

На правах рукописи

ПЛАКСИНА
Анна Николаевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор

Зеленцова Вера Леонидовна

доктор медицинских наук, профессор

Захарова Светлана Юрьевна

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «20» июня 2011 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул.Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул.Ключевская, д.17, с авторефератом - на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «18» мая 2011 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время на государственном уровне, согласно «Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года», определен комплекс мер, направленных на рост численности населения, сохранение и укрепление репродуктивного здоровья граждан, а также на государственную поддержку лечения бесплодия, что обусловлено высокой частотой инфертильных браков в России, достигающей 20%. (Вауена Е., 2002; Адамян Л.В., 2007). В Свердловской области зарегистрировано около 300 тыс. бесплодных и бездетных супружеских пар. На современном этапе развития медицины решением проблемы бесплодия является использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Результаты многочисленных клинических исследований, посвященных оценке состояния здоровья детей, рожденных при помощи данных технологий, вызывают серьезную озабоченность врачей различных специальностей. Так, по мнению Cochrane Collaboration, 2004, среди этого контингента младенцев отмечено увеличение риска перинатальной смертности и преждевременных родов - в два раза, количества новорожденных с очень низкой массой тела - в четыре раза, числа госпитализированных в палаты интенсивной терапии и реанимации - в 1,35 раза. Однако мнения экспертов не всегда совпадают, причем выводы во многом носят противоречивый характер. Прежде всего, это обусловлено наличием большого количества факторов, оказывающих влияние на здоровье детей, применением различных методик ВРТ и медикаментозной коррекции, отсутствием единой регистрации родившихся младенцев, системы преемственности на этапах зачатия, ведения беременности, родоразрешения и наблюдения ребенка на амбулаторном этапе. Необходима разработка стандартов наблюдения, создание проспективных регистров с накоплением эмпирического материала, а также их систематизация.

В последние годы проводится поиск новых маркеров с целью оценки многофакторного влияния бесплодия на формирование здоровья детей, при этом отдельные механизмы требуют уточнения. Ряд исследователей, рассматривая бесплодие и невынашивание беременности с позиций единого патологического процесса нарушения функции деторождения, акцентируют внимание на генетических факторах предрасположенности к инфертильности (Журавлева Т.А., 2004; Павлов О.Г., 2006; Coulam С., 2004). Доказано, что семьи с синдромом потери плода (СПП) имеют высокую частоту (до 70%) генетических полиморфизмов системы гемостаза (Макацария А.Д., Баймурадова С.М., 2007), в то время как сведения о распространенности данных точковых мутаций у младенцев этих семей единичны.

Таким образом, требуется комплексный междисциплинарный подход к решению данных вопросов, что позволит оценить состояние здоровья младенцев, рожденных с помощью ВРТ, а также прогнозировать развитие патологии на основе разработанного единого регистра и системы динамического наблюдения. Все вышеизложенное и определило необходимость выполнения настоящей работы.

Цель исследования

Оценить показатели здоровья, качества жизни и определить прогноз развития мультифакторной патологии у младенцев, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Задачи исследования

1. Проанализировать состояние здоровья матерей с оценкой спектра причин нарушения репродуктивной функции, а также течения гестационного периода с выявлением наиболее значимых факторов риска.

2. Провести динамическое наблюдение за состоянием здоровья детей в течение 12 мес. жизни, определить показатели качества жизни, оценить группы здоровья и уровень нервно-психического развития.

3. Выявить распространенность полиморфизмов генов тромбофилии, эндотелиальной дисфункции и генов фолатного цикла у детей и родителей из семей, имеющих синдром потери плода.

4. Разработать способ прогнозирования мультифакторной патологии у детей из семей с синдромом потери плода.

5. Предложить схему наблюдения за детьми, рожденными с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, на основе созданной автоматизированной информационно-аналитической системы.

Научная новизна

В результате выполненного исследования нами впервые установлено, что низкий срок гестации и низкая масса тела детей, рожденных при помощи ВРТ, связаны с вторичным бесплодием и возрастом женщин старше 30 лет. Проведённое динамическое наблюдение за данной категорией младенцев выявило высокую частоту соматических и неврологических отклонений здоровья, сохраняющихся на протяжении первого года жизни, преимущественно среди детей, рожденных в преждевременном сроке гестации. Используя международный опросник QUALIN, нами продемонстрировано, что показатели качества жизни детей, рожденных при помощи ВРТ, выше, в отличие от младенцев, зачатых спонтанно. Доказано достоверное преобладание частоты генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, нарушениями фолатного цикла и эндотелиальной дисфункции в семьях, имеющих синдром потери плода, и их детей, рожденных при использовании ВРТ. Разработана программа для ЭВМ и способ прогнозирования, позволяющие своевременно верифицировать группы риска по развитию мультифакторной патологии. Создан регистр и схема динамического наблюдения за детьми, родившимися в результате применения репродуктивных технологий, способствующих соблюдению принципов этапности, преемственности и обеспечивающих повышение качества оказания медицинской помощи.

Практическая значимость

Определены неблагоприятные факторы анамнеза матери, позволяющие снизить процент наступления многоплодных беременностей и профилактировать рождение недоношенных детей при использовании ВРТ. Ведение регистра, внедрение стандарта динамического наблюдения, расчет степени риска развития мультифакторной патологии, согласно разработанному решающему правилу, дают возможность врачу-педиатру проводить диагностические и лечебные мероприятия в рекомендуемые декретируемые сроки с целью профилактики и снижения заболеваемости, инвалидности, предупреждения развития тромботических и нетромботических проявлений у данной категории младенцев в последующие периоды жизни.

Положения, выносимые на защиту

1. Совокупность отягощающих факторов анамнеза матери и течения настоящей беременности являются основой формирования отклонений в здоровье детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Низкий срок гестации и низкая масса тела детей при рождении сопряжены с наличием бесплодия вторичной этиологии и возрастом женщин старше 30 лет.

2. Выявленные патологические состояния здоровья детей, рождённых с помощью ВРТ, обусловлены наличием многоплодной беременности и рождением детей в преждевременном сроке гестации. Недоношенные дети имеют более стойкие неврологические нарушения с риском формирования детского церебрального паралича, в отличие от недоношенных, рожденных от спонтанной беременности.

