

На правах рукописи

Гинзбург Борис Григорьевич

**Состояние здоровья детей, рожденных в семьях с невынашиванием
беременности**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Обособленном структурном подразделении Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова

Научный консультант:

Кобринский Борис Аркадьевич - доктор медицинских наук, профессор, Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, заведующий лабораторией систем поддержки принятия клинических решений

Официальные оппоненты:

Таточенко Владимир Кириллович - доктор медицинских наук, профессор Заслуженный деятель науки РФ; Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, советник директора

Захарова Ирина Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии

Рюмина Ирина Ивановна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая 1-м отделением патологии новорожденных и недоношенных детей

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» декабря 2017г.

В 14-00 часов на заседании Диссертационного совета Д212.203.35 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва ул. Миклухо-Маклая, д. 8 корп. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу (117198, г. Москва ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru

Автореферат разослан « » _____ 2017г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д212.203.35 кандидат медицинских наук,
доцент

Пушко Л.В.

Актуальность исследования

Научно-обоснованная разработка вопросов состояния здоровья детей из семей с нарушением репродукции и в частности с невынашиванием беременности – недостаточно исследованная проблема педиатрии, при том, что частота невынашивания беременности в популяции довольно высока, составляя до 25% (Сидельникова В.М., 2007; Wang X., Chen C., 2003; Love E.R. et al., 2010, Mukherjee S. et al., 2013). В то же время, охрана репродуктивного здоровья в соответствии с Концепцией демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года определена одним из основных направлений деятельности в системе здравоохранения, критерием эффективности социальной политики государства (<http://demoscope.ru/weekly/knigi/konceptsiya/konceptsiya25.html>).

В немногочисленных научных исследованиях приводятся сведения, указывающие на то, что, по-видимому, существует связь нарушения процессов репродукции и состояния здоровья детей в семьях. Известно, что на здоровье ожидаемого потомства на первом этапе влияет наследственно обусловленная и другая патология органов репродуктивной системы (Курило Л.Ф. и соавт., 2000, Gardner R.J.M. et al., 2012). В ряде исследований показано влияние хромосомных/геномных аномалий плода и носительства структурных перестроек хромосом у родителей (Суханова Н.Н., Назаренко С.А., 2002; Лебедев И.Н., 2008; Griffin D.K. et al. 1997, Qian W.P. et al., 2005; Dutta U.R. et al., 2011). В то же время, обращает внимание противоречивость данных о нарушениях развития детей вследствие генетически детерминированного иммунологического конфликта между организмом матери и плода по системам эритроцитарных и тканевых антигенов (Бескоровайная Т.А., 2005; Zusterzeel P.L. et al., 2000).

У детей, родившихся в семьях с нарушением репродукции отмечается, увеличение неонатальных нарушений: преждевременные роды, низкая масса тела при рождении (Кешишян Е.С. с соавт., 2014), значительно более высокий риск возникновения заболеваний у родившихся детей (Bonduelle M. et al., 2005; Ludwig A.K. et al., 2009). В течение значительного времени дискутируется вопрос о вкладе неблагоприятных факторов внешней среды в формирование врожденных пороков развития (ВПР) и хроническую патологию детского возраста (Вельтищев Ю.Е., 1994; Яцык Г.В., Акоев Ю.С., 1998; Chelala C., 2000, и др.). Имеются сведения о повышенной частоте малых аномалий развития (МАР) у новорожденных из семей, где наблюдалась патологическая беременность и дети с отклонениями в здоровье, а также небольшое количество работ по исследованию ВПР и МАР у детей, рожденных в семьях с невынашиванием беременности и бесплодием (Мамедалиева Н.М. и соавт., 1990, Mehes K., 1988).

Внедрение современных вспомогательных репродуктивных технологий в практику лечения семей, отягощенных невынашиванием беременности и бесплодием, выдвинуло проблему возможных негативных последствий – среди рожденных детей ухудшаются показатели здоровья, нельзя исключить увеличение частоты наследственных заболеваний, ВПР и МАР (Сеникова М.К., 2000; Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др., 2015; Alukal J.P., Lamb D.J., 2008; Dupont C., Sifer C., 2012; Lu Y.H. et al., 2013). В этих работах показано увеличение частоты ВПР до 69,23 – 82%, что превышает популяционные данные 9,83 – 50% (Демикова Н.С. и др., 2015; Muller R.F., Jong I.D., 2001; Opitz J.M., 2002). Обсуждается увеличение риска эпигенетических заболеваний и рака у детей (Lu Y.H. et al., 2013).

В связи с изложенным, актуальной проблемой является формирование комплексной оценки влияния наследственных, биологических и средовых факторов на состояние здоровья детей из семей с репродуктивными потерями и, в частности с невынашиванием беременности, и разработка системы мониторинга за потенциально возможными отклонениями в процессе роста и развития ребенка с учетом проблем обозначенных социальной педиатрией (Баранов А. А., 2003).

Цель исследования:

Комплексная оценка влияния наследственных, биологических и средовых факторов на состояние здоровья детей из семей с повторным невынашиванием беременности и разработка системы мониторинга за возможными отклонениями на разных этапах развития ребенка.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности физического, интеллектуального развития, частоту наследственных и мультифакториальных заболеваний, врожденных пороков и малых аномалий у детей в семьях с повторным невынашиванием беременности.
2. Проанализировать роль медико-демографических показателей в состоянии здоровья детей в семьях с проблемами репродукции в сравнении со среднестатистическими данными жителей Калужской области.
3. Провести цитогенетический анализ в семьях с повторным невынашиванием беременности.
4. Проанализировать распределение антигенов HLA (DRB1, DQA1, DQB1), ABO и резус-фактора в семьях с повторным невынашиванием беременности.
5. Разработать систему интегрального анализа критериев и мониторинга состояния здоровья детей в семьях с невынашиванием беременности.
6. Провести количественную оценку влияния средовых, наследственных, биологических и социальных факторов на формирование здоровья детей, родившихся в семьях с повторным невынашиванием беременности, для учета их эффектов в системе мониторинга.

Научная новизна

- Впервые разработана концепция комплексной многосторонней оценки состояния здоровья детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности.
- Впервые определены значимые факторы риска, оказывающие влияние в различные периоды развития на состояние здоровья детей из семей с репродуктивными потерями.
- Обнаружено накопление наследственных заболеваний и врожденных пороков развития в семьях с повторным невынашиванием беременности, что может способствовать увеличению частоты социально значимой патологии в популяции.
- Впервые определена структура нарушений в здоровье детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности, демонстрирующая превалирование отдельных классов мультифакториальной патологии (аллергологической, сердечнососудистой, желудочно-кишечного тракта).
- Разработаны научно обоснованные меры профилактики отклонений в состоянии здоровья детей из семей с репродуктивными потерями, учитывающие вклад наследственных и средовых факторов в антен- и постнатальном периоде.

Научно-практическая значимость работы

- Получены научно-обоснованные количественные оценки факторов риска заболеваний для различных периодов развития детей из семей с повторным невынашиванием беременности.
- Получены оценки частоты наследственных и мультифакториальных заболеваний у детей как основа для организации профилактических мероприятий в семьях с повторным невынашиванием беременности.
- Разработана и предложена система антен- и постнатального наблюдения детей из семей с нарушением репродукции.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексная научно-обоснованная характеристика состояния здоровья детей из семей с повторным невынашиванием беременности показывает, что наследственно обусловленные и врожденные дефекты, соматические отклонения в постнатальном развитии имеют связь с нарушениями репродуктивной функции.
2. Нарушения в состоянии здоровья детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием в анамнезе, во многом определяются наследственными факторами и патологией беременности.
3. Эффективная оценка здоровья детей из семей с нарушением репродукции основывается на пятикритериальной системе, включающей данные генеалогического анамнеза, наличие отклонений в онтогенезе ребенка, уровень физического и интеллектуального развития и резистентность организма ребенка.

4. Дети, рожденные в семьях с невынашиванием беременности, нуждаются в организации направленной системы наблюдения состояния здоровья в пре- и постнатальном периодах развития.
5. Мониторинг за состоянием здоровья детей, рожденных в семьях с нарушением репродукции, при учете факторов относительного риска, позволяет обеспечить дифференцированное диспансерное наблюдение для своевременного выявления и профилактики хронических заболеваний.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор лично участвовал на всех этапах работы: разработка концепции исследования, набор материала и выбор методов исследования. В совокупности материал исследования включал информацию о 409 наблюдавшихся детях, 1052 семьях и архивные документы: 484 истории родов, 4128 индивидуальные доноров карты и акты гражданского состояния - 1041641 человек. Автор лично участвовал в проведении медико-генетического консультирования, разработал методические подходы для оценки критериев здоровья детей из семей с нарушением репродукции, в проведении статистического анализа данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности: 14.01.08 Педиатрия. Формула специальности: Педиатрия – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Области настоящего исследования соответствуют следующим номерам и формулировкам пунктов паспорта специальности: 1. Рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка. 3. Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста. 4. Клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней. 9. Экологические проблемы педиатрии.

Соответствие содержания диссертационной работы специальности 14.01.08 - Педиатрия, по которой она представлена к защите, подтверждается апробацией работы, ее научной новизной и практической полезностью.

Апробация работы

Апробация работы проводилась: на заседании экспертного совета Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 16 декабря 2016 года. **Результаты диссертационной работы доложены:** на V Всероссийской научно-практической конференции "Образование и здоровье" (Калуга, 1999 г.); Втором

(четвертом) Российском съезде медицинских генетиков (Курск, 17-19 мая 2000 г.); 5-ом Российском форуме “Охрана здоровья матери и ребенка 2003” (Москва 20-23 мая 2003 г.), Третьем Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 26-28 октября 2004 г.); V съезде Российского общества медицинских генетиков (Уфа, 2005 г.), Городской научно-практической конференции, посвященной 30-летию курса поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы педиатрии в амбулаторной практике врача» (Казань, 6 апреля 2016 г.)

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в повседневную практику кабинета медицинской генетики ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», ГБУЗ КО «Калужская городская детская больница», медицинском центре «Теорема-мед» г. Калуга, в медико-генетической консультации БМУ «Курская областная клиническая больница», на кафедре «Клинических дисциплин» института естествознания ФГБОУ ВПО Калужского государственного университета им. К.Э. Циолковского в обучение студентов 3 и 4 курсов факультета Естествознания по специальности «Лечебное дело» по дисциплинам «Тератология», «Медицинская генетика».

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 47 работ, из них 24 в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК МОН РФ, и 12 работ в других журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 281 страницах машинописного текста. Структурно диссертация представлена введением, шестью главами, в которых изложены обзор литературы, материалы и методы, результаты работы, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список цитированной литературы (555 публикации, в том числе 151 отечественных и 404 зарубежных) и 5 приложений. Иллюстративный материал содержит 88 таблиц и 7 рисунков – в тексте, 9 таблиц в Приложениях.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Объемы исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1. Объемы исследуемых групп

Обследуемый контингент	Кол-ство	Группа	Раздел работы
Семьи с повторным невынашиванием беременности	531 семья	Основная группа (ОГ)	Глава 4. Раздел 4.1. Этническая структура обследуемых групп . Глава 4. Раздел 4.2. Влияние социального статуса и уровня образования в семьях с

			<p>невынашиванием беременности и без репродуктивных потерь. Глава 4. Раздел 4.4. Оценка роли возраста родителей и возрастзависимых состояний у детей. Глава 4. Раздел 4.5. Влияние эффекта инбридинга и типов браков на репродуктивные потери и потомство в семьях с невынашиванием беременности. Глава 5. Результаты цитогенетического обследования, распределение аллелей HLA, фенотипов ABO и резус-фактора в семьях с нарушением репродуктивной функции.</p>
Дети от 0 до 10лет. Родились в семьях с повторным невынашиванием беременности после комплексного лечения в состав, которого входила лимфоцитотерапия (ЛИТ)	153 ребенка	подгруп. ПНБ-ЛИТ	<p>Глава 3. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности. Глава 4. Раздел 4.3 . Анализ репродуктивной функции в изучаемых группах.</p>
Дети от 5 до 10лет. Родились в семьях с повторным невынашиванием беременности, где проводилось только медикаментозное лечение	57 детей	подгруп. ПНБ-М	
Дети от 5 до 10лет. Родились в семьях, не имеющих репродуктивных потерь	199 детей	Группа сравнения (ГС1)	
Семьи, в которых были только практически здоровые дети и не отмечались репродуктивные нарушения.	277 семей	Группа сравнения (ГС2)	<p>Глава 4. Раздел 4.5. Влияние эффекта инбридинга и типов браков на репродуктивные потери и потомство в семьях с повторным невынашиванием беременности Глава 4. Раздел 4.6. Анализ клинико-генеалогических данных семей с репродуктивными потерями</p>
Архивные документы - истории родов (форма № 096/у) за период 2004 – 2015 годов	484 историй родов	Группа сравнения (ГС3)	Глава 4. Раздел 4.4. Оценка роли возраста и возрастзависимых состояний у детей.

