалифицированные лица, осуществляющие уход, положение тела и измененная окружающая среда, чтобы снизить риск аспирации и удушья и повысить эффективность.

Может уставать во время еды, а прием пищи, вероятно, будет более продолжительным.

Значительное выпадение пищи и жидкости изо рта.

Пища может застревать на поверхности зубов, на небе и между зубами и деснами.

Может быть рассмотрен вариант дополнительного питания через зонд.

Различия между IV и V: Люди на уровне IV могут глотать безопасно, только если пристальное внимание уделяется консистенции продуктов питания и жидкости, а также способу подачи еды или напитков. Лица на Уровне V не могут безопасно глотать, вследствие этого попадание пищи или напитков в рот может нанести вред.

Уровень V - Не может есть или пить безопасно – может рассматриваться вариант кормления через зонд для обеспечения надлежащего питания

Может употреблять очень маленькое количество вкусов или ароматов.

Способность потреблять очень маленькое количество вкусов или ароматов будет зависеть от положения тела, личных факторов и особенностей окружающей среды.

Не способен безопасно проглотить пищу или напитки из-за ограничений диапазона и координации движения при глотании и дыхании.

Вероятно, сложно контролировать открытие рта и движение языка.

Высокий риск аспирации и удушья.

Очевиден вред от аспирации

Может потребоваться аспирационная санация дыхательных путей или медикаментозное лечение, чтобы очистить дыхательные пути от выделений

Могут быть рассмотрены альтернативные способы обеспечения питания, такие как питание через зонд.

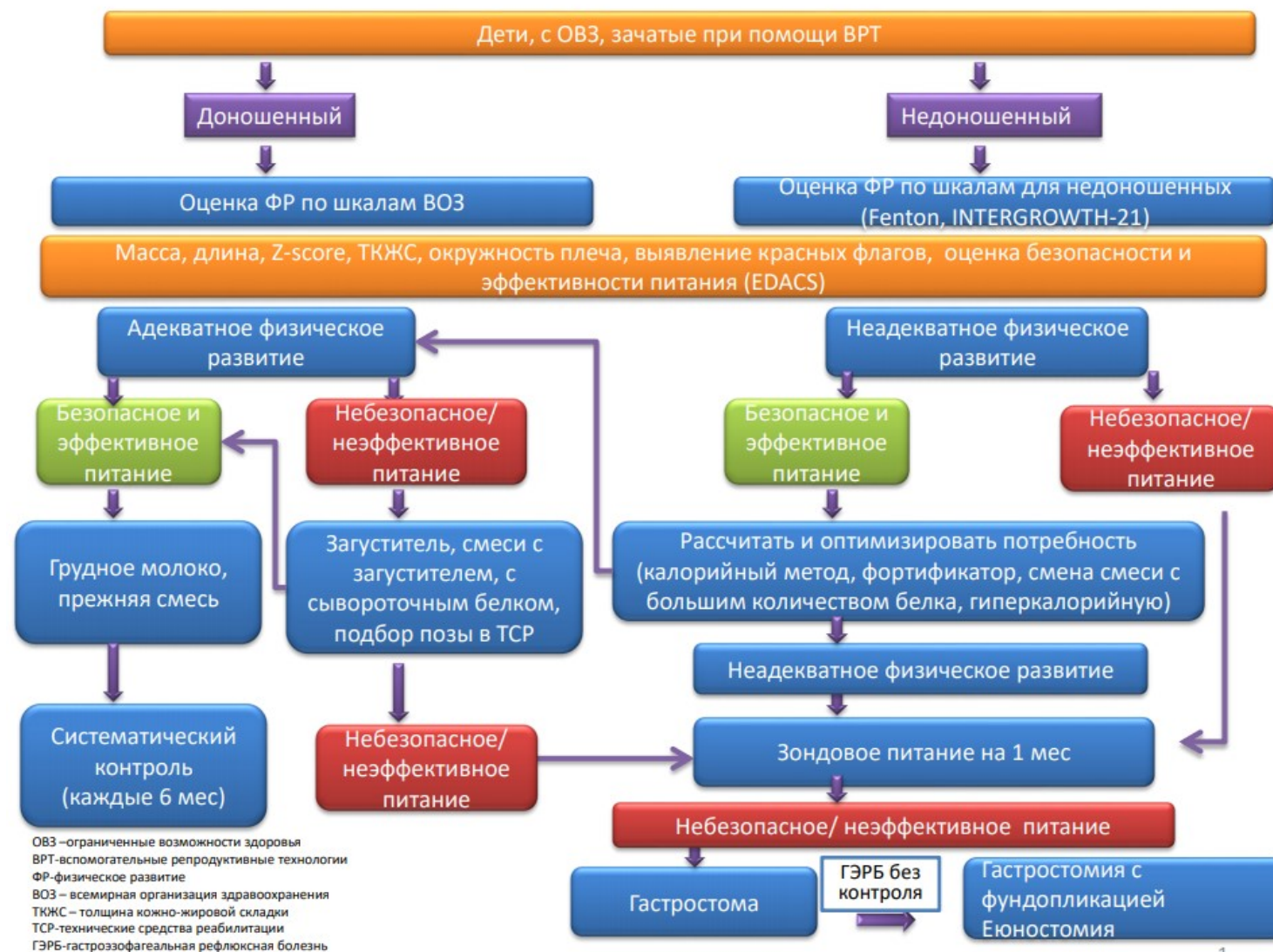


Рисунок 5.1 - Схема нутритивной поддержки детей с ограниченными возможностями, зачатыми при помощи вспомогательных репродуктивных технологий