3. Дети, рожденные при помощи репродуктивных методик, в семьях, имеющих синдром потери плода, достоверно чаще наследуют неблагоприятные генетические полиморфизмы, представленные сочетанием тромботических и нетромботических ген-генных взаимодействий, что

позволяет их относить к группе риска по развитию мультифакторной патологии.

4. Способ прогнозирования и схема динамического наблюдения за детьми, рожденными с помощью ВРТ, обеспечивают своевременную диагностику, тактику лечения и профилактику заболеваний у данной категории младенцев.

Апробация работы

Материалы работы доложены и обсуждены на Всероссийских конгрессах специалистов перинатальной медицины (Москва, 2009, 2010 гг.), Пятом конгрессе Всемирной ассоциации репродуктивной медицины – WARM 2010 (Москва, 2010 г.), Ежегодной конференции Российской ассоциации репродуктологов человека (Нижний Новгород, 2010 г.), итоговой юбилейной научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава и ФГУ «Уральский НИИ ОММ» Минздравсоцразвития РФ «Современные возможности перинатологии и педиатрии» (Екатеринбург, 2010 г.), Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии в сердечно-сосудистой хирургии (Москва, 2011 г.), XV конгрессе педиатров «Актуальные вопросы в педиатрии» (Москва, 2011г.), Международной конференции «От эмбриона к человеку» (Екатеринбург, 2011 г.), на областных научно-практических конференциях анестезиологов-реаниматологов, гематологов, неонатологов и педиатров (Екатеринбург 2010, 2011 гг.)

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 3 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Регистр, способ прогнозирования развития мультифакторной патологии внедрены в практику репродуктивных (ЗАО «Центр семейной медицины») и перинатальных центров, отделений второго этапа выхаживания лечебных учреждений (Городской перинатальный центр ГДБ

№10, Областной перинатальный центр ОДКБ №1), детских больниц г.Екатеринбурга (ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум»). Результаты исследования включены в цикл лекций для неонатологов, педиатров, акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, неврологов, генетиков, гематологов на профильных кафедрах ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, содержит 23 таблицы, 22 рисунка. Состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и 1 приложения. Библиография включает 239 литературных источника, из них 74 отечественных и 165 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование состояло из трех этапов. На первом этапе было проведено нерандомизированное проспективное когортное наблюдательное исследование с формированием простой выборки генератором случайных чисел. В основную группу были отобраны 240 женщин и мужчин в возрасте от 24 до 35 лет, обратившихся за проведением ВРТ в течение 2008-2009 гг. (за исключением процедуры инсеминации, донорства спермы или ооцитов) и предоставившие информацию об исходах настоящей беременности после родоразрешения. Для анализа использовались выписки из родильных домов 268 новорожденных детей. Были выделены следующие группы сравнения: первичное бесплодие и вторичное бесплодие; возраст женщин от 25 до 29 лет и от 30 лет до 35 лет. В данном исследовании были оценены такие исходы беременностей как процент многоплодия, преждевременных родов, перевода новорожденных в ЛПУ и частота ВПР у младенцев. Именно эти признаки, по данным мировой литературы, адекватно

отражают эффективность применения репродуктивных методик и напрямую оказывают влияние на состояние здоровья детей, зачатых *in vitro*.

На втором этапе было запланировано нерандомизированное проспективное наблюдательное исследование, при котором генератором случайных чисел вновь была сформирована выборка из 50 семейных пар, пришедших с 65 детьми на катанестический прием после родоразрешения. Критерием включения в данное исследование явились дети, зачатые при помощи ВРТ, рожденные от одноплодной и двуплодной беременностей. Критерием исключения послужили дети с множественными ВПР, наследственными хромосомными и генетическими заболеваниями, с подтвержденной внутриутробной инфекцией, младенцы, рожденные в результате беременности тремя и более плодами, а также изолированное бесплодие по мужскому фактору. Контрольная группа детей была подобрана согласно критериям, рекомендованным мета-анализами, парно-сопряженным методом одновременно с основной группой, в амбулаторной сети детских поликлиник г.Екатеринбурга, в количестве 65 человек, сопоставимая с основной, по следующим параметрам: возраст, соматическая патология и паритет матери, социальное положение и целостность семьи, плодность, тип плацентации, способ родоразрешения, гестационный возраст, антропометрические данные и пол ребенка. Оценка состояния здоровья детей основной и контрольной групп проводилась на базе «Клиники семейной медицины» УГМА в 1, 3, 6 и 12 мес. жизни с проведением соответствующих лабораторных и инструментальных исследований, изучением качества жизни по разработанному опроснику QUALIN (Qualite de vie du Nourisson, S. Manificat, A. Dazord, France, 1997). К году жизни было оценено их НПП с помощью скринирующей количественно-качественной методики Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой (1981).

Третьим этапом явилось наблюдательное исследование распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, нарушениями фоллатного цикла и эндотелиальной дисфункции в 41 семье, имеющей СПП, и их 56 детей,

рожденных при помощи ВРТ. Контрольную группу составили 41 семейная пара, зачавшая беременность естественным путем, и рожденные ими дети ($n=56$). Генетические полиморфизмы определялись методом ПЦР в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из буккального эпителия. Выделение ДНК из буккального эпителия проводилась с помощью комплекта реагентов «Проба-РАПИД-ГЕНЕТИКА» (ООО «НПО ДНК-Технология»), амплификация ДНК - на детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология»). Диагностировались следующие полиморфизмы: FGB: -455 G>A, F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A (Arg506Gln), ITGA2: 807 C>T (Phe224 Phe), ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro), SERPINE1 (PAI-1): -675 5G>4G, MTHFR: 677 C>T (Ala222Val), eNOS - C298T. Общее количество выполненных исследований – 1552.

При проведении работы использовалась автоматизированная информационно-аналитическая система мониторинга, созданная автором на базе программы для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2010612465 от 08.04.2010).