Акты гражданского состояния за 2000-2010, утвержденные Законом РФ от 15.11.1997г. №143-ФЗ "Об актах гражданского состояния"	1041641 человек	Группа сравнения (ГС4)	Глава 4. Раздел 4.1. Этническая структура изучаемых групп. 4.2. Социальный статус и уровень образования в семьях с повторным невынашиванием беременности и без репродуктивных потерь 4.4. Оценка возраста родителей и возрастзависимых состояний у детей
Бескоровайная Т.С. (2005)	29 семей с ПБ2+ и 50 семей без репродуктивных потерь	Группа сравнения (ГС5)	Глава 5. Раздел 5.2. Распределение аллелей HLA II класса в семьях с повторным невынашиванием беременности
Архивные документы - индивидуальные карты доноров (уч. ф. № 200)	4128 человек (женщин 1892 и 2236 мужчин)	Группа сравнения (ГС6)	Глава 5. Раздел 5.3 Фенотипы групп крови в семьях с повторным невынашиванием беременности

В совокупности материал исследования включал информацию о 409 наблюдавшихся детях, 1052 семьях и архивные документы: 484 истории родов, 4128 индивидуальные доноров карты и акты гражданского состояния - 1041641 человек.

Дизайн диссертационного исследования состояния здоровья детей в семьях с повторным невынашиванием беременности включал в себя 5 этапов: I этап – проведение и оценка лимфоцитотерапии, II этап – оценка состояния детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности, по 5 критериям здоровья, III этап – оценка медико-демографических показателей, IV этап -цитогенетическое обследование, ДНК-диагностика, анализ ассоциаций аллелей HLAII класса и фенотипов групп крови, V – этап разработка системы мониторинга.

Методы

Обследование детей соответствовало порядку оказания педиатрической помощи (Приказ МЗиСР РФ от 16 04.2012 г. № 366н) и проводилось в соответствии с Руководством по амбулаторно- поликлинической педиатрии (Баранов А.А, 2007). Использовался комплекс различных методов: клинический, клинико-генеалогический, цитогенетический, ДНК-диагностики, психологический, математико-статистический. Генетические методы исследования включали: клинико-генеалогический анализ, цитогенетическое обследование, ДНК-диагностику, анализ ассоциаций аллелей HLAII класса и определение фенотипов групп

крови. ДНК-диагностика супружеских пар с невынашиванием беременности проводилась по локусам DRB1, DQA1, DQB1 в лаборатории ДНК диагностики МГНЦ РАМН (директор Гинтер Е.К., зав. лабораторией Поляков А.В.). Типирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Mullis K. et al., 1986). Для анализа выделяли группы аллелей DRB1: 01*, 03*, 04*, 06*, 07*, 08*, 09*, 10*, 11*, 12*, 15*, 16*; аллели и группы аллелей в локусе DQA1: 0101*/0104*/0105, 0102*/0106, 0103, 0201, 030*, 0401, 050*, 0601*; в локусе DQB1: 020*, 03010*/0309/0310/0313, 03020*/0307/0308/0311, 03030*/0306/0312, 0304, 03050*, 040*, 05010*, 05020*/0504, 05030*, 06010*, 0602-18/20. Определение фенотипов групп крови проводилось методом прямой агглютинации эритроцитов с цоликлонами анти-А, анти-В, созданными на основе полных антител класса IgM, анти-Д и антиД-супер, содержащими неполные антитела класса IgG, используемые для типирования резус принадлежности эритроцитов в непрямом антиглобулиновом тесте (реакция Кумбса) (Приказ Минздрава РФ от 09.01.1998 №2 "Об утверждении инструкций по иммуносерологии"). Использовались цоликлоны производства МНПК "Гематолог" (г. Москва).

Методика выделения лимфоцитов и проведения процедуры лимфоцитотерапии. Выделение аллогенных лимфоцитов (подробно методика описана Сидельниковой В.М., 2002) осуществляли в асептических условиях в специальном боксе. Эксфузированную у доноров кровь брали в стандартный 200 мл флакон (Инструкция по заготовке консервированной донорской крови", утверждена МЗ РФ 09.05.95). Выделенные клетки в количестве 60-140 млн. вводили внутривенно на ладонной поверхности предплечья в 8-10 точках (Сидельникова В.М., 2002).

Методы оценки состояния здоровья включали:

Резистентность (Ir) рассчитывалась по формуле (Доскин В.А., Макарова З.С., 2006):

$$Ir = \frac{Ni}{12},$$

где Ni – количество перенесенных ребенком простудных заболеваний за год, 12 – число месяцев в году.

Определение уровня физического развития детей (масса и длина тела) проводилась с использованием стандартных таблиц по центильным зонам (De Onis M., 2006; Баранов А.А., 2007). Оценка уровня интеллектуального развития детей проводилась по методике Векслера (Wechsler Intelligence Scale for Children) (цит. по Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И., 1994). В работе использовалась проспективная и текущая, а также ретроспективная регистрация врожденных пороков развития (ВПП) (Mantel N., 1973; Weatherall J.A. et al., 1984). Регистрации подлежали все пороки развития, входящие в группу Q по МКБ-10, и наследственные заболевания у ребенка (плода), впервые выявленные и зафиксированные при проведении

клинико-генеалогического обследования семей. Осмотр детей проводился в возрасте 2 – 8 лет. Регистрировались 54 четко распознаваемых малых аномалий развития (МАР) согласно международным критериям (Pinsky L., 1985; Mehes K., 1988; Jones K.L., 2006).

В статистической обработке материала были использованы методы: χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни (Герасименко А.Н., 2007), реализованные в пакете программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались значимыми при значении $p < 0,05$.

Оценка относительного эпидемиологического риска осуществлялась по формуле: $IOR = X_1(N_0 - X_0) / X_0(N_1 - X_1)$, где IOR – incidence odds ratio (отношение “шансов”) (Подольная М.А., Кобринский Б.А., 2000). Интерпретация полученного значения IOR осуществлялась следующим образом: 1) если отношение шансов в интервале более 1, то отношение между изучаемыми группами статистически значимо, 2) если отношение шансов в интервале менее 1, то отношение шансов незначимо, 3) при равенстве 1 эффекта нет.

Состояние здоровья детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности

С целью изучения состояния здоровья детей в семьях с нарушением репродукции была осуществлена сравнительная оценка здоровья детей после проведенного нами комплексного лечения повторного невынашивания беременности с применением лимфоцитотерапии (подгруппа ПНБ-ЛИТ) и в сравнении с литературными данными (Clifford K. et al., 1997; Кулаков В.И. с соавт., 2006). Установлено, что в подгруппе ПНБ-ЛИТ рождение детей после двух выкидышей имело место в 91,2% (по данным литературы $68 \pm 6\%$), после трех и более выкидышей – 88,7% и $61,5 \pm 6,5\%$, соответственно. Анализ частоты рождения детей после применения лимфоцитотерапии и рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по применению внутривенного введения иммуноглобулина (ВВИГ) женщинам с тремя и более выкидышами (Stephenson M.D. et al., 2010) представлен в таблице 2.

Таблица 2. Частота рождения детей после применения ЛИТ и ВВИГ

Показатели	ПБЗ+			Clifford K. et al., 1997; Кулаков В.И. с соавт. 2006
	ПНБ-ЛИТ	Stephenson M.D. et al., 2010		
		ВВИГ	Контрольная группа	
Беременные, прошедшие лечение	62	23	24	-
Число потерянных беременностей (ПБ)	7	7	9	-
ПБ (%)	11,29	30,43	37,50	32-45
Частота рождения детей (%)	88,7	69,57	62,5	55-68

Stephenson M.D. et al. (2010) представили данные, что ВВИГ обеспечивает роды живым ребенком в 70% случаев, в то же время в контрольной группе этот показатель составил 63%. Сравнение между подгруппой ПНБ-ЛИТ и ВВИГ с применением t-критерия Стьюдента по показателю «ПБ» показал значимые различия ($p=0,0345$), также и по показателю частоты рождения детей ($p=0,0347$). Оценка рождения ребенка в подгруппе ПНБ-ЛИТ по отношению к группе ВВИГ составила **OR = 3,44 (CI-95% 1,05:11,26)**, что является статистически значимым.

Сравнительная оценка состояния здоровья детей в семьях с повторным невынашиванием беременности и без репродуктивных потерь

В основу многофакторной оценки состояния здоровья детей положен модифицированный нами комплекс критериев здоровья кафедры поликлинической педиатрии РМАПО (Доскин В.А., Макарова З.С., 2006). Модифицированный вариант включает 5 критериев здоровья.

Первый критерий здоровья содержит наличие или отсутствие отклонений в семейном анамнезе, онтогенезе ребенка (в том числе под влиянием патологических состояний у матерей во время беременности и состояния детей в антенатальном, интранатальном и постнатальном периодах). Результаты отягощенности семейного анамнеза определялись в соответствии с индексом накопления мультифакториальных заболеваний в семье пробанда (I_0), который суммарно равнялся количеству родственников пробанда с мультифакториальными заболеваниями (P_{xp}), поделенному на общее число родственников пробанда (P_0). Оценка отягощенности семейного анамнеза (I_0) в интервале 0 – 0,3 рассматривалась как низкая и оценивалась в 0 баллов; от 0,31 до 0,5 как умеренная – в 4 балла; и 0,51 и выше как выраженная – в 6 баллов. Кроме того, учитывались внешнесредовые факторы. Наличие вредных и (или) опасных производственных вредностей у родителей ребенка оценивалось по следующему принципу: химический фактор у каждого из родителей в 5 баллов, радиационный фактор у каждого из родителей в 5 баллов, шум на производстве у матери в 2 балла и пыль на производстве у матери в 1 балл. Наличие вредных привычек: курение матери оценивалось в 3 балла, частое употребление алкоголя у каждого из родителей в 5 баллов.

Особенности течения онтогенеза имели следующую балльную оценку. В первой половине беременности (0 – 20 недель гестации): ранний гестоз – 1 балл, угроза прерывания – 3 балла, боли внизу живота – 1 балл, кровянистые выделения – 3 балла. Во второй половине беременности (21 – 40 недель гестации): боли внизу живота – 1 балл, кровянистые выделения – 3 балла и ОПГ-гестоз – 5 баллов. Проблемы в интранатальный период беременности (асфиксия, травмы) – 5 баллов. Родоразрешение с учетом срока гестации 35 – 37 недель имело оценку в 2 балла, 32 – 34 недели – 4 балла, 29 – 31 неделя – 6 баллов.

Постнатальный период, включая ранний неонатальный (0 – 7 дней) оценивался в 3 балла; патология позднего неонатального периода развития ребенка (7 – 28 дней) соответствовала 3 баллам и наличие у ребенка мультифакториального заболевания в возрасте от 29 дней и до 10 лет оценивалось в 8 баллов. Полученные баллы, количественно оценивающие течение онтогенеза ребенка, суммировались. При отсутствии отягощенности по семейному анамнезу, внешнесредовым факторам и особенностям течения онтогенеза выставлялось 0 баллов. Дети с умеренными критериями здоровья определялись в группу низкой отягощенности с оценкой в 3 балла, сумма 8 – 10 баллов соответствовала детям группы умеренной отягощенности с оценкой в 5 баллов, сумма баллов 11 – 13 указывала на выраженную отягощенность и сумма 14 и более баллов отвечала высокой отягощенности.

Второй критерий здоровья ориентирован на оценку уровня физического развития детей при рождении – длина и масса тела (на основе данных, полученных при осмотре в родильном доме или сведений, полученных при анализе паспорта новорожденного). Оценка уровня физического развития проводилась по центильным зонам (De Onis M., 2006; Баранов А.А., 2007). Показатель длины и массы тела в центильной зоне от 25 до 75 оценивался как нормальный и оценивался в баллах как 0, в центильной зоне 3 – 25 определялся как низкий и оценивался в 1 балл. При центильном показателе 3 и менее, длина и масса тела оценивались в 2 балла, повышенный показатель длины и массы тела в центильной зоне 75 – 97 оценивался в 1 балл. Развитие при более 97 центилях также оценивалось в 1 балл.

Третий критерий – оценка резистентности – представлен в форме распределения на шкале, согласно которой коэффициенту 0 – 0,32 соответствовала хорошая резистентность (от 1 до 3 случаев ОРВИ за 12 месяцев), которая оценивалась в 0 баллов, коэффициенту 0,33 – 0,49 соответствовала сниженная резистентность (от 4 до 5 случаев за год), равнявшаяся 1 баллу, коэффициенту 0,5 – 0,6 отвечала низкая резистентность (6 – 7 случаев за год) – оценивалась в 3 балла и коэффициенту больше 0,6 соответствовала очень низкая резистентность (8 и более случаев ОРВИ в течение года) – 5 баллов.