Dialog

Программа
☒ ЭКО ☐ Криопереносы

Номер попытки ВРТ
☒ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 и более

Акушерский анамнез
 Внематочная беременность
☐ да ☒ нет
 Неразвивающаяся беременность
☐ да ☒ нет
 Самопроизвольные роды
☐ да ☒ нет
 Кесарево сечение
☐ да ☒ нет
 Выкидыш на раннем сроке
☐ да ☒ нет
 Поздний выкидыш
☐ да ☒ нет
 Аборт на раннем сроке
☐ да ☒ нет
 Преждевременные роды
☐ да ☒ нет
 Срочные роды
☐ да ☒ нет

Вредные условия труда
☐ да ☒ нет

Регулярные менструации без препаратов
☒ да ☐ нет

Нормальная продолжительность цикла
☒ да ☐ нет

Применялась гормональная контрацепция
☐ да ☒ нет

Есть нарушения цикла
☐ да ☒ нет

Гормональное лечение в наст. время
☐ да ☒ нет

Перенесенные или имеющиеся заболевания
 Аденомиоз
☐ да ☒ нет
 Гастрит
☐ да ☒ нет
 Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)
☐ да ☒ нет
 Аллергия
☐ да ☒ нет
 ДЖМ
☐ да ☒ нет
 Гипотиреоз
☐ да ☒ нет
 ВИЧ / гепатит В
☐ да ☒ нет
 Тромбофилия / варикоз
☐ да ☒ нет
 НЦД / ВСД
☐ да ☒ нет
 Гиперпролактинемия
☐ да ☒ нет
 Наружный генитальный эндометриоз
☐ да ☒ нет
 Другие хронические заболевания
☐ да ☒ нет

Наличие у ближайших родственников:
 Онкология
☐ да ☒ нет
 Сахарный диабет
☐ да ☒ нет
 Гипертония / ишемия / инсульт / тромбозы
☐ да ☒ нет

ИМТ
☐ недостаток ☐ избыток
☒ норма ☐ ожирение

Возраст
☒ до 26 лет ☐ 31 - 35 лет
☐ 26 - 28 лет ☐ 36 - 40 лет
☐ 29 - 30 лет ☐ более 40

Курение
☐ да ☒ нет

Хирургические вмешательства
 Выскабливание
☐ да ☒ нет
 Гистерорезектоскопия
☐ да ☒ нет
 Гистероскопия
☐ да ☒ нет
 Лапароскопия
☐ да ☒ нет
 Лапаротомия
☐ да ☒ нет
 Резекция в мочеполовой системе
☐ да ☒ нет

СТИМУЛЯЦИЯ (программа ЭКО)
 Препараты
☐ Пайпель биопсия ☐ Эстроген
☐ Гестагены ☐ КОК до протокола
☐ ЗГП ☒ нет
 Гистероскопия
☐ да ☒ нет
 Протокол
☒ длинный ☐ короткий
☐ естественный цикл
 Триггер
☒ диферелин ☐ овитрель
☐ прегнил ☐ ХГЧ
 Прогноз после стимуляции

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ (программа ЭКО)
 Количество зрелых ооцитов: 0
 Тип оплодотворения
☐ ЭКО ☐ ИКСИ ☒ ЭКО-ИКСИ
 Среда жидкость
☐ Cook ☐ CSSM ☒ другое
 Среда насл
☐ Cook ☐ Irvine ☒ другое
 Прогноз результата оплодотворения

ПЕРЕНОС
 Для программы ЭКО:
 Количество эмбрионов
☒ 1 ☐ 2
 Перенос на третий сутки
☒ да ☐ позже
 Качество эмбрионов
☒ высокое (> 388 / > 68 (3 сутки))
☐ 1 высокое, 1 низкое
☐ низкое
 Для программы Криопереносы:
 Среда заморозки
☐ Irvine ☐ Kitazato ☒ другое
 Перенос
☒ 5 сутки
☐ 6 сутки
 Среда разморозки
☐ Irvine ☐ Kitazato ☒ другое
 Срок хранения
☒ до 2 мес. ☐ от 12 мес. до 5 лет
☐ от 2 мес. до 1 года ☐ более 5 лет
 Качество эмбрионов
☒ высокое (> 388)
☐ 1 высокое, 1 низкое
☐ низкое
 Количество эмбрионов
☒ 1 ☐ 2
 Прогноз после переноса

Прогноз по анамнезу

Рисунок 6.1 - Экранная форма программы «Прогнозирование исходов и здоровья детей, зачатых при помощи вспомогательных репродуктивных технологий»