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA) версия 14.0. Различия считались значимыми при достижении уровня $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке состояния здоровья матерей, особенностей течения ante- и интранатального периодов, а также исходов беременностей, наступивших при помощи ВРТ, нами было отмечено, что женщины, обратившиеся в центры ВРТ, достоверно чаще имели отягощенный анамнез по наличию фактора невынашивания: неразвивающаяся беременность (20,3% против 0,4%, $p = 0,001$) и выкидыши на ранних (18,6% против 0,8%, $p = 0,001$) и поздних сроках (10% против 0,8%, $p = 0,001$); внематочных беременностей (12% против 4%, $p = 0,03$). Количество медицинских аборт в обеих исследуемых группах статистически не отличалось (15,3% в основной и 13% в контрольной группах).

В соматическом статусе женщин, зачавших беременность при использовании ВРТ, в два раза чаще определены эндокринологические заболевания: патология щитовидной железы, гиперандрогения различной этиологии, метаболический синдром (19,6% против 9%, $p = 0,005$). В основной группе женщин отмечено преобладание артериальной гипертензии по сравнению с женщинами группы контроля (17,5% по сравнению с 11% соответственно, $p = 0,05$).

Течение настоящей беременности в основной группе, в отличие от контрольной, достоверно чаще сопровождалось ХФПН (51% против 23%, $p = 0,003$), гестозом легкой степени тяжести (56% против 34%, $p = 0,002$) и угрозой прерывания (48% против 9%, $p = 0,001$), что было обусловлено преобладанием многоплодных беременностей, зачатых при помощи ВРТ (11,1% против 2,1%, $p = 0,006$). При анализе интранатального периода, необходимо отметить, что женщины планово родоразрешались в преждевременном сроке, по показаниям со стороны матери, путем операции кесарева сечения (82% против 29%, $p = 0,001$). Достоверных различий по наличию тяжелых форм гестоза (3% в основной и 6% в контрольной, $p = 0,8$) и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (11% в основной и 10% в контрольной, $p = 0,9$) не достигнуто.

Учитывая тот факт, что основными показателями, влияющими на перинатальную смертность, являются срок гестации и масса тела ребенка, при сопоставлении основной и контрольной групп выявлено, что дети, рожденные при помощи ВРТ, достоверно значимо имеют меньший срок гестации (37,5 нед. (LQ-UQ 37-38) против 38,7 нед. (LQ-UQ 38,2-39,2)) и антропометрические данные (2745 г (LQ-UQ 2500-2980) против 3326 г (LQ-UQ 3078-3486)), рождаются с СЗВРП (20% против 11%, $p = 0,004$) и подлежат переводу на второй этап выхаживания в ЛПУ (32,1 против 20,1%, $p = 0,05$). Достоверных различий в показателях частоты ВПР у детей нами не получено (5,6% против 3,4%, $p = 0,28$).

Для сопоставления результатов и установления достоверных взаимосвязей между сроком гестации, массой тела детей и этиологической причиной бесплодия различных возрастных категорий семейных пар, по данным табл. 1, была выявлена взаимосвязь ($p = 0,01$) этиологии бесплодия (первичное/вторичное) и массы тела ребенка, а также статистически значимое взаимодействие ($p=0,03$) между переменными этиологии бесплодия и возрастом женщин (менее либо более 30 лет).

Таблица 1

Срок гестации и масса тела детей в зависимости от возраста матери и этиологической структуры бесплодия, $M \pm \sigma$

Признак	Первичное бесплодие, n= 126		Вторичное бесплодие, n = 108	
	Возраст от 24 до 29 лет, (n=69)	Возраст от 30 до 35 лет, (n=57)	Возраст от 24 до 29 лет, (n=38)	Возраст от 30 до 35 лет, (n=70)
Срок гестации детей, нед.	$37 \pm 0,39$ *,†	$36 \pm 0,38$ †,‡	$38 \pm 0,38$ *,§	$35 \pm 0,48$ ‡,§
Масса тела детей, г	2667 ± 714 *·†	2491 ± 127 †,§	3030 ± 81 *,§	2295 ± 78 ‡,§

Примечание: при вычислении критерия Крускала-Уоллиса $H = 4,59$, $p < 0,01$, имеется значительное расхождение средних рангов; * - различия достоверны в зависимости от этиологии бесплодия, $r = - 0,5$; †- различия достоверны в зависимости от возрастной группы, $r = - 0,4$; ‡ - различия достоверны в зависимости от этиологии бесплодия, $r = -0,6$; § - различия достоверны в зависимости от возрастной группы, $r=-0,5$.

При подразделении женщин на подгруппы, в зависимости от гестационного возраста и массы тела детей, нами найдены высоко достоверные, средней силы отрицательные корреляционные связи между этиологией бесплодия и гестационным возрастом детей ($r = - 0,5$, $p < 0,001$), а также средние по силе корреляционные связи между возрастом женщин и сроком гестации ($r = - 0,4$). Наряду с этим статистически значимая ($p < 0,01$) отрицательная корреляционная связь ($r = - 0,6$) выявлена между вторичной этиологией бесплодия и массой тела детей при рождении. Кроме того, при вторичном бесплодии дети чаще рождаются с меньшей массой тела (2295 ± 78 г) у женщин старшей возрастной группы ($r = - 0,5$).

Анализируя исходы беременностей, представленные в табл. 2, мы выделили следующие факторы риска, оказывающие достоверно неблагоприятное воздействие на перинатальные исходы: возраст женщин

старше 30 лет (в 1,2 раза чаще рождение детей с малым гестационным сроком и массой тела; в 2,1 раза чаще наступление многоплодных беременностей), вторичное бесплодие (частота многоплодных беременностей в 4,2 раза больше; минимальный срок гестации и масса тела, относительно других сравниваемых групп, у женщин старшего репродуктивного возраста).