Четвертый критерий – наличие у детей хронических заболеваний, врожденных пороков развития и наследственных заболеваний, которые отражались в карте обследования семьи, а также малые аномалии развития (исключая такие параметры, как функциональные или морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья ребенка ввиду невозможности получения этих данных в полном объеме у всех наблюдаемых детей в рамках поставленных задач). Оценка количества МАР осуществлялась по результатам осмотра детей и заполнения специальной карты, в которой учитывались полученные данные антропометрических исследований и проводился расчет показателей. Наличие у ребенка 0 – 2 МАР определялось как 0 баллов, от 3 до 4 МАР соответствовало умеренному уровню (1 балл), от 5 до 7 МАР –

выраженный уровень (3 балла), высокий уровень определялся в 8 – 10 МАР, что соответствовало 7 баллам. Наличие у ребенка 1 – 2 ВПР оценивалось в 9 баллов, три врожденных порока развития и более или наследственное заболевание оценивалось в 10 баллов.

Пятый критерий – уровень интеллектуального развития детей (в сравнении со среднестатистическими данными для аналогичной популяции).

Таким образом, разработанная нами пятикритериальная система интегральной оценки позволяет объединить эффекты воздействия различных факторов на ребенка на всех этапах его развития и провести количественную оценку влияния средовых и наследственных факторов на формирование отклонений в здоровье у детей. Данный подход к комплексной оценке здоровья детей из семей с репродуктивными нарушениями может быть применен, по нашему мнению, в различных медицинских организациях амбулаторного обследования, включая центры здоровья (Альбицкий В.Ю. и др., 2015). Результаты оценки состояния здоровья детей по пяти критериям представлены ниже.

Оценка семейного анамнеза в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1 по наличию или отсутствию отклонений в онтогенезе ребенка и генеалогическом анамнезе проведена по показателям, предложенным Доскиным В.А. и Макаровой З.С. (2006). Отличие нашего методического подхода состояло в исключении показателя высокой отягощенности ($0,9 \geq$), поскольку такого значения в наших данных не было получено. В результате проведенного анализа не показано значимых различий отягощенности семейного анамнеза по критерию χ^2 ($p > 0,05$). между подгруппами ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М, подгруппой ПНБ-ЛИТ и группой ГС1.

Оценка воздействия производственных факторов химической природы и вредных привычек родителей не подтвердила их статистически значимого влияния на вынашивание беременности ($p > 0,05$).

Показатели течения беременности в подгруппах с репродуктивными потерями (ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М) и группе без репродуктивных потерь (ГС1) представлены в таблице 2.

Таблица 3. Отклонения в течении беременности в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1

Состояния	Код по МКБ 10	ПНБ-ЛИТ n=153		ПНБ-М n=57		ГС1 n=199		ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М	ПНБ-ЛИТ и ГС1
		n	Частота на 100 род.	n	Частота на 100 род.	n	Частота на 100 род.		
Периоды									
Первая половина беременности (0-20нед)									
Ранний гестоз	O21.0	11	7,19	4	7,02	3	1,51	0,9661	0,0069*
Угроза прерывания		102	66,67	19	33,33	85	42,71	0,0000*	0,0000*
Вторая половина беременности (20-40нед)									
Угроза		23	15,03	12	21,05	4	2,01	0,2979	0,0000*

прерывания									
Преэклампсия [нефропатия] средней тяжести	O14.0	6	3,92	1	1,75	7	3,52	0,4358	0,8436

*-значимые различия

Сравнение течения беременности в подгруппах ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М, как видно из таблицы 2, существенных различий не выявило, за исключением увеличения частоты угрозы прерывания в первой половине беременности в подгруппе ПНБ-ЛИТ. В то же время, сравнение подгруппы ПНБ-ЛИТ с группой ГС1 выявило существенные различия по следующим состояниям: ранний гестоз, угроза прерывания в первой и второй половине беременности, что может быть отягощающим фактором, приводящим к нарушению морфогенеза со стороны плода (Цывьян П.Б. с соавт., 2007; Joss-Moore L.A. et al., 2011).

Особенности течения онтогенеза детей в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1 представлены в таблице 3.

Таблица 3. Интегративная оценка нарушений у детей в интранатальном периоде, родах и неонатальном периоде в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1

Нозологии	МКБ 10	ПНБ-ЛИТ n=153	ПНБ-М n=57	ГС1 n=199	ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М	ПНБ-ЛИТ и ГС1
		n	n		критерий χ^2	
Интранатальный период						
Асфиксия при родах	P21	1	2	1	0,1201	0,8524
Роды						
Недоношенность 1 ст. (35-37 недель)	O60	25	2	10	0,0135*	0,0004*
Недоношенность 2 ст. (32-34 недели)	O60	5	3	10	0,5029	0,4179
Недоношенность 3 ст. (29-31 нед.)	O60	0	1	0	0,1010	1,0000
Итого недоношенных	O60	30	6	20	0,0007*	0,0109*
Неонатальный период (0-28дней)						
Транзиторная перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия	P 91.0, P 91.2, P 91.4	26	6	11	0,0020*	0,0005*
Церебральная ишемия II-й степени (средней тяжести)	P 91.0, P 91.2, P 91.4	5	1	1	0,5566	0,0465*
Внутричерепные кровоизлияния гипоксического генеза	P52	1	0	0	0,5418	0,2547
Кефалогематома	P10	2	1	5	0,8112	0,4240
Конъюгационная желтуха	P59	1	0	1	0,5418	0,8524
Гемолитическая болезнь новорожденных	P55	1	1	1	0,4646	0,8524
Другие уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде	P96.8	0	1	0	0,1010	1,0000
Паралич Эрба при родовой травме	P14	1	0	0	0,5418	0,2547
Всего в неонатальном периоде		37	10	19	0,3046	0,0002*

Суммарная оценка периодов	68	18	39	0,0919	0,0000*
---------------------------	----	----	----	--------	----------------

*значимые различия

Сравнение подгрупп с повторным невынашиванием беременности ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М по критерию χ^2 показало значимые различия по недоношенности (ПНБ-ЛИТ – 19,6%, ПНБ-М – 10,5%) и транзиторной перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии (ПНБ-ЛИТ – 16,7%, ПНБ-М – 10,5%). Различия по периодам отсутствуют. Сравнение между подгруппой ПНБ-ЛИТ (дети из семей с повторным невынашиванием беременности) и группой ГС1 (дети из семей без репродуктивных потерь) по критерию χ^2 показало значимые различия по недоношенности (ПНБ-ЛИТ – 19,6%, ГС1 – 10,1%), транзиторной перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии (ПНБ-ЛИТ – 16,7%, ГС1 – 5,5%), церебральной ишемии II-й степени (ПНБ-ЛИТ – 3,3%, ГС1 – 0,5%) и в целом по периодам (ПНБ-ЛИТ – 44,4%, ГС1 – 19,6%). Таким образом, суммарная частота патологических состояний в интранатальном и неонатальном периодах статистически достоверно выше среди детей, рожденных в семьях с невынашиванием беременности по сравнению с детьми, рожденными в семьях без репродуктивных потерь.

Учитывая возможную негативную роль невынашивания беременности на развитие детей, нами проведена оценка физического развития в период новорожденности среди детей в подгруппе ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1 по центильным показателям (таблицы 4, 5, 6, 7).

Таблица 4. Оценка физического развития у мальчиков подгруппах ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М

Физ. развитие	Длина тела				Масса тела			
	ПНБ-ЛИТ	%	ПНБ-М	%	ПНБ-ЛИТ	%	ПНБ-М	%
Нормальное	47	61,04	13	38,24	46	59,74	17	50,00
Сниженный показатель	15	19,48	2	5,88	18	23,38	3	8,82
Низкое	9	11,69	3	8,82	7	9,09	2	5,88
Повышенный показатель	5	6,49	10	29,41	5	6,49	8	23,53
Высокое	1	1,30	6	17,65	1	1,30	4	11,76
Всего	77	100	34	100	77	100	34	100

Оценка с помощью центильных таблиц результатов физического развития новорожденных мальчиков в группах семей с невынашиванием беременности (ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М) показала значимые различия по критерию χ^2 ($p < 0,01$). Среди мальчиков ПНБ-М отмечаются более высокие показатели длины и массы тела по сравнению с группой мальчиков, родившихся после применения лимфоцитотерапии.

Таблица 5. Оценка физического развития девочек в подгруппах с ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М

Физ. развитие	Длина тела				Масса тела			
	ПНБ-ЛИТ	%	ПНБ-М	%	ПНБ-ЛИТ	%	ПНБ-М	%
Нормальное	57	75,00	8	34,78	52	68,42	9	39,13
Сниженный показатель	13	17,11	3	13,04	14	18,42	2	8,70
Низкое	1	1,32	0	0,00	5	6,58	1	4,35
Повышенный показатель	3	3,95	6	26,09	3	3,95	9	39,13

Высокое	2	2,63	6	26,09	2	2,63	2	8,70
Всего	76	100	23	100	76	100	23	100

Показатели длины и массы тела различны у новорожденных девочек в подгруппах ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М при уровне значимости $p=0,00$ по критерию χ^2 . Разница в выборках была обусловлена увеличением частоты детей по показателю высокой длины тела (повышенный показатель+высокий) среди девочек группы ПНБ-ЛИТ по сравнению с девочками группы ПНБ-М.

Таблица 6. Оценка физического развития у мальчиков подгруппе ПНБ-ЛИТ и группе ГС1

Физ. развитие	Длина тела				Масса тела			
	ПНБ-ЛИТ	%	ГС1	%	ПНБ-ЛИТ	%	ГС1	%
Нормальное	47	61,04	81	66,94	46	59,74	75	61,98
Сниженный показатель	15	19,48	17	14,05	18	23,38	12	9,92
Низкое	9	11,69	5	4,13	7	9,09	7	5,79
Повышенный показатель	5	6,49	9	7,44	5	6,49	20	16,53
Высокое	1	1,30	9	7,44	1	1,30	7	5,79
Всего	77	100	121	100	77	100	121	100

Показатели длины и массы тела различны у мальчиков в подгруппе ПНБ-ЛИТ и группе ГС1 при уровне значимости $p=0,00$ по критерию χ^2 . В подгруппе ПНБ-ЛИТ мальчиков при рождении регистрировалось статистически значимо больше со сниженными показателями длины и массы тела, чем в ГС1. В то же время, мальчиков с вариантом массы тела (повышенный показатель+высокий) статистически значимо больше регистрировалось в группе ГС1.

Таблица 7. Оценка физического развития у девочек в подгруппе ПНБ-ЛИТ и группе ГС1

Физ. развитие	Длина тела				Масса тела			
	ПНБ-ЛИТ	%	ГС1	%	ПНБ-ЛИТ	%	ГС1	%
Нормальное	57	75,00	65	83,33	52	68,42	55	70,51
Сниженный показатель	13	17,11	8	10,26	14	18,42	18	23,08
Низкое	1	1,32	2	2,56	5	6,58	2	2,56
Повышенный показатель	3	3,95	2	2,56	3	3,95	3	3,85
Высокое	2	2,63	1	1,28	2	2,63		0,00
Всего	76	100	78	100	76	100	78	100

При оценке распределений длины и массы тела у девочек в подгруппе ПНБ-ЛИТ и группе ГС1, значимых различий по критерию χ^2 обнаружено не было ($p = 0,191$ для длины тела и $p = 0,16$ для массы тела). Таким образом, корректный анализ показателей физического развития детей в исследуемых выборках продемонстрировал снижение показателей роста и массы тела у мальчиков, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности, по сравнению с мальчиками, рожденными в семьях без репродуктивных потерь. Среди девочек значимых различий по массе и длине не выявлено.

Предполагая, что невынашивание беременности может сказаться на показателях иммунологической толерантности детей, нами проведена оценка частот острых респираторно-вирусных инфекций у детей, что может косвенно характеризовать их резистентность (табл.8, 9).

Таблица 8. Характеристика резистентности мальчиков в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1

Ig (резистентность)	ПНБ-ЛИТ (n=77)	%	ПНБ-М (n=34)	%	ГС1 (n=121)	%	критерий χ^2	
							ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М	ПНБ-ЛИТ и ГС1
0-0,32 -хорошая	50	64,94	22	64,71	112	92,56	0,9813	0,0000*
0,33- 0,49- сниженная	4	5,19	1	2,94	1	0,83	0,5982	0,0566
0,5- 0,6 - низкая	22	28,57	7	20,59	8	6,61	0,3777	0,0000*
>0,61 – очень низкая	1	1,3	4	11,76	0	0	0,0143*	0,2086

*значимые различия

Распределение частот резистентности среди мальчиков подгрупп ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М показало значимые различия в группе с очень низкой резистентностью за счет увеличения частоты в подгруппе ПНБ-М. Сравнение по критерию χ^2 между ПНБ-ЛИТ и ГС1 продемонстрировало значимые различия резистентности по показателю хорошая резистентность при увеличении частоты мальчиков с низкой резистентностью в подгруппе ПНБ-ЛИТ.

Таблица 9. Характеристика резистентности девочек в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1

Ig (резистентность)	ПНБ-ЛИТ (n=76)	%	ПНБ-М (n=23)	%	ГС1 (n=78)	%	критерий χ^2	
							ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М	ПНБ-ЛИТ и ГС1
0-0,32 -хорошая	52	68,42	17	73,91	69	88,46	0,6157	0,0024*
0,33- 0,49- сниженная	6	7,89	1	4,35	0	0	0,5616	0,0114*
0,5- 0,6 - низкая	17	22,37	2	8,7	9	11,54	0,1447	0,0729
>0,67 – очень низкая	1	1,32	3	13,04	0	0	0,0124*	0,3087

*значимые различия

Оценка резистентности у девочек по критерию χ^2 в подгруппах ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М продемонстрировала значимые различия по показателю очень низкая резистентность за счет увеличения ее частоты у детей в группе ПНБ-М. На основании этого можно предположить, что применение лимфоцитотерапии во время беременности в подгруппе ПНБ-ЛИТ, оказывало влияние на внутриутробное развитие иммунной системы плода и тем самым способствовало менее выраженному снижению резистентности в постнатальном периоде по сравнению с детьми из семей с повторным невынашиванием беременности в лечение которых не входило применение лимфоцитотерапии (ПНБ-М). Сравнение между девочками ПНБ-ЛИТ и ГС1 обнаружило статистически значимое снижение в подгруппе ПНБ-ЛИТ частоты девочек с хорошей резистентностью при одновременном увеличении с низкой резистентностью. Учитывая, что сниженная, низкая и очень низкая резистентность соответствуют группе часто болеющих детей (ЧБД), выше обозначенные показатели в подгруппах ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М

были объединены. Показатель ЧБД из семей с повторным невынашиванием беременности составил $32 \pm 3,7\%$, в то время как в группе без репродуктивных потерь (ГС1) – $9,49 \pm 2,05\%$. Таким образом, количество ЧБД в группах с повторным невынашиванием беременности (ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М) в 3,4 раза больше, чем в семьях без репродуктивных потерь (ГС1). Полученные результаты сходны с данными других исследований (Крюков П.М., 2005; Миронов А.В., 2008). Анализ, представленный Bonduelle M. и соавт. (2005) показал, что при уровне значимости $p \leq 0,01$ у детей в возрасте 5 лет, рожденных с использованием вспомогательных технологий, инфекции дыхательных путей регистрировались чаще, чем у детей от спонтанно наступивших беременностей. Таким образом, отмечаются проблемы значительного снижения резистентности у детей, рожденных в группах семей с повторным невынашиванием беременности. Возможно, эти проявления связаны с наследованием иммунного ответа в семье.

Суммарные частоты мультифакториальных заболеваний (МФЗ) у детей исследуемых групп в период постнатального развития представлены в таблицах 10 и 11.

Таблица 10 . Частота МФЗ у детей подгрупп ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М (от 29 дней до 10 лет)

Заболевания	ПНБ-ЛИТ n=153					ПНБ-М n=57				
	м		д		Сумм. частота на 100 детей	м		д		Сумм. частота на 100 детей
	n=77	частота на 100 детей	n=76	частота на 100 детей		n=34	частота на 100 детей	n=23	частота на 100 детей	
Число зарегистрированных случаев	30	38,96	30	39,47	39,22	10	29,41	5	21,73	26,32

Оценивая по критерию χ^2 число зарегистрированных случаев МФЗ среди мальчиков (м), девочек (д) и суммарно (м+д) между подгруппами с повторным невынашиванием беременности, значимых различий не установлено ($p > 0,05$). Таким образом, частота МФЗ в подгруппах ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М практически одинакова.

Таблица 11. Частота МФЗ у детей в семьях подгруппы ПНБ-ЛИТ и группы ГС1 (от 29 дней до 10 лет)

Заболевания	ПНБ-ЛИТ n=153					ГС1 n=199				
	м		д		Сумм. частота на 100 детей	м		д		Сумм. частота на 100 детей
	n=77	частота на 100 детей	n=76	частота на 100 детей		n=121	частота на 100 детей	n=78	частота на 100 детей	
Число зарегистрированных случаев	30	38,96	30	39,47	39,22	18	14,88	9	12,82	13,57

Показатели частот регистрируемых МФЗ в подгруппе ПНБ-ЛИТ и группе ГС1 по критерию χ^2 показали значимые различия между мальчиками ($p=0,0001$), девочками ($p=0,0001$) и общие различия (м+д), $p=0,0000$. Таким образом, частота мультифакториальных заболеваний в подгруппе детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности (ПНБ-ЛИТ), почти в 2,5 раза выше, чем у детей рожденных в семьях без репродуктивных потерь (ГС1). Сравнительный анализ частоты распространенности МФЗ по классам представлен в таблице 12.

Таблица 12. Сравнение частот по классам МФЗ у детей подгруппы ПНБ-ЛИТ и ГС1

Заболевания	ПНБ-ЛИТ (n=153)		ГС1 (n=199)		p-уровень критерия χ^2
	n	%	n	%	
Аллергические заболевания	17	10,69	5	2,51	0,0010*
Сердечнососудистые заболевания	13	8,18	2	1,01	0,0006*
Нервно-психические заболевания	9	5,66	6	3,02	0,1868
Заболевания мочевыделительной системы	4	2,52	2	1,01	0,2476
Болезни органов дыхания без аллергических нарушений	4	2,52	3	1,51	0,4613
Заболевания желудочно-кишечного тракта	7	4,40	2	1,01	0,0354*
Новообразования	2	1,26	1	0,50	0,4160
Болезни глаза и его придаточного аппарата	2	1,26	3	1,51	0,8745
Болезни эндокринной системы	2	1,26	0	0,00	-
Другие состояния	0	0,00	3	1,51	0,1271

*значимые различия

На основании результатов сравнения частоты встречаемости разных классов патологии по критерию χ^2 при уровне значимости $p = 0,05$ и меньше можно утверждать, что у детей из подгруппы ПНБ-ЛИТ, по сравнению с группой ГС1, достоверно чаще имеют место аллергические болезни, сердечнососудистые заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта. В исследуемый период жизни детей (до 10-летнего возраста) в группе рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности при применении лимфоцитотерапии (ПНБ-ЛИТ) отмечена тенденция увеличения числа нервно-психических заболеваний – 5,66% по сравнению с ГС1 – 3,02%, но сравнение этих показателей было статистически не значимо. Болезни эндокринной системы были отмечены только в подгруппе ПНБ-ЛИТ. По другим классам заболеваний достоверной разницы между группами не выявлено.

Средняя частота ВПР среди детей, рожденных в семьях с невынашиванием беременности (ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М) составила $96,15 \pm 8,43$, что в 2 раза превышает максимальную регистрируемую популяционную в России – 42,79‰ (Демикова Н.С. и др., 2015). Данные частоты ВПР по подгруппе ПНБ-ЛИТ – 104,58‰ превышают также частоту в 82‰, полученную в исследовании Мамедалиевой Н.М. и соавт. (1990), даже с учетом того, что при регистрации ВПР в период новорожденности в нем учитывалось такое транзиторное состояние как дисплазия тазобедренного сустава, которая при осмотре в 5 - 7 лет могла отсутствовать. Аналогичная ситуация имела место при сравнении с данными исследования Миронова А.В. (2008). Для единообразной методической оценки частоты ВПР нами проведен перерасчет данных исследования Мамедалиевой Н.М. с соавт. (1990), в результате чего частота ВПР составила 27,5‰, а в исследовании Миронова А.В. (2008) – 25,32‰ (исходно 37,97‰ при учете дисплазии тазобедренного сустава), что вполне согласуется с данными других популяционных исследований (Амелина С.С., 2006; Мурзабаева С.Ш., 2010; Демикова Н.С.,

Кобринский Б.А., 2011). Распространенность врожденных пороков развития и наследственных заболеваний среди детей, рожденных в семьях подгрупп ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1 представлены в таблице 13.

Таблица 13. Наследственные заболевания и ВПР в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1

Нозологии	МКБ 10	ПНБ-ЛИТ N=153	ПНБ-М N=57	ГС1 N=199	Сравнение ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М	Сравнение ПНБ-ЛИТ и ГС1
					критерий χ^2	
Наследственные болезни						
Анемия Фанкони	D61.8	1	0	0	0,5405	0,2533
Болезнь Виллебранда	D68.0	3	0	0	0,2869	0,0473*
Лактазная недостаточность	E73.0	1	0	0	0,5405	0,2533
Нейрофиброматоз тип 1	Q85.0	1	0	0	0,5405	0,2533
Туберозный склероз	Q85.1	1	0	0	0,5405	0,2533
Всего		7	0	0	0,1005	0,0023*
Врожденные пороки развития + хромосомные нарушения						
Гидроцефалия врожденная	Q03.	1	0	1	0,5405	0,8518
Врожденный птоз	Q10.0	2	0	0	0,3858	0,1058
Врожденная катаракта	Q12.0	1	0		0,5405	0,2533
Срединная киста шеи	Q18.8	0	0	1	0,9999	0,3797
Дефект межжелудочковой перегородки	Q21.0	2	1	1	0,8082	0,4160
Дефект межпредсердной перегородки	Q21.1	1	0	0	0,5405	0,2533
Врожденная недостаточность аортального клапана	Q23.1	1	0	0	0,5405	0,2533
Открытый артериальный проток	Q25.0	1	0	0	0,5405	0,2533
Пилоростеноз	Q40.0	1	1	0	0,4655	0,2533
Другие врожденные аномалии печени	Q44.7	1	0	0	0,5405	0,2533
Крипторхизм	Q53	1	1	0	0,4655	0,2533
Агенезия почки односторонняя	Q60.0	1	0	0	0,5405	0,2533
Врожденная косолапость	Q66.2	0	0	2	0,9999	0,2137
Врожденная деформация грудиноключично-сосцевидной мышцы	Q68.0	0	0	3	0,9999	0,1271
Врожденное искривление носовой перегородки	Q67.4	1	0	0	0,5405	0,2533
Врожденная аномалия грудины	Q76.7	0	1	0	0,1006	0,9999
Врожденная диафрагмальная грыжа	Q79.0	1	0	0	0,5405	0,2533
Синдром Дауна	Q90.0	1	0	0	0,5405	0,2533
Другие аномалии хромосом	Q99.0	0	1	0	0,1006	0,9999

Всего	16	5	8	0,7172	0,0175*
--------------	-----------	----------	----------	--------	----------------

*значимые различия

Результаты нашего исследования показали, что у детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности, отмечается накопление ВПР ($p=0,0175$) и наследственно обусловленных заболеваний ($p=0,0023$), часть из которых в популяции встречаются очень редко (туберозный склероз, анемия Фанкони). Кроме того, при выявленной болезни Виллебранда у детей, благодаря высокой экспрессивности этого заболевания оно впервые было установлено и у родителей. Дискутабельным является вопрос о роли болезни Виллебранда (БВ) в семьях с повторным невынашиванием беременности. В подгруппе ПНБ-ЛИТ настоящего исследования в структуре наследственных заболеваний болезнь Виллебранда составила 43%. В то же время в обзоре Kujovich J.L. (2005) представлены противоречивые данные о связи выше обозначенной патологии с репродуктивными потерями, тогда как ряд авторов считает, что нет доказательств того, что БВ снижает рождаемость и повышает риск невынашивания беременности, даже у женщин с тяжелыми проявлениями болезни (Mannucci P.M., 2001). Хотя Foster P.A. (1995) считает, что наличие БВ у женщин ведет к увеличению частоты невынашивания беременности в зависимости от типа болезни. Таким образом, частота ВПР и аутосомно-доминантных заболеваний среди детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности, достоверно выше частот в популяции. Возможно, это связано с преодолением субфертильности у матерей с повторными потерями беременности в анамнезе и, как следствие, с увеличением в этой группе женщин числа детей с отклонениями врожденного и наследственного характера. Аналогично этому, среди детей, рожденных после применения ВРТ, также отмечается несколько большая частота ВПР (Bonduelle M. et al., 2005; Cha K.Y. et al., 2005; Al-Fifi S. et al., 2009). Все это диктует необходимость мониторинга не только детей из семей с проблемами репродукции, но и женщин в период беременности.

В оценке состояния здоровья детей была проведена также сравнительная оценка частот МАР среди детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности (подгруппы ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М) и в семьях без репродуктивных потерь – ГС1 (табл.14 и 15). Сравнительный анализ распределений частот МАР между мальчиками и девочками в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1 показал значимые различия по критерию χ^2 при $p \leq 0,01$, что указывает на необходимость их отдельного сравнительного анализа.