Таблица 2

Плодность и доношенность беременности в зависимости от характера бесплодия и возраста женщин

Признак	Плодность		Относительный риск, RR	Доношенность		Относительный риск, RR
	Одноплодная беременность	Многоплодная беременность		Доношенные дети	Недоношенные дети	
Первичное бесплодие n = 126	120 (95%)	6 (5%)*	1	74 (57%)	57 (41%)	1
Вторичное бесплодие n = 108	86 (80%)	22 (20%)*	4,2*	57 (43%)	82 (59%)	1
Возраст от 24 до 29 лет n = 107	95 (89%)	12 (11%)**	1	51 (40%)	61 (43%)†	1
Возраст от 30 до 35 лет n = 127	109 (86%)	18 (14%)**	2,1**	78 (60%)	80 (57%)†	1,2†

Примечание: * - различия достоверны между группой первичного и вторичного бесплодия; ** - различия достоверны между возрастными группами; † - различия достоверны между возрастными группами

Состояние здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, было оценено по данным нерандомизированного проспективного обсервационного исследования по типу «случай-контроль» с использованием парно-сопряженного метода, во избежание влияния конфаундеров на оцениваемые исходы, по десяти параметрам. Отсутствие достоверных различий исследуемых групп позволило адекватно трактовать потенциальные данные о состоянии здоровья младенцев. Дети были сопоставлены по сроку гестации, исходя изначально из данных гестации основной группы. Так, в 49,2% случаев новорожденные имели доношенный срок гестации, тогда как недоношенность составила 50,8%, что имеет статистически недостоверные различия ($p = 0,9$) между исследуемыми группами. Каждый второй

недоношенный ребенок (51,5%) родился в 37-35 недель, срок гестации 34-31 недели был характерен для 45,5% новорожденных. Дети, рожденные в гестационном сроке 30 недель, составили 3%. В исследовании младенцев с ЭНМТ при рождении не было.

При анализе клинической картины новорожденных в первые сутки раннего неонатального периода значимого различия между сравниваемыми группами выявлено не было. Однако, к третьим суткам жизни каждый второй ребенок (50,8%), рожденный при помощи ВРТ, находился в ОРИТН, в то время как дети, зачатые при спонтанной беременности, только в 18,5% требовали проведения интенсивной терапии. Характеристики детей основной и контрольной групп, на этапе родильного дома и второго этапа выхаживания, достоверно отличались по всем сравниваемым параметрам, табл. 3, однако выявляемые патологические состояния были характерны исключительно для группы преждевременно родившихся младенцев (98,5%). При анализе неонатального периода у доношенных детей исследуемых групп значимых различий в нахождении ребенка на этапах родильного дома и отделений ЛПУ выявлено не было ($p = 0,9$).

Таблица 3

Нахождение ребенка на этапе родильного дома и отделений ЛПУ

Признак	Основная группа, n = 65	Контрольная группа, n = 65	p
Оценка по Апгар на первой минуте жизни, $M \pm \sigma$	5,9 \pm 0,18	6,6 \pm 0,1	0,002 [#]
Нахождение ребенка в палате на 3-е сутки жизни:			
- Мать и дитя	32 (49,2%)	53 (81,5%)	<0,001 [#]
- ОРИТН	33 (50,8%)	12 (18,5%)	<0,001 [#]
Перевод ребенка в ЛПУ	29 (44,6%)	18 (28%)	0,025 [#]
Отсроченная вакцинация ребенка	33 (50,8%)	18 (27,7%)	0,001 [#]
Назначение антибактериальной терапии в ЛПУ	28 (43,1%)	18 (27,7%)	0,037 [#]
Назначение инфузионной терапии в ЛПУ	27 (43,1%)	12 (18,5%)	<0,001 [#]
Назначение парентерального питания в ЛПУ	20 (31,3%)	8 (12,3%)	0,012 [#]
Назначение препаратов крови в ЛПУ	11 (17,2%)	1 (1,5%)	0,01 [#]

Примечание: #- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

Динамическое наблюдение 130 пациентов основной и контрольной групп выявило структуру и частоту достоверно значимой соматической и неврологической патологии представленных на рис. 1, 2.

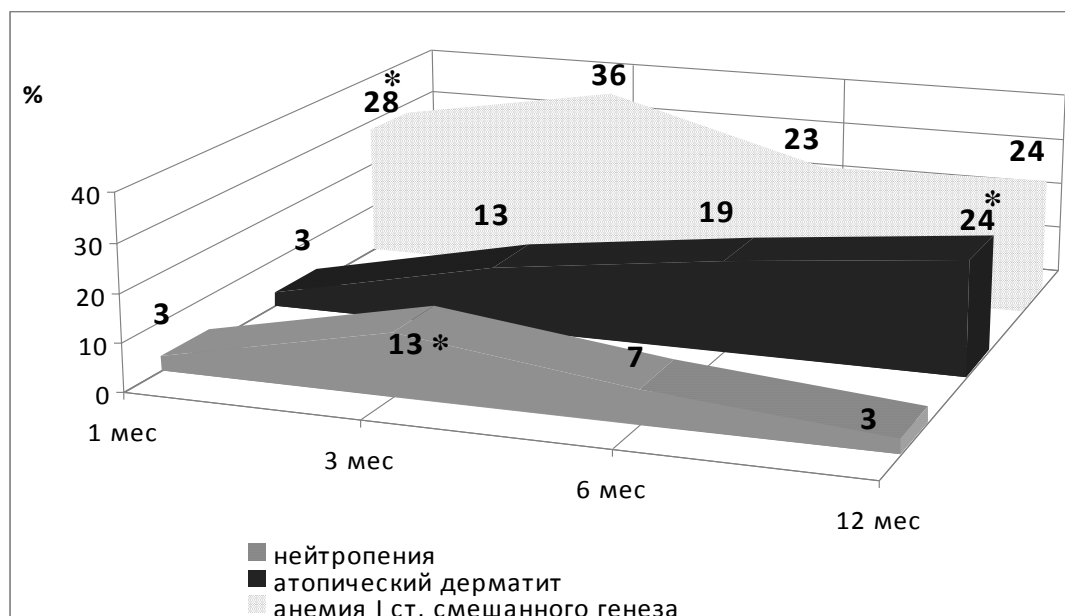


Рис. 1. Структура соматической патологии у детей исследуемых групп, выявляемая в течение первого года жизни

Примечание: *- $p < 0,05$, различия достоверны в данный месяц жизни, при сравнении с контрольной группой

В группе детей, рожденных при помощи ВРТ, по данным рис.1, отмечаются достоверные различия по наличию анемии в возрасте 1 мес. жизни, за счет превалирования ранней формы в группе недоношенных новорожденных. На протяжении всего первого года жизни в основной группе диагностируется абсолютная нейтропения, которая достоверно чаще отмечается в возрасте 3 мес., по сравнению с контрольной группой, вследствие чего дети имеют медицинский отвод от вакцинации (уровень нейтрофилов менее 1000 в мкл). Проявления атопического дерматита в исследуемых группах параллельно нарастало к девяти месяцам жизни, однако, к возрасту одного года процент детей, имеющих клинику атопии, был достоверно выше у младенцев, рождённых при использовании ВРТ.