Таблица 14. Частоты МАР среди мальчиков подгрупп ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группы ГС1

Группы	Средняя величина МАР на 1 ребенка
ПНБ-ЛИТ (n=77)	2,45
ПНБ-М (n= 34)	2,35
ГС1 (n =121)	2,21

Распределение частот МАР среди мальчиков в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и ГС1 значительно отличаются по критерию χ^2 ($p < 0,05$).

Таблица 15. Частоты МАР среди девочек подгрупп ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группы ГС1

Группы	Средняя величина МАР на 1 ребенка
ПНБ-ЛИТ (n=76)	2,21
ПНБ-М (n= 23)	2,22
ГС1 (n =78)	2,04

Распределение частот МАР среди девочек в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе ГС1 значительно отличаются по критерию χ^2 ($p < 0,05$). У мальчиков из семей с повторным невынашиванием беременности (ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М) средняя частота МАР на одного ребенка составила $2,4 \pm 0,05$, без репродуктивных потерь 2,21. Среди девочек из семей с невынашиванием беременности средняя частота МАР $2,215 \pm 0,005$, без репродуктивных потерь 2,04.

Таким образом, нами получены статистически достоверные данные об увеличении частоты малых аномалий развития среди детей, рожденных в семьях с репродуктивными нарушениями.

До настоящего времени остается открытым вопрос о влиянии гендерных различий в проблеме невынашивания беременности. Среди детей, рожденных в семьях с невынашиванием беременности, соотношение полов составило 1.01, что несколько ниже показателя распределения полов в Калужской области, который составляет 1.06 (Гинзбург Б.Г., 1999). Но проведенная оценка риска сегрегации по полу показала, что данная разница не является статистически значимой.

Суммарная (балльная) оценка состояния здоровья детей (отклонения в онтогенезе ребенка, физическое развитие детей, оценка резистентности) (табл. 16) базировалась на модифицированной системе критериев здоровья Доскина В.А. и Макаровой З.С. (2006). Наибольшее число баллов (негативная оценка по исходным критериям здоровья) соответствует более низкому показателю здоровья.

Таблица 16. Интегральная (балльная) оценка здоровья детей в подгруппах ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и группе

ПНБ-ЛИТ	ПНБ-М	ГС1
11,98	8,01	8,14

Полученные результаты интегральной оценки состояния здоровья детей позволяют утверждать, что в подгруппе ПНБ-ЛИТ, где в среднем приходится 11,98 баллов на 1 ребенка, что является выраженным негативным моментом, отклонений в состоянии здоровья статистически достоверно больше (критерий Манна-Уитни, $p \leq 0,05$) по сравнению с детьми с более низким значением баллов на 1 ребенка в подгруппе ПНБ-М (8,01) и группе сравнения ГС1 (8,14). Основной вклад в снижение интегрального показателя здоровья в ПНБ-ЛИТ по отношению к ПНБ-М обусловлен рядом состояний: угрозой прерывания ($p = 0,0000$), недоношенностью ($p = 0,0007$), транзиторной перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией ($p = 0,0020$), в то время как снижение интегрального показателя здоровья в

подгруппе ПНБ-ЛИТ по отношению группе ГС1 было обусловлено следующими факторами: ранним гестозом ($p=0,0069$), угрозой прерывания в первой ($p=0,0000$) и второй половинах беременности ($p=0,0000$), недоношенностью ($p=0,0109$), транзиторными перинатальными гипоксически-ишемическими энцефалопатиями ($p=0,0005$), церебральной ишемией II-й степени ($p=0,0465$), суммарной оценкой отклонений в интранатальном и неонатальном периодах ($p=0,0000$), частотой хронических заболеваний в постнатальном периоде ($p=0,0000$), частотой ВПР ($p=0,0175$) и наследственных заболеваний, снижением показателей физического развития мальчиков ($p=0,00$) и увеличением ЧБД ($p<0,001$).

Результаты психологического тестирования 71 ребенка в возрасте от 5 до 9 лет из семей с повторной потерей беременности (ПНБ-ЛИТ), в сравнении с данными тестирования 1700 детей аналогичного возраста, проживающих в средней полосе России (Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И., 2006), представлены в табл.17.

Таблица 17. Результаты исследования интеллектуального развития детей подгруппы ПНБ-ЛИТ и в популяции средней полосы России

Уровни интеллектуального развития	ПНБ-ЛИТ (%) (n =71)	Популяция (%) (n = 1700)	p-уровень
Очень высокий	-	2,2	-
Высокий уровень	5,7	6,7	0,7406
Выше среднего	27,1	16,1	0,0145*
Средний уровень	51,4	50	0,8172
Ниже среднего	11,4	16,1	0,2888
Пограничный	2,6	6,7	0,1708
Крайне низкий	1,4	2,2	0,6502

*-значимые различия

Полученные данные демонстрируют, что в подгруппе ПНБ-ЛИТ частота детей с уровнем интеллекта выше среднего составила 27,1%, что достоверно выше показателя у детей средней полосы России, равного 16,1%. Дети с очень высоким уровнем интеллекта в ПНБ-ЛИТ не были зарегистрированы. По частоте детей со средним и высоким уровнем интеллекта существенных различий между группами не обнаружено. Процент детей с нарушением интеллекта ниже среднего и пограничным уровнем интеллектуального развития в подгруппе ПНБ-ЛИТ был меньше, чем в популяции, но различие статистически недостоверно. Таким образом, в целом результаты исследования показали, что интеллектуальное развитие детей подгруппы ПНБ-ЛИТ, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности, практически не отличается от данных, полученных при популяционном исследовании.

Проведенное нами исследование влияния **уровня образования в семьях на здоровье детей** показало значимые различия в семьях с невынашиванием беременности (ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М) по сравнению с семьями без репродуктивных потерь (ГС1) и в популяции (табл.18.).

Таблица 18. Уровень образования в семьях с репродуктивными потерями и в популяции (ГС4)

Уровень образования	Сумм. число женщин и мужчин ПНБ-ЛИТ (n=274)		Сумм. число женщин и мужчин ПНБ-М (n=73)		Сумм. число женщин и мужчин ГС1 (n=392)		Сумм. число женщин и мужчин ГС4 (n=465152)		p-уровень критерия χ^2			
	n	%	n	%	n	%	n	%	ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М	ПНБ-ЛИТ и ГС1	ПНБ-ЛИТ и ГС4	ГС1 и ГС4
высшее	108	39,42	25	34,25	88	22,45	92092	19,8	0,42	0,000*	0,000*	0,191
неполное высшее	10	3,65	5	6,85	14	3,57	16512	3,55	0,23	0,957	0,929	0,983
среднее спец. (среднее и начальное)	117	42,70	29	39,73	184	46,94	253285	54,46	0,65	0,279	0,000*	0,003*
среднее (полное и основное)	39	14,23	14	19,18	104	26,53	98823	21,25	0,30	0,000*	0,005*	0,011*
Начальное	0	0,00	0,00	0,00	2	0,51	4403	0,95	1,00	0,2365	0,000*	0,371

Значимые различия*

В результате проведенного анализа значимых различий между группами ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М не получено. Таким образом, дальнейшее сравнение проводилось между подгруппой ПНБ-ЛИТ и группой сравнения (ГС1), ПНБ-ЛИТ и данными популяции (ГС4). В результате родители детей подгруппы ПНБ-ЛИТ значимо отличаются по более высокому показателю высшее образование по сравнению с группой ГС1 и данными ГС4. Соответственно более низкие показатели (среднее специальное, среднее и начальное) отмечались в подгруппе ПНБ-ЛИТ по сравнению с ГС1 и данными ГС4. Учитывая, что интегральный показатель здоровья ниже среди детей, рожденных в ПНБ-ЛИТ (11,98 балла) по сравнению с детьми рожденных в семьях без репродуктивных потерь – ГС1 (8,11 балла) можно видеть, что чем выше уровень образования у родителей в семье, тем больше нарушений обнаруживается в здоровье рожденных ими детьми. Вероятно, связано это с тем что, несмотря на конституционно закрепленную одинаковую доступность медицинской помощи для всех, более высокий уровень образования родителей семей с репродуктивными потерями способствует пониманию ими важности обращения за более современными технологиями, способствующими положительному эффекту сохранения беременностей. Однако следствием этого является увеличение рождения детей, имеющих более низкие показатели здоровья по сравнению с популяционными.

Медико-демографические аспекты семей с повторным невынашиванием беременности при анализе наследственных и средовых факторов здоровья детей

Этнический состав выборки семей с повторным невынашиванием беременности при сравнении с данными Всероссийской переписи населения 2002 г. показал, что в совокупности две выборки однородны при уровне значимости $p < 0,05$ по критерию χ^2 . В целом славянское население (русские, украинцы, белорусы) в семьях с репродуктивными потерями составляло

около 95%, а в Калужской области 95,7%. Таким образом, можно утверждать, что изучаемая нами группа семей с репродуктивными потерями по национальному составу однородна и не отличается от показателей по Калужской области. Частота самопроизвольных аборт в Калужской области с 1996 по 2004 год была в пределах от 12,5 до 15,7, что в среднем составило $14,26 \pm 0,78$ на 100 родившихся. По России частота самопроизвольных абортов за период с 1991 по 2009 г. составила $12,71 \pm 1,36$ (Кузнецова Т.В., 2011), что с учетом стандартного отклонения равно частоте в Калужской области.

Анализ репродуктивной функции в основной группе мы оценили с учетом детей, рожденных в группе семей с повторным невынашиванием беременности – ПНБ-ЛИТ, ПНБ-М и детей, рожденных в семьях без репродуктивных потерь – ГС1 (табл. 19).

Таблица 19. Частота рождения детей в зависимости от репродуктивной функции

Дети в семьях	ПНБ-ЛИТ		ПНБ-М		ГС1		p-уровень критерия χ^2	
	n	%	n	%	n	%	ПНБ-ЛИТ и ПНБ-М	ПНБ-ЛИТ и ГС1
Без медицинского аборта (МА)	110	71,90	45	78,95	162	81,41	0,3014	0,6772
В анамнезе МА	37	24,18	10	17,54	36	18,09	0,3046	0,9240
В анамнезе внемат.	2	1,31	2	3,51	1	0,50	0,3000	0,0624
В анамнезе МА и внемат.	4	2,61	0	0,00	0	0,00	0,2181	1,0000

Согласно представленным данным статистически значимых различий по частоте рождения детей в зависимости от репродуктивной функции в группах с невынашиванием беременности и без репродуктивных потерь не обнаружено. Кроме того, полученная суммарная частота 26,80% (МА + МА и внематочная беременность), регистрируемая в семьях с повторным невынашиванием беременности, практически равна частоте аналогичных показателей, полученных по результатам исследования 484 историй родов 2004, 2011 годов (ГС 3) – 24.76%. В то же время, средний показатель МА по России составляет 57,2% (Кузнецова Т.В., 2009). Таким образом, в нашей работе показано, что частота рождения детей в изучаемых нами семьях с потерями беременности не зависит от репродуктивной функции в семье.

Анализ роли возраста женщин в формировании патологических состояний у детей. Средний возраст женщин в группе с повторным невынашиванием беременности в период с 1986 по 2010 г. составил $27,99 \pm 0,53$ лет, что почти на 2 года больше среднего показателя возраста рожениц в Калужской области за тот же период ($24,9 \pm 0,3$). С двумя потерянными беременностями (ПБ2) – 27,46, с тремя и более (ПБ3+) – 28,52 года. Кроме того, анализ показал, что в группе 35 лет и старше на 4% больше женщин с репродуктивными потерями по сравнению с популяционными показателями. Предполагаемая суммарная частота синдрома Дауна среди семей с повторным невынашиванием беременности составила $15,42 \pm 1,6$ на 10000 новорожденных, а в основной группе 56,17 на 10000 живорожденных детей. Сложившаяся

ситуация свидетельствует о том, что в группе рожениц с репродуктивными потерями можно ожидать значительный тренд повышения частоты рождения детей с синдромом Дауна. В семьях с репродуктивными потерями возраст мужчин по нашим данным равен $29,25 \pm 0,28$ лет, что практически не отличается от популяционных показателей $30 \pm 0,5$ лет. Таким образом, можно предполагать, что основной вклад в формирование риска возникновения возрастзависимой патологии у детей в семьях с репродуктивными потерями будут оказывать возрастные характеристики женщин.

Влияние эффекта инбридинга и типов браков на репродуктивные потери и потомство в семьях с невынашиванием беременности. Распределение семей с разным числом выкидышей в срок до 12 недель беременности по типам брака показало, что в подгруппе семей с 3 и более репродуктивными потерями доля семей с кровнородственным и локальным типом брака составляет около 7%, что статистически значимо больше частоты выкидышей, определяемой в семьях с любым числом репродуктивных потерь $\approx 2,5\%$ ($p = 0,021$). Таким образом, установлена связь инбридинга с нарушением репродукции: чем более выражены явления инбридинга, тем чаще имеет место невынашивание беременности. Это может быть обусловлено снижением гетерозиготности генотипов среди женщин и мужчин с невынашиванием беременности и увеличением гомозиготности. На основании полученных данных можно предположить, что этот феномен может быть фактором увеличения частоты рождения детей с генной патологией.