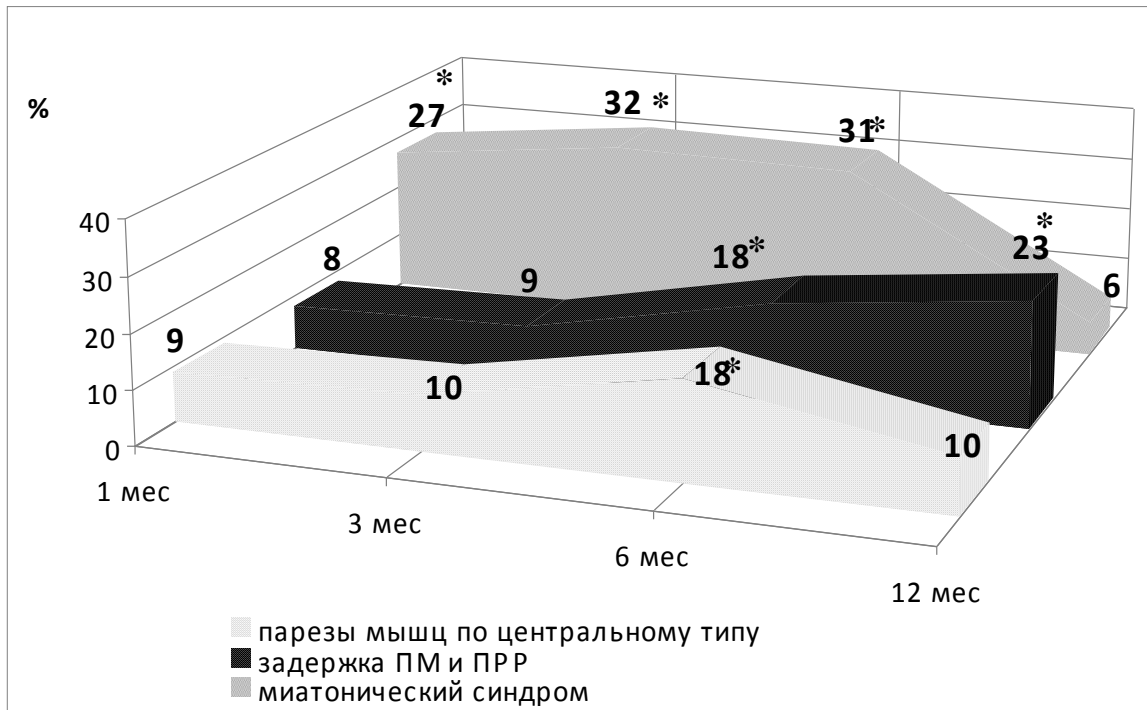


Рис. 2. Структура неврологической патологии у детей исследуемых групп, выявляемая в течение первого года жизни

Примечание: *- $p < 0,05$, различия достоверны в данный месяц жизни, при сравнении с контрольной группой

Для детей, зачатых при использовании ВРТ, что отражено на рис. 2, характерен миатонический синдром, достоверно преобладающий в первом полугодии жизни, но нивелирующийся у обеих исследуемых групп к возрасту одного года. К шести месяцам жизни каждый пятый недоношенный ребенок основной группы, угрожаем по развитию синдрома детского церебрального паралича (ДЦП). Данная угроза к году жизни сохраняется в основной группе у каждого десятого ребенка и реализуется в синдром ДЦП только в 5% случаев, за счет недоношенных детей. Анализируя динамику задержки статико-моторного и психопредречевого развития с 6-ти мес. отмечается увеличение процента детей основной группы, с преобладанием отставания к году жизни у каждого четвертого недоношенного ребенка, при отсутствии таковых в группе доношенных младенцев.

**Оценка соматического и неврологического здоровья детей
исследуемых групп к 12-ти месяцам жизни**

Признак	Основная группа, n = 62	Контрольная группа, n = 65	p
Группа здоровья: Доношенные дети			
- I	4 (13%)	6 (19%)	0,08
- II	26 (82%)	25 (78%)	0,27
- III	2 (6%)	1 (3%)	0,5
- IV	0	0	-
V	0	0	-
Недоношенные дети			
- I	0	3 (9%)	0,015*
- II	20 (67%)	27 (82%)	<0,001*
- III	6 (20%)	2 (6%)	0,001*
- IV	0	0	-
- V	4 (13%)	1 (3%)	0,009*
Инвалидность	4 (7%)	1 (1,5%)	0,147
ДЦП	3 (5%)	0	0,959

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп

При оценке групп здоровья и уровня статико-моторного, психопредречевого развития к первому году жизни (табл. 4) среди доношенных младенцев статистически значимых различий выявлено не было: более трех четвертей детей составляли II группу здоровья (82% в основной и 78% в контрольной группах). Возрастная норма НПР была диагностирована только у трети младенцев основной группы, исключительно в группе доношенных (34%), в то время как, дети, зачатые естественным путем, в 57% не имели отставания в НПР ($p < 0,001$). Анализируя младенцев, рожденных в преждевременном сроке гестации, наблюдались достоверные отличия практически по всем группам здоровья (кроме IV). Основная часть недоношенных детей как основной, так и контрольной когорт была отнесена ко II группе здоровья, при этом наблюдалось статистически значимое преобладание детей, зачатых спонтанно (67% в основной, по сравнению с 82% контрольной группы, $p < 0,001$). Практически половина детей (48% против 29%, $p < 0,001$), рожденных при помощи ВРТ, была расценена как безусловная группа риска НПР, прежде всего за счет детей с низким сроком гестации при рождении. Каждый пятый недоношенный младенец (20%

против 6%, $p = 0,001$), основной группы, имеющий хроническую патологию в стадии компенсации, составлял III группу здоровья. Дети V группы здоровья (7%, против 1,5%, $p = 0,147$) имели тяжелую задержку НПР, за счет органического поражения ЦНС.

Используя международный опросник QUALIN, нами выявлено высокое качество жизни детей как основной, так и контрольной групп. Однако дети, рожденные в семьях с бесплодием, по мнению родителей и врачей-педиатров, имеют более высокий общий балл (4,4 против 4,0, $p < 0,001$). Это достигается за счет такого аспекта жизнедеятельности, как «поведение и общение» (4,7 против 4,1; $p < 0,001$). В то же время такой критерий как «способность оставаться одному» достоверно ниже в основной группе детей (3,3 против 3,5, $p = 0,01$), что обусловлено, скорее всего, гиперопекой родителей.

При проведении обсервационного исследования для установления распространенности генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, нарушениями фолатного цикла и эндотелиальной дисфункции в семьях, имеющих СПП, нами было выявлено следующее: большинство семейных пар, зачавших детей естественным путем, имели от одного до двух (49% и 41% соответственно) генетических полиморфизмов, в то время как бесплодные пары с СПП - от трех до четырех точковых мутаций (36% и 39% соответственно), что статистически достоверно. Родители детей контрольной группы не имели одновременного носительства четырех и пяти генов, в отличие от бесплодных пар, обладающих в 15% случаев пятью точечными мутациями ($p = 0,001$).

При анализе носительства генетических полиморфизмов у детей, рожденных в данных семьях, выявлены достоверные различия в распределении количества генов практически во всех вариантах. Дети основной группы в 100% являлись носителями точковых мутаций. Большинство детей контрольной группы (44%) имели сочетание двух полиморфизмов генов, тем временем, в основной группе преобладал процент

детей (46%), имеющих комбинацию из трех точковых мутаций ($p < 0,001$). Одновременное наличие четырех генов имели 16% детей основной группы, тогда как дети группы контроля не имели их вовсе ($p = 0,02$). У каждого десятого ребенка (11%), зачатого при помощи ВРТ, обнаруживалось сочетание пяти генетических полиморфизмов при отсутствии оных в группе контроля ($p = 0,005$).

Частота генетических полиморфизмов была достоверно выше у детей основной группы по следующим генам: фибриноген FGB ($p = 0,001$), ингибитор активатора плазминогена - 1 PAI-1, ($p = 0,027$), метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR 677 ($p < 0,001$), эндотелиальная NO-синтетаза e-NOS ($p = 0,0001$) и тромбоцитарный рецептор к коллагену ITGA2 ($p = 0,02$).

В соответствии с методическими рекомендациями лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д.О.Отта СЗО РАМН был рассчитан риск развития мультифакторной патологии у исследуемых групп детей, как следует из рис. 3.

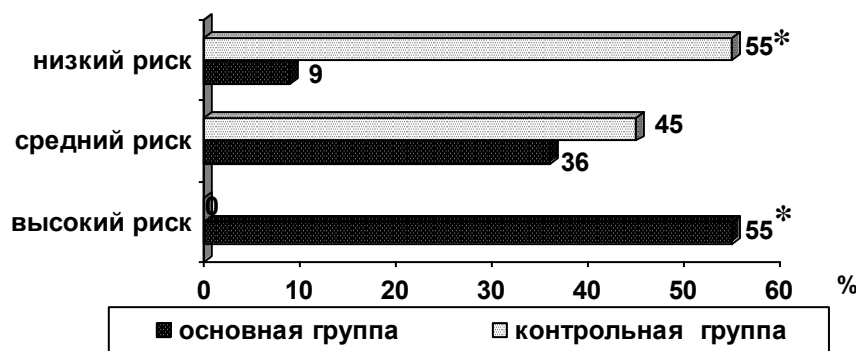


Рис. 3. Распределение носительства генетических полиморфизмов у исследуемых групп детей

Примечание: * - различия достоверны между исследуемыми группами

Больше половины детей (55%), зачатых естественным путем, относятся к группе низкого риска по развитию мультифакторных заболеваний. В то время как равное количество младенцев (55%), зачатых при помощи ВРТ, в семьях с СПП, имеют высокую предрасположенность к формированию мультифакторных заболеваний ($p < 0,001$). Всего лишь 9% детей основной

группы являются носителями генетических полиморфизмов низкого риска развития тромбофилии, нарушений фолатного цикла и эндотелиальной дисфункции ($p < 0,001$). Достоверных различий в группах среднего риска среди всех исследуемых детей выявлено не было (36% в основной и 45% в контрольной группах, $p = 0,3$).

На основании балльной оценки развития мультифакторной патологии были выявлены клиничко-анамнестические факторы течения и исходы неонатального периода у младенцев группы высокого риска, имеющих 4 балла и более. У данной группы детей шансы развития дизадаптационных состояний были диагностированы и реализованы как в антенатальном периоде (осложненное течение беременности, развитие гестоза и ХФПН, неоднократной угрозы прерывания и оперативного родоразрешения), так и в оценке состояния здоровья новорожденных. На этапе раннего неонатального периода шанс наличия в анамнезе низкой оценки по шкале Апгар (менее 6 баллов) у детей группы высокого риска составлял $OR = 7,9$ (95% ДИ 2,6-24). Младенцы группы высокого риска чаще были переведены на 2-ой этап выхаживания ($OR = 5,6$; 95% ДИ 2,3-14,2), находились в ОРИТН ($OR = 7,9$; 95% ДИ 3,1-20,5), с последующим назначением антибактериальной ($OR = 4,8$; 95% ДИ 1,9 -11,9) и инфузионной терапии ($OR = 6,8$; 95% ДИ 2,7-17), парентерального питания ($OR = 4,9$; 95% ДИ 1,9-12,6), трансфузии препаратов крови ($OR = 11,3$; 95% ДИ 2,7-47,6), а также имели противопоказания для проведения вакциноцинопрофилактики ($OR = 9,5$; 95% ДИ 3,67-25,4).

С целью определения риска развития мультифакторной патологии мы применили дискриминантный и кластерный анализ 102 признаков, при этом объекты разделились на два класса: 1-ый класс составили дети с низким и средним риском развития мультифакторной патологии (от 0 до 3,99 баллов) и 2-ой класс - дети, относящиеся к группе высокого риска (4 балла и более). Используя 13 значимых признаков, а именно: клиничко-анамнестических факторов (анемия у матери во время беременности; угроза прерывания

настоящей беременности; ХФПН; гестоз; родозразрешение путем операции кесарева сечения) и особенностей течения раннего неонатального периода (нахождение в ОРИТН; перевод в ЛПУ; парентеральное питание, антибактериальная, инфузионная терапия, трансфузии препаратов крови, отсроченность вакцинации), введенных в единый регистр, на основании разработанного решающего правила с валидностью 96,6%, возможно уже в ранний неонатальный период прогнозировать предрасположенность к развитию мультифакторных заболеваний и определить показания для молекулярно-генетического и гемостазиологического исследований.