Анализ клинико-генеалогических данных семей с репродуктивными потерями.

Наши исследования продемонстрировали, что общая частота выкидышей среди родственников в основной группе примерно вдвое больше, чем в группе сравнения (ГС2) (табл. 20), что соответствует опубликованным данным (Andersen A.M.N. et al., 2000; Kolte A.M. et al., 2011).

Таблица 20. Данные анализа родословных семей с репродуктивными потерями (ОГ) и группы сравнения (ГС2)

Репродуктивные нарушения	ОГ (n=394)				ГС2 (n=201)				p-уровень критерия χ^2	
	ж	%	м	%	ж	%	м	%	Сравнение ж в ОГ и ГС2	Сравнение м в ОГ и ГС2
Репродуктивные потери 1 ст. р.	35	8,88	9	2,28	5	2,49	2	1,00	0,0032*	0,2728
Бесплодие 1 ст. р.	5	1,27	9	2,28	3	1,49	7	3,48	0,8256	0,3918
Репродуктивные потери 2 ст. р.	18	4,57	7	1,78	2	1,00	1	0,50	0,0224*	0,2003
Бесплодие 2 ст. р.	27	6,85	21	5,33	12	5,97	7	3,48	0,6816	0,3135
Репродуктивные потери 3 ст. р.	8	2,03	7	1,78	0	0,00	0	0,00	0,0420*	0,0571
Бесплодие 3 ст. р.	15	3,81	6	1,52	8	3,98	1	0,50	0,9190	0,2749
Репродуктивные потери 4 ст. р.	4	1,02	2	0,51	0	0,00	0	0,00	0,1508	0,3105
Бесплодие 4 ст. р.	2	0,51	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,3105	0,9999
Всего число случаев репродуктивных нарушений в родословных	114	28,93	61	15,48	30	14,93	18	8,96	0,0002*	0,0266*

*значимые различия

Сравнение родословных основной группы по числу семей с нарушением репродукции по

женской линии и отдельно по мужской линии (м) по критерию χ^2 показало следующие результаты. Основной вклад среди родственников с нарушением фертильности по женской линии (ж) обусловлен статистически значимым ($p=0,0002$) накоплением семей с невынашиванием беременности. По мужской линии в целом нарушениями фертильности (невынашивание беременности и бесплодие) показали статистически значимые различия ($p=0,026$) между основной группой и группой сравнения (ГС2). Таким образом, в семьях с невынашиванием беременности почти в 2 раза больше родственников с репродуктивными нарушениями, по сравнению с семьями группы сравнения (ГС2).

Результаты цитогенетического обследования, распределения аллелей HLA, фенотипов

ABO и Резус-фактора в семьях с нарушением репродуктивной функции

Среди живорожденных детей основной группы (ПНБ ЛИТ + ПНБ-М), число которых равно 210, зарегистрировано 2 случая хромосомных aberrаций: мальчик с синдромом Дауна $47xy+21$ и девочка с aberrацией $ish\ der\ (13)\ t(7;13)\ (G31341+,\ D13S327-)$. Таким образом, частота хромосомных aberrаций среди живорожденных детей в семьях с повторным невынашиванием беременности составила около 1%, что согласуется с частотой 0,7-0,8% в популяции (Бочков Н.П. и др., 2011). **При проведении цитогенетического обследования** 126 семей из основной группы выявлено 16 пациентов с хромосомными aberrациями, что составило 12,7% (женского пола 7,94%, мужского – 4,76%). По данным литературы среди обследованных 5306 пар с невынашиванием беременности 353 (6,65%) имели изменения в кариотипе (Сидельникова В.М., 2000; Azim M. et al., 2003; Carp H. et al., 2004; Sugiura-Ogasawara M. et al., 2004; Celep F. et al., 2006; Elghezal H. et al., 2007; Yuce H. et al., 2007; Kiss A. et al., 2009; De la Fuente-Cortés B.E et al., 2009). Таким образом, число хромосомных нарушений в исследуемой выборке основной группы, по сравнению с суммарной выборкой, полученной по данным литературы, больше в 2 раза (по критерию χ^2 , $p<0,01$). Значительно более высокая частота хромосомных нарушений в основной исследуемой группе отмечается за счет регистрируемых инверсий – 5,56% (данные литературы 1,06%) и других изменений в хромосомах (делеции, полисомия и др.) – в основной группе 2,38% (0,66% по данным литературы). В то же время частота транслокаций 3,17% и мозаицизма 1,59% в основной группе статистически значимо не отличались от данных литературы, приведенной выше, – 2,53% и 1,28%, соответственно. Частота инверсий хромосомы 9 в нашем исследовании составила 3,99%, в то время как Amiel A. et al. (2001) распространенность инверсии 9 хромосомы в популяции указывается в 1-3%. Кроме того, в исследовании Бахарева В.А. с соавт. (1997) было показано, что у матерей с инверсией хромосомные нарушения у плода пренатально обнаруживаются в 5,9%, при наличии инверсий у отцов – в 1,9%. Лурье И.В. с соавт. (1979) показал, что риск рождения ребенка с аномалиями при наличии инверсии у матери составляет 10%.

Распределение аллелей HLAII класса в семьях с невынашиванием беременности показывает статистически достоверное увеличение частоты совпадений по трем локусам системы HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) в группе семей с репродуктивными потерями, где оценка риска **OR =2,60 (CI-95% 1,09-6,18)**. Таким образом, совпадение по трем локусам в аллелях DRB1, DQA1, DQB1 представляется значимым маркерным фактом репродуктивных потерь, что подтверждается следующими работами (Рыбина И.В., 2004; Бескоровайна Т.С., 2005; Фетисова И.Н. и соавт., 2009; Shankarkumar U. Et al., 2008; Aruna M. et al., 2011). Хотя Beydoun H. и Saftlas A.F. (2005) этот факт ставят под сомнение. Исходя из этого, данная проблема требует дальнейшего изучения.

Фенотипы групп крови в семьях с повторным невынашиванием беременности. Сравнение распределения групп крови и Rh фактора показало следующие результаты. Выборки женщин с ПБ2+ и в популяции (ГС6) различаются. Это обусловлено увеличением среди женщин с повторными репродуктивными потерями лиц с А(II) группой крови до 44,96% (р-уровень критерия $\chi^2 = 0,0035$) и Rh-отрицательных женщин до 23,93% (р-уровень критерия $\chi^2 = 0,0012$), при частоте соответствующих признаков в популяции 36,68% и 16,7%, соответственно. Оценка риска возникновения репродуктивных потерь в семьях с ПБ2+ среди женщин с А(II) группой крови демонстрирует **OR=2,23 (CI-95% 1,77;2,80)**, что почти в два раза выше показателей ГС6. Среди женщин с Rh⁻ фактором из группы ПБ2+ риск невынашивания беременности **OR=1,57 (CI-95% 1,19;2,06)**, что на 20% выше популяционных данных (ГС6). Нами было установлено, что распределение групп крови и Rh-фактора у мужчин группы ПБ2+ соответствовало показателям частот ГС6 при уровне значимости $p < 0,05$ по критерию χ^2 . Следовательно, из полученных данных следует, что изменение частот групп крови и Rh-фактора у женщин из семей с ПБ2+ не имеет прямой связи с резус и АВО-изосенсибилизацией и не ведет к увеличению числа повторных потерь беременности. В то же время, в работе Sherry C.J. и Baker D. (1982) было показано, что у матерей детей с таким врожденным пороком ЦНС как spina bifida в 2,15 раза чаще встречается Rh-отрицательный фенотип, чем у матерей здоровых детей, при этом в анамнезе не было отмечено симптомов гемолитической болезни. Не исключено, что увеличение числа женщин с А(II) группой крови и Rh-отрицательных с ПБ2+ является маркером других причин повторного невынашивания беременности, в частности с нарушением фолатного обмена. В соответствии с этим можно предположить возможную связь между определенными генотипами крови и генами фолатного обмена, отвечающими за предрасположенность к невынашиванию беременности, что, однако, требует проведения дополнительных специальных исследований. Для решения вопроса являются ли определенные группы крови и Rh фактор матерей маркерами формирования патологических состояний у детей, был проведен соответствующий статистический анализ (табл. 21).

Таблица 21. Группы крови матерей и патологические состояния у детей (основная группа)

Фенотипы групп крови	Матери детей			ГС 6	p-уровень критерия χ^2		
	ЧБД n=45	Хр. заболеваний n=40	ВПР n=16	Ж (n=1892)	Сравнение ЧБД и ГС6	Сравнение Хр. заболевания и ГС6	Сравнение ВПР и ГС6
О (I)	35,56	50	50	35,1	0,9491	0,0512	0,2141
А (II)	28,89	32,5	37,5	36,68	0,2834	0,5870	0,9460
В (III)	20,00	12,5	6,25	20,3	0,9606	0,2235	0,1632
АВ (IV)	15,56	5	6,25	7,93	0,0638	0,4958	0,8042
Rh (+)	82,22	82,5	100	83,3	0,8479	0,8933	0,0735
Rh (-)	17,78	17,5	0	16,7	0,8479	0,8933	0,0735

В результате полученных данных, значимых различий о группах крови и Rh фактора у матерей с повторным невынашиванием беременности, как возможного маркера формирования патологических состояния у рожденных ими детей нами не обнаружено.

Существенные факторы риска (ФР), которые в различных сочетаниях могут приводить к негативным последствиям в развитии плода и к отклонениям в состоянии здоровья детей, представлены в табл. 22.

Таблица 22. Медико-биологические показатели и отношение шансов в пренатальный и постнатальный периоды

Показатели	Отношение рисков OR CI-95% (ORmin-ORmax)
Потеря беременности (ПБ) в сроке до 12 недель	
1. Тип брака Кровнородственный +Локальный (ПБ3+)	1,38(1,18:13,36)*
Клинико-генеалогические данные	
2. Наличие родственников с репродуктивными нарушениями со стороны женщин (с любым числом ПБ)	2,32(1,49:3,62)*
3. Наличие родственников с репродуктивными нарушениями со стороны мужчин (с любым числом ПБ)	2,02(1,14:3,61)*
4. Наличие родственников с репродуктивными нарушениями без учета половой принадлежности в группах ПБ	2,55 (1,74:3,73)*
Медико-биологические маркеры	
5. Хромосомные нарушения в изучаемой выборке по отношению к суммарной выборке, полученной по данным литературы	2,04 (1,19:3,55)*
6. Частоты инверсий	5,83 (2,67:12,76)*
7. Другие изменения в хромосомах	3,67 (1,11:12,10)*
8. Совпадения в 3 локусах HLAII класса	2,60(1,09-6,18)*
9. Фенотип группы крови А(II)	2,23 (1,77:2,80)*
10. Rh-фактор	1,57 (1,19:2,06)*
Лимфоцитотерапия	
11. Рождение ребенка после применения ЛИТ в группах с любым числом ПБ или при получении только медикаментозного лечения	2,20 (1,00:4,84)*
12. Рождение ребенка после применения ЛИТ по отношению к группе с внутривенным введением иммуноглобулина	3,44 (1,05:11,26)*

Ранний онтогенез и вредные факторы	
13. Ранний гестоз	4,53(4,34:15,28)*
14. Угроза прерывания (0-20нед)	3,31(2,10:5,22)*
15. Угроза прерывания (20-40нед)	7,82(2,79:21,97)*
16. Недоношенность	2,18(1,19:4,02)*
17. Транзиторная перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия	3,50(1,67:7,33)*
18. Церебральная ишемия II-й степени (средней тяжести), внутрочерепные кровоизлияния гипоксического генеза	5,83(0,98:34,86)*
19. Отклонения в неонатальном периоде	2,28(1,26:4,10)*
20. Суммарная оценка патологических состояний в интранатальном и неонатальном периодах	4,51(2,70:7,34)*
Малые аномалии развития	
21. Кожа	2,88 (1,08:7,66) *
22. Нижние конечности	1,77 (1,04:3,02)*
Генетически детерминированные заболевания	
23. Доминантные заболевания	3,34 (1,13:9,92)*
Отдельные показатели и заболевания у детей в группе ПНБ-М и ГС1	
24. Пониженная длина тела (показатель сниженный +низкий) среди мальчиков	2,04(1,05:3,97)*
25. Пониженная масса тела (показатель сниженный +низкий) среди мальчиков	2,58(1,30:5,11)*
26. Часто болеющие мальчики	6,72 (2,95:15,33)*
27. Часто болеющие девочки	3,52 (1,52:8,25)*
28. Хронические заболевания	4,11 (2,44:6,91)*
29. Аллергические заболевания	4,52 (1,63:12,53)*
30. Сердечно-сосудистые заболевания	7,59 (1,94:29,77)*
31. ВПР+синдром Дауна	2,79 (1,16:6,70)*

*значимые различия

По данным таблицы 22 пренатальные медико-биологические факторы, демонстрирующие статистически значимые отношения шансов, находятся в интервале 1.38 – 7,82. Условное введение для выше обозначенного периода обобщенной усредненной величины риска составляет $3,41 \pm 1,89$. В постнатальный период отношения шансов медико-биологических факторов риска находятся в интервале от 1,77 до 7,59, при этом усредненная величина совокупности факторов риска равнялась $3,67 \pm 1,68$. Таким образом, можно предположить, что на формирование нарушений здоровья ребенка в первую очередь оказывают влияние генетические факторы и патология беременности. Суммарные же риски отмеченных патологических состояний у детей, как минимум в 3 раза превышают популяционные показатели.

Система мониторинга состояния здоровья детей в семьях с репродуктивными потерями

Мониторинг здоровья предполагает динамическую объективную интегральную оценку состояния, дискретный анализ ситуации и прогноз тенденций, на основе чего может

осуществляться выявление приоритетов для проведения первоочередных медицинских и социальных мероприятий. В педиатрии это во многом касается динамики контроля состояния плода (естественно и беременной женщины) и ребенка в различные возрастные периоды постнатальной жизни при учете переоценки влияния различных факторов во времени. Характеристики факторов риска для здоровья детей, с учетом уровня воздействия, и подходы к их анализу рассмотрены в работах Вельтищева Ю.Е. (1994), Кислицыной О.А. (2009), Кобринского Б.А. (2016), Sallout В. и Walker М. (2003) и др. Что касается гипотезы репродуктивных потерь и риска реализации патологических состояний (Lilienfeld А.М., Parkhurst Е., 1951; Nelson К.В., 1968; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2012), то он опирается на определенные факторы перинатального периода, определяющие спектр нарушений, угрожающих жизни и здоровью будущего ребенка — от самопроизвольных абортов, мертворождений и неонатальной смертности до церебрального паралича, умственной отсталости и другой патологии, в реализации которой велика роль генетической компоненты. Принцип континуума переходных состояний здоровья (Кобринский Б.А., 2016) распространяется на многие моногенные и все мультифакториальные заболевания, объединение которых в данном случае в рамках одной модели обусловлено, с одной стороны, различной степенью экспрессивности генетически детерминированных нозологических форм и, с другой стороны, варьированием вклада наследственной и средовой компонент в реализацию заболевания. При моногенных болезнях определяющей является генетическая детерминация, при мультифакториальных заболеваниях вклад наследственной и средовой компонент в реализацию заболевания существенно варьирует. Доказано существование дифференциальной индивидуальной чувствительности людей к воздействию факторов окружающей среды в зависимости от особенностей наследственного предрасположения, они подразделяются на гипо-, нормо- и гиперчувствительных в отношении конкретных агентов (Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В., 1996). Это имеет место на уровне, как различий конституционального характера, так и метаболизма попадающих в организм внешнесредовых агентов (Кобринский Б.А., 1994). Проблема воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды выдвигает проблему направленной профилактики хронических неинфекционных заболеваний (Ефимова А.А., Таточенко В.К., 1998).

Соответственно, в отношении семей с репродуктивными потерями, с учетом факторов-маркеров и оценок относительного риска, рассмотренных в настоящей работе характеристик, можно построить алгоритм мониторинга беременных и детей из семей с репродуктивными потерями, проявляющимися невынашиванием беременности.

К факторам риска потерь беременности относятся:

- наследственная отягощенность по накоплению в родословной семей с репродуктивными потерями,
- уменьшение брачного расстояния,
- проблемы течения беременности, определяющие пренатальные риски,
- возраст и особенности фенотипа групп крови у женщин.

В качестве маркеров невынашивания беременности можно рассматривать:

- цитогенетические нарушения у супругов,
- увеличение числа «общих» аллелей в локусах системы HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) среди пар, планирующих беременность,

Показателями состояния здоровья детей являются:

- хромосомные нарушения, малые аномалии развития, врожденные пороки развития,
- наследственные и мультифакториальные хронические заболевания,
- снижение резистентности, приводящее к увеличению числа часто болеющих детей.

Принципиально важным результатом настоящего исследования явилась разработка системы мониторинга беременных и живорожденных детей из семей с репродуктивными потерями. Исходной точкой для работ в этом направлении можно считать Указ президента РФ от 20.04.1993г., №468, п.46 "О мониторинге здоровья населения Российской Федерации" и «Концепцию создания государственной системы мониторинга здоровья населения России» (М., 1996). Предлагаемая нами система использует положения приказов: Минздрава России от 15.03.2002 №81 «О проведении Всероссийской диспансеризации детей в 2002 году», Минздравсоцразвития России от 9.12.2004 №310 «Об утверждении карты диспансеризации ребенка», Минздрава РФ от 1 ноября 2012 г. №572н – Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», Минздравсоцразвития России от 16.04.2012 №366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи", Минздрава России от 25.10.2012 № 440н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская кардиология"». В разработанной системе мониторинга были учтены результаты предшествующих исследований в этой области (Новосельцев В.Н., 1992; Хальфин Р.А. и др., 1997; Шарапова О.В., Царегородцев А.Д., Кобринский Б.А., 2003, 2010; Альперина О.Н., 2011; Ситников А.Ф., Сунгатов Р.Ш., 2014; Коо D., Partish II G., 2000).

Алгоритм, учитывающий особенности мониторинга семей с репродуктивными потерями, построен на основе изложенных результатов настоящего исследования и включает:

- мониторинг семей с репродуктивными потерями, прекоцепционное консультирование;
- амбулаторное или стационарное обследование и лечение в I, II и III триместре;
- пренатальный мониторинг;

- мониторинг постнатального периода развития ребенка с проведением профилактических и лечебных мероприятий, включая специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь.

Факторы, влияющие на невынашивание беременности, развитие плода и состояние здоровья ребенка

На основании полученных данных собственного исследования и анализа литературных данных, нами разработана классификация, построенная на сочетании совпадающих факторов, влияющих на течение беременности и плод, результатом чего являются врожденные дефекты и последующая патология у ребенка (табл. 23).

Таблица 23. Факторы невынашивания беременности (НБ), оказывающие влияние на развитие плода и последующее здоровье ребенка

Факторы	Источники собственных данных и доступной нам литературы	НБ	Патология плодов и детей
Генетические факторы			
1) Инбридинг	Собственные данные	Влияет	Нет данных
2) Отягощенная наследственность по репродуктивным потерям		Влияет	Нет данных
3) Хромосомные нарушения родителей		Влияет	ВПР обусловленные ХА
4) Генные заболевания родителей		Влияет	Наследственные заболевания (Болезнь Виллебранда)
5) Совпадения в 3 локусах HLAII класса		Влияет	Нет данных
6) Наличие у женщин фенотипа группы крови A(II) и Rh отрицательного фактора		Влияет	Возможен Rh конфликт (гемолитическая болезнь новорожденных).
Полиморфизм генов системы репарации ДНК	Куцын К.А. с соавт., 2013; Доброхотова Ю.Э. с соавт., 2015.	Влияет	Анемия Фанкони, туберозный склероз (собственные данные), синдром Кокейна, пигментная ксеродерма, врожденный ихтиоз.
Нарушением импринтинга	Саженова Е.А. с соавт., 2017; Green B. V., Marsit C. J., 2015;	Влияет	Заболевания связанные с нарушением импринтинга (синдромы Беквита— Видемана, Ангельмана, Прадера—Вилли, ретинобластома)
Наследуемые тромбофилии: активность антитромбина, активность белка С, уровни белка S, фактор V Leiden (F5) и / или протромбин G20210A (F2)	Пустотина О. А., Ахмедова А. Э., 2017; Said J. M. et al., 2010; Bradley L. A. et al., 2011; de Jong P. G. et al., 2011.	Влияет	Нет данных
Гены детоксикации	Доброхотова Ю.Э. с соавт., 2015.	Влияет	Нет данных
Полиморфизмы гена MTHFR с гипергомоцистеинемией	Jongbloet P. H. et al, 2008; Yang Y. et al., 2016.	Влияет	Врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки и средней линии, синдром Дауна, мультифакториальные заболевания

Мужские факторы – качество сперматозоидов	Кешишян Е. С. с соавт., 2014; Dul E.C. et al., 2015; Kirkman-Brown J. C., De Jonge C., 2017.	Влияет	Возможны ВПР
Средовые факторы			
1) Возраст матери	Собственные данные	Влияет	ВПР, ХА
2) Ранний гестоз		Влияет	Нет данных
3) Угроза прерывания беременности		Влияет	Нет данных
4) Недоношенность		Влияет	Отставание в физическом развитии, снижение резистентности
5) Иммуцитотерапия (лимфоцитотерапия)		Влияет	Не влияет, но увеличивает частоту патологию плода и детей за счет сохранения генетически детерминированных состояний
Питание беременных, потребление кофеина	Weng X. et al., 2008; Joss-Moore L.A., Lane R.H., 2009; Offenbecker A. et al., 2011; Hoyt A. T. et al., 2014; Gaskins A. J. et al., 2015.	Влияет	ВПР (аномалии скелета), ВЗРП, недоношенность, метаболический синдром у детей, мультифакториальные заболевания.
Вредные привычки матери: 1) курение 2) алкоголь	1) Pineles B. L. et al., 2014; Al-Ani A.H., 2017. 2) Gaskins A. J. et al., 2016.	Влияет	1) Бронхиальная астма, ВПР (олигодонтия). 2) ВПР, нарушения физического развития, когнитивные нарушения, проблемы импринтинга.
Социально-экономические факторы	Norsker F. N. et a., 2012; Catak B. et al., 2016.	Влияет	Нет данных
Анатомические дефекты матки	Sugiura-Ogasawara M. et al., 2011; Chan Y. Y. et al., 2011.	Влияет	Нет данных
Стресс, психологические нарушения	Qu F. et al., 2017	Влияет	Нет данных
Гематологические расстройства приобретенные: антифосфолипидный синдром	Kwak-Kim J. et al., 2013.	Влияет	Нет данных
Эндокринные нарушения: 1) Поликистоз яичников, повышенный уровень ЛГ и резистентность к инсулину. 2) Нарушения лютеиновой фазы. 3) Сахарный диабет 4) Нарушения функции щитовидной железы	1) Rai R. et al., 2000; Li Z.L. et al., 2012; Chakraborty P. et al., 2013; Hong Y. et al., 2013. 2) Jevc Y. B. et al., 2014. 3) Mills J. L., 2010; Malkani S., DeSilva T., 2012. 4) Giacobbe A. M. et al., 2015; Vissenberg R. et al., 2016; Promberger R. et al., 2017.	Влияет	1) Нет данных 2) Нет данных 3) ВПР (с-м каудальной регрессии, Situs inversus, удвоение мочеточника, агенезия почки, анэнцефалия), показатели физического развития, метаболический синдром. 4) Нет данных
Иммунологические проблемы	Saito S., Nakashima A., Shima T., 2011; Chen H. et al., 2015; Krieg S., Westphal L., 2015.	Влияет	Нет данных

Масса тела у женщин, ожирение	Boots C., Stephenson M. D., 2011; Hahn K. A. et al., 2014; Iessa N., Bérard A., 2015.	Влияет	ВПП (анэнцефалия, гидроцефалия, spina bifida, аноректальные пороки, расщелина губы и неба, ВПС). Аntenатальная гибель плода. Конгнетивные нарушения, бронхиальная астма. Метаболический синдром, неврологические расстройства.
Инфекции матери, вагиноз	Leitich H, Kiss H., 2007; Sofeu C. L. et al., 2014.; Swanson E.C. et al., 2013; Giakoumelou S. et al., 2016; Calvet G. et al., 2016; Werler M. M. et al., 2016.	Влияет	ВПП, нарушения в физическом развитии.
Химические, физические факторы и лекарственные препараты	Snijder C. A. et al., 2012; Connor T. H. et al., 2014; Kim I., Kim M. H., Lim S., 2015; Bérard A et al., 2016; Al-Saleem A.I. et al., 2016; Warembourg C. et al., 2017.	Влияет	Тератогенные эффекты – ВПП плода и ребенка.

Разработанная нами классификация по многим этиологическим факторам отражает взаимосвязь между течением беременности и ante- и постнатальным развитием ребенка. Но имеется еще достаточно много причин, которые оказывают влияние на течение беременности, роль которых в формировании состояния здоровья ребенка на сегодняшний день остается не ясна, что требует дальнейших целенаправленных исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам нашего исследования, показано что, среди детей, рожденных в семьях с репродуктивными потерями, отмечается накопление наследственно обусловленных заболеваний, в том числе встречающихся в популяции очень редко (туберозный склероз, анемия Фанкони).

Частота ВПП среди детей из семей с повторной потерей беременности статистически достоверно выше, чем в популяции. Аналогичный рост частоты ВПП наблюдается у детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий, что свидетельствует об общих биологических процессах в группах с нарушенной фертильностью.