Благодаря комплексному подходу, учитывая достоверно значимые анамнестические и клинические признаки оценки состояния здоровья детей, выявленные на первом году жизни, нами была разработана схема динамического наблюдения, базирующаяся на созданном информационно-аналитическом регистре, использующая междисциплинарный принцип функционирования. Врач-педиатр является координатором данного процесса, учитывая приоритетную патологию детей, рожденных при помощи ВРТ, вовлекает в процесс диагностики и лечения врача-невролога, гематолога и иммунолога на критических этапах развития ребенка. Системная модель мониторинга поэтапно кумулирует информацию о бесплодной семейной паре, начиная с этапа планирования и ведения беременности, родоразрешения, нахождения ребенка на этапах ЛПУ и в амбулаторно-поликлинической службе, что дает возможность своевременно прогнозировать, диагностировать, лечить и профилактировать заболеваемость у данной категории детей, а также проводить проспективное накопление материала и его систематизацию. Для органа управления здравоохранением итогом функционирования разработанной модели является возможность оценки себестоимости, анализ реализации и эффективности выделяемых квот из федерального и областного бюджетов.

Таким образом, на основании комплексного подхода и разработанного нами единого регистра выявлены отягощающие факторы анамнеза матери,

оказавшие неблагоприятное воздействие на формирование здоровья детей, рожденных при помощи ВРТ, доминирующие перманентные патологические состояния со стороны органов и систем у младенцев на протяжении 12 мес. жизни, а также определены группы высокого риска реализации предрасположенности к мультифакторным заболеваниям в семьях, имеющих синдром потери плода.

ВЫВОДЫ

1. Отклонения в состоянии здоровья детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных методик, обусловлены отягощающими факторами анамнеза матерей (выкидыши на ранних и поздних сроках беременности – 28,6%, неразвивающаяся беременность - 20,3%), и патологическим течением настоящей беременности (гестоз легкой степени тяжести - 55,5%, угроза прерывания беременности – 48,3%, многоплодие - 11,1%). При вторичном бесплодии и возрасте женщин старше 30 лет повышается риск рождения детей с наименьшим сроком гестации ($35 \pm 0,48$ нед.) и более низкой массой тела при рождении (2295 ± 78 г).

2. Патологические проявления со стороны функциональных органов и систем диагностируются достоверно чаще у детей, рожденных при помощи ВРТ, в преждевременном сроке гестации, что требует проведения интенсивной терапии и реанимации в неонатальном периоде (50,8% против 18,5%, $p < 0,001$). У недоношенных младенцев на первом году жизни, доминируют неврологические расстройства, проявляющиеся у 50% синдромом двигательных нарушений и у каждого четвертого ребенка задержкой статико-моторного и психопредречевого развития. Основным методом профилактики данных состояний является снижение частоты наступления многоплодной беременности.

3. В семьях, имеющих синдром потери плода, каждый второй ребенок, рожденный при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, относится к группе высокого риска по реализации мультифакторных заболеваний, обусловленных носительством генетических

полиморфизмов генов тромбофилии (100%), эндотелиальной дисфункции (73%) и фолатного цикла (43%).

4. Разработанный регистр и способ прогнозирования риска развития мультифакторной патологии позволяют с валидностью 96,6 % проводить своевременную диагностику, определять тактику лечения и профилактику заболеваний у данной категории младенцев.

5. Дети, рожденные при помощи репродуктивных методик, нуждаются в динамическом наблюдении в течение первого года жизни, основанном на принципах раннего вмешательства, с вовлечением междисциплинарной команды специалистов: врача-педиатра, детского невролога, врача-гематолога и врача-иммунолога.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении клинических особенностей здоровья детей, рожденных при использовании репродуктивных методик, врач-педиатр, детский невролог, врач-гематолог и врач-иммунолог в течение первого года жизни, используя междисциплинарный подход, своевременно должны проводить диагностику и лечение, осуществлять динамическое наблюдение за этой группой младенцев в рекомендуемые декретируемые сроки.

2. С целью диагностики неблагоприятных аллельных вариантов генетических полиморфизмов, на основании клинико-анамнестических факторов течения беременности, раннего неонатального периода, состояния здоровья детей в течение 12 мес. жизни рекомендуется использовать решающее правило, позволяющее предупреждать развитие тромботических и нетромботических эффектов ген-генных взаимодействий точковых мутаций у младенцев, рожденных при помощи ВРТ, в семьях с синдромом потери плода.

3. Схема динамического наблюдения за детьми, рожденным при использовании репродуктивных технологий, а также программа для ЭВМ, кумулирующая информацию с этапа перинатального консилиума, необходимы для практического применения в репродуктивных и

перинатальных центрах, женских консультациях, отделениях второго этапа выхаживания лечебных учреждений, детских больницах и амбулаторно-поликлинической службе г. Екатеринбурга.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ковтун О.П. Факторы риска и подходы к оценке состояния здоровья детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / О.П. Ковтун, В.В. Ковалев, А.Н. Плаксина // Вестник уральской медицинской академической науки. – Екатеринбург, 2009. - №2. - С.31-35.

2. Результаты сравнительного катамнестического наблюдения детей, перенесших критические состояния неонатального периода (1996-2007 г.г.) / О.П. Ковтун, Е.В. Аронскинд, О.Т. Кабдрахманова, А.Н. Плаксина, Е.С. Бахарева, Э.Г. Курова, Л.А.Уфимцева, В.Н. Шершнева // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 64-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием - Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2009. - С 17-19.

3. Плаксина А.Н. Регистр детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун // Вопросы практической педиатрии: Сб. материалов IV Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины Современная перинатология: организация, технологии и качество. – Москва: Изд-во «Династия», 2009. - Т.4. - №1. - С.29.

4. Сравнительные результаты катамнестического наблюдения детей, перенесших критические состояния неонатального периода / Е.В. Аронскинд, О.П. Ковтун, О.Т. Кабдрахманова, А.Н. Плаксина, Е.С. Бахарева, Э.Г. Курова, Л.А. Уфимцева, В.Н. Шершнева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2010. - Т. 89. - № 1. - С. 47-50.

5. Плаксина А.Н. Пилотное исследование по оценке исходов применения вспомогательных репродуктивных технологий в крупном промышленном регионе [Электронный ресурс] / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун // Тезисы Международной междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии и неонатологии "Преждевременные роды". - Санкт-Петербург, 31 мая - 2 июня 2010 г. - 1 CD-ROM. – Загл. с этикетки диска.

6. Ковтун О.П. Когортное исследование исходов применения вспомогательных репродуктивных технологий в крупном промышленном регионе / О.П. Ковтун, В.В. Ковалев, А.Н. Плаксина // Тезисы IV Регионального научного форума «Мать и дитя», Екатеринбург, 07 - 09 декабря, 2010. – С. 82.

7. Ковтун О.П. Анализ факторов риска состояния здоровья детей в семьях с бесплодием / О.П. Ковтун, В.В. Ковалев, А.Н. Плаксина // Тезисы IV Регионального научного форума «Мать и дитя», Екатеринбург, 07 - 09 декабря 2010г. – С. 80.

8. Плаксина А.Н. Интеграция информационно-аналитических систем в отрасль здравоохранения как инструмент для решения репродуктивных проблем [Электронный ресурс] / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун // Системная интеграция в здравоохранении:

электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2010. - № 3 (9). – Систем. требования Adobe Acrobat Reader. URL: http://www.sys-int.ru/files/2010.2/88/sys_int_74_2_8_2010.pdf (дата обращения 25.04.2011)

9. Thrombophilic gene polymorphisms in children born from infertile couples with recurrent miscarriage syndrome / A.N. Plaxina, O.P.Kovtun, N.N.Kuznetsov, I.G. Portnov, E.S. Voroshilina // Reproductive BioMedicine Online Abstracts of the 5th Congress of the World Association of Reproductive Medicine, Moscow, 10-13 October 2010. - P.86.

10. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии, нарушениями фоллатного цикла и эндотелиальной дисфункции у детей, рожденных при помощи ВРТ / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун, Н.Н. Кузнецов, И.Г. Портнов, Е.С. Ворошилина // Вопросы практической педиатрии: Сб. материалов V Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины Современная перинатология: организация, технологии и качество. – Москва: Изд-во «Династия», 2010. - Т.4. - №1. - С.60.

11. Определение наследственной предрасположенности к мультифакторной патологии детей, рожденных при использовании репродуктивных технологий / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун, Н.Н. Кузнецов, И.Г. Портнов, Е.С. Ворошилина // Вестник уральской медицинской академической науки. - Екатеринбург, 2010. - №4. – С.45-49.

12. Модель оказания помощи детям, рожденным в семьях с бесплодием, на примере специализированного Областного центра превентивной педиатрии / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун, С.И. Блохина, Т.Я. Ткаченко // Аллергология и иммунология, Том 12, № 1, 2011. Тезисы докладов XVI Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, 30 апреля – 3 мая 2011г. – С. 134.

13. Плаксина А.Н. Система оказания помощи детям, рожденным при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, на примере функционирования Областного центра превентивной педиатрии / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун, С.И. Блохина // Сборник тезисов XV конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 14-17 февраля 2011г. – С. 666.

14. Оценка тромбофильных и нетромбофильных эффектов тромбофилии у детей, рожденных в семьях с синдромом потери плода / Н.Н. Кузнецов, О.П. Ковтун, А.Н. Плаксина, Е.С. Ворошилина, Г.А. Вершинина // Сборник V Всероссийской конференции Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии. - Москва, 3-5 февраля 2011г. – С. 272-274.

15. Плаксина А.Н. Оценка показателей качества жизни детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный ресурс] / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун, С.И. Блохина // Системная интеграция в здравоохранении: электронный научный журнал. – Екатеринбург, 2011. - № 1 (11). – Систем. требования Adobe Acrobat Reader. URL: http://www.sys-int.ru/files/2011.1/114/sys_int_99_1_11_2011.pdf (дата обращения 05.05.2011)

16. Неврологическое здоровье и подходы к нейрореабилитации детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий / А.Н. Плаксина, О.П. Ковтун, Н.Ю. Давыдова, С.И. Блохина // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова, том III. Специальный выпуск. Материалы X юбилейной всероссийской научно-практической конференции - С-Пб: Издательство «Человек и его здоровье», 19-22 апреля 2011г. - С.376.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Плаксина А.Н. Регистр детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / А.Н. Плаксина // Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2010612465 от 08.04.2010.

2. Прогноз развития мультифакторной патологии у детей «ART-babies» / А.Н. Плаксина, Ю.В. Марчук, О.П. Ковтун, С.И. Блохина, Н.Н.Кузнецов; Государственное учреждение здравоохранения детская клиническая больница восстановительного лечения «Научно-практический центр «Бонум». - Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2011108890 от 18.04.2011.

3. Способ прогнозирования развития мультифакторной патологии у детей, рожденных с помощью ВРТ / А.Н. Плаксина, Ю.В. Марчук, О.П. Ковтун, С.И. Блохина, Н.Н.Кузнецов. - № 2011611514; Заяв. 09.03.2011.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПП - врожденные пороки развития
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ПМ и ПРР – психомоторное и
 предречевое развитие
 ЛПУ - лечебно-профилактические
 учреждения
 НПР – нервно-психическое развитие
 ОРИТН – отделение реанимации и
 интенсивной терапии новорожденных
 ПЦР - полимеразная цепная реакция

СЗВРП - синдром задержки
 внутриутробного развития плода
 ХФПН – хроническая фето-плацентарная
 недостаточность
 ЦНС – центральная нервная система
 ЭВМ – электронная вычислительная
 машина
 ЭНМТ - экстремально низкая масса тела

ПЛАКСИНА
Анна Николаевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ,
РОЖДЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по разрешению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России от 06.05.2011 г.