Полученные в процессе исследования результаты статистически достоверно показывают, что в группе семей с репродуктивными потерями нарушения онтогенеза у детей встречаются в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения.

Установлено статистически достоверное увеличение частоты хронических (аллергических, желудочно-кишечного тракта и сердечнососудистых) заболеваний у детей, рожденных в семьях с невынашиванием беременности. В подгруппе ПНБ-ЛИТ также отмечена эндокринная патология, отсутствовавшая в контрольной группе. Отмечена тенденция увеличения частоты нервно-психических заболеваний, как следствия перинатальных проблем,

у детей из семей с повторным невынашиванием беременности. Отмечается значительное увеличение ЧБД в семьях с невынашиванием беременности. Установлено также снижение массы тела у мальчиков, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности.

В работе показано, что интегрированные показатели здоровья в целом, по сравнению с популяцией, снижены у детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности. Исключение составляет уровень интеллекта, который в группе детей из семей с ПБ оказался незначительно выше популяционного, что может объясняться несколько более высоким уровнем образования семей с репродуктивными потерями, по сравнению с популяцией, обеспечивающими более адаптивную микросоциальную среду для этих желанных детей.

Полученные в исследовании результаты показали, что в семьях с повторными потерями беременности комплексное лечение, с включением лимфоцитотерапии, обеспечило сокращение повторных выкидышей на 20% и повысило на 4,6% рождаемость по сравнению с частотой, традиционно регистрируемой в семьях с репродуктивными потерями. Косвенным подтверждением успешности ЛИТ для сохранения беременности является изменение границ «адаптивной» нормы у детей, рожденных в семьях с ПБ. Показателем этого является снижение элиминации плодов с морфогенетическими нарушениями, сопровождающееся, однако, увеличением в 2 раза частоты рождения детей с врожденными пороками развития. Кроме того, отмечен рост частоты малых аномалий развития и наследственных заболеваний среди детей, рожденных в семьях с репродуктивными потерями, по сравнению с частотами, определяемыми в популяции детей Калужской области. Как показывают данные литературы, аналогичные ситуации увеличения частоты патологических состояний наблюдаются у детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий (Lu Y.H. et al., 2013).

Проведенное нами исследование показало, что тренд увеличения абсолютного числа рожениц в Калужской области с 2000 по 2010 годы на 30% сопровождался статистически достоверным ($p < 0,01$) увеличением их среднего возраста за этот период с 25,05 лет до 26,85 лет. Данная тенденция является основой для формирования риска возрастзависимой патологии у детей и ведет одновременно к росту частоты невынашивания беременности. Влияние возраста мужчин на невынашивание беременности по данным исследования не обнаружено.

В то же время установлен факт, что среди семей с 3 и более потерями беременности, доля семей с кровнородственным и локальным типом брака была в 3,8 раза выше, чем в группе сравнения ($p = 0,021$). Исходя из этого, можно предположить, что на невынашивание беременности оказывают влияние обнаруженные нами явления инбридинга. Данное обстоятельство может быть обусловлено снижением гетерозиготности генотипов среди женщин и мужчин с невынашиванием беременности и увеличением гомозиготности. В семьях с

репродуктивными потерями регистрируется в два раза больше родственников с репродуктивными нарушениями, что может свидетельствовать о наследственной составляющей. Факт большей роли наследственной отягощенности со стороны женщин отмечен в ряде исследований. Но полученные нами данные свидетельствуют о том, что и в родословных мужчин из семей с репродуктивными потерями в два раза чаще в родословных встречаются родственники с нарушением репродукции. Таким образом, можно предположить, что невынашивание беременности в семье, возможно, является фактором, отражающим увеличение частоты рождения детей с генной патологией. Однако для подтверждения данной гипотезы требуется значительное увеличение выборок детей, рожденных в семьях с нарушениями репродукции.

В целом с увеличением количества репродуктивных потерь коррелирует уровень снижения показателей образования супружеских пар. В то время как образовательный уровень семей, обратившихся за специализированной помощью по поводу репродуктивных потерь, статистически значимо ($p < 0,0001$) выше популяционного. Вероятно, это связано с тем что более высокий уровень образования способствует пониманию важности обращения за более современными технологиями, способствующими положительному эффекту сохранения беременностей. В то же время, результатом этого является рождение детей, имеющих более низкие показатели здоровья по сравнению с популяцией.

Установлено и подтверждается рядом исследований, что совпадение по трем локусам в аллелях DRB1, DQA1, DQB1 может служить значимым маркерным фактом повторных репродуктивных потерь.

Гипотеза о возможной связи между определенными генотипами крови и генами фолатного обмена отвечающими за предрасположенность к тем или иным состояниям требует дополнительных доказательств, без чего невозможно более четко определять семьи, составляющие группу риска по репродуктивным потерям и рождению детей с ВПР.

Увеличение частоты хромосомных нарушений в настоящем исследовании отмечается за счет инверсий и других изменений в хромосомах. Полученные результаты не позволяют отнести инверсии в хромосомах к варианту нормы. Частота транслокаций и мозаицизма в хромосомах, регистрируемая среди семей с ПБ, статистически значимо не отличалась от данных литературы.

С медико-генетических позиций, согласно нашим данным, цитогенетическое обследование следует проводить в семьях с невынашиванием беременности, имеющих в анамнезе ребенка с пороком развития и/или мертворожденного, не исключая в то же время семьи с фенотипически здоровыми детьми. Данная рекомендация применима как для

ретроспективного, так и для проспективного медико-генетического консультирования всех вступающих в брак, имеющих родственников с выше перечисленными нарушениями.

ВЫВОДЫ

1. В структуре постнатальной заболеваемости детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности, статистически значимо чаще встречаются аллергические (бронхиальная астма, атопический дерматит и др.), сердечнососудистые заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит), заболевания эндокринной системы (ожирение), отмечается тенденция к росту нервно-психических заболеваний и значительное увеличение числа часто болеющих детей.
2. Статистически значимо доказано, что у детей из семей с повторным невынашиванием беременности частота наследственных аутосомно-доминантных заболеваний (32,68 ‰) и врожденных пороков развития (104,58‰) превышает частоту у детей из семей без репродуктивных потерь.
3. Снижение физического развития (роста и массы тела) статистически значимо установлено только у мальчиков, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности. Отличий уровня интеллектуального развития детей по данным психологического тестирования не выявлено.
4. Статистически значимые явления инбридинга в семьях с репродуктивными потерями определены при наличии в анамнезе женщин трех и более выкидышей в сроки до 12 недель беременности. В семьях с повторным невынашиванием беременности установлено статистически значимо в 2 раза больше родственников с репродуктивными нарушениями, по сравнению с семьями группы сравнения, это может свидетельствовать о роли наследственной составляющей, приводящей к репродуктивным потерям.
5. Основной вклад в формирование возрастзависимой патологии в семьях с репродуктивными потерями оказывают статистически значимые патологические характеристики женщин старшего возраста.
6. Первостепенное влияние на здоровье детей оказывают генетические характеристики и патология беременности. Суммарные риски исследованных патологических состояний статистически значимо в 3 раза превышают популяционные показатели.
7. Определена статистически значимая высокая частота хромосомных нарушений (12.7%) в семьях с невынашиванием беременности, что в 2 раза выше среднепопуляционных показателей (6,65%) за счет инверсий, делеций, полисомии.
8. Статистически значимым маркерным фактом репродуктивных потерь является совпадение по трем локусам в аллелях DRB1, DQA1, DQB1.

9. Обнаружено статистически значимое повышение частоты нарушения течения беременности у женщин (ранние гестозы, угроза прерывания беременности) в семьях с повторным невынашиванием беременности, что сопровождалось ростом числа рождения детей с врожденными пороками развития и увеличением числа малых аномалий развития. Сегрегационных нарушений по полу в группе детей не установлено (показатель сегрегации 1,01).
10. Статистически значимого влияния вредных факторов производства (химических, физических) и вредных привычек (курение, алкоголь) на вынашивание беременности и, как следствие, на здоровье ребенка не обнаружено.
11. Разработана система этапного мониторинга состояния здоровья детей из семей с повторным невынашиванием беременности, основанная на учете пятикритериальной интегральной оценки эффектов воздействия различных критериев риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с накоплением наследственной патологии у детей из семей с репродуктивными потерями необходим направленный мониторинг до и после рождения детей. Система мониторинга должна включать прекоцепционное консультирование семей, обследование беременных в пренатальном периоде, наблюдение детей в постнатальном периоде.
2. На этапе прекоцепционного консультирования рекомендуется систематическое наблюдение врачей-специалистов: врача акушер-гинеколога в кабинете по невынашиванию беременности (женская консультация, перинатальный центр, центр охраны здоровья семьи и репродукции), врача-эндокринолога, андролога (для мужчин), врача-генетика (выявление генетически детерминированных нарушений и определение риска рождения ребенка с наследственной и тератогенной патологией). Обобщение результатов обследования и лечения в семьях с невынашиванием беременности целесообразно проводить врачом-акушером-гинекологом.
3. На основе разработанного алгоритма и мониторинга следует определять амбулаторный и/или стационарный этап лечения. Объемы обследования беременных женщин и методы проводимой профилактики и лечения должны быть дифференцированными для каждого триместра беременности:
 - в первом триместре беременным с нарушением репродукции проводится клинико-иммунологическое обследование (клинические анализы крови, уровни иммуноглобулинов, вирусологическое обследование, анализ гормонов регулирующих репродуктивную функцию), лимфоцитотерапия, назначение препаратов фолиевой кислоты, УЗИ плода с определением РААР-А и ХГЧ (11-13 недель беременности).;
 - во втором триместре беременности наблюдение осуществляется врачом акушер-гинекологом кабинета по невынашиванию беременности. Обязательное проведения УЗИ плода в сроке 16-18

недель беременности с определением альфа-фетопротеина, бета-ХГ, эстриола и расчета риска рождения ребенка с патологией. В случае выявления ВПР у плода, беременная направляется на пренатальный консилиум. Показаниями для госпитализации являются инвазивная пренатальная диагностика (биопсия хориона, плаценты, амниоцентез, кордоцентез);

- тактика мероприятий в третьем триместре определяется сроками обращения беременной в кабинет по невынашиванию, результатов экспертных оценок УЗИ плода, пренатального консилиума, выработки тактики родоразрешения и возможности проведения пренатальных хирургических вмешательств.

4. В семьях с репродуктивными потерями обязателен мониторинг состояния здоровья детей с периода новорожденности с участием врача-неонатолога, врача-педиатра, а также врачей-специалистов: невролога, эндокринолога, аллерголога, гастроэнтеролога для раннего выявления отклонений. Особое внимание рекомендуется обращать на детей, родившихся в семьях, получавших лимфоцитотерапию в первый триместр беременности. В педиатрической практике рекомендуется использовать предложенную нами пятикритериальную систему оценки здоровья детей.

5. При подозрении на наличие сердечнососудистой патологии рекомендуется осмотр кардиолога с проведением ЭКГ, ЭХО КГ в возрасте ребенка 1 месяц; кратность обследований у других специалистов (невролога, ЛОР, хирурга) и специализированное обследование определяется по показаниям.

6. Для раннего выявления моногенной и хромосомной патологии у детей в семьях, отягощенных невынашиванием беременности, рекомендуется проводить глубокий анализ родословных членов семьи с привлечением врача-генетика и проведение хромосомного анализа (кариотип; по показаниям молекулярно-цитогенетический анализ) при выявлении информационно значимых микроаномалий развития.

7. Учитывая выраженное снижение резистентности детей в семьях с репродуктивными потерями необходима профилактика респираторно-вирусных заболеваний (закаливание, медикаментозная и фитотерапия).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гинзбург Б.Г. О частоте синдрома Дауна // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. -1998. - № 6.- С.13-14.
2. Гинзбург Б.Г. Методы определения частоты врожденных пороков развития и врожденных морфогенетических вариантов у детей в системе генетического мониторинга // **Педиатрия**. -1999.- № 4.-С.41-42.
3. Гинзбург Б.Г. Организация генетического мониторинга в Калужской области // **Педиатрия**. - 1999.- N 5.- С. 93-94.
4. Гинзбург Б.Г. Предупреждение влияния цитогенетических особенностей родителей на потомство. Тезисы докладов V Всероссийской научно практической конференции "Образование и здоровье". Калуга.-1999.- С.24-26.
5. Гинзбург Б.Г. Динамика частоты синдрома Дауна в разных регионах // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. - 2000. - № 3. - С.58.

6. Гинзбург Б.Г. Мониторинг синдрома Дауна // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. - 2000. - № 4. - С.54-55.
7. Гинзбург Б.Г. Цитогенетические аспекты невынашивания беременности в системе медико-генетического консультирования // **Проблемы репродукции**. - 2000. - Т.6. - №1. - С. 57-59.
8. Гинзбург Б.Г. Подходы к организации обращаемости в медико-генетический кабинет. Второй (четвертый) Российский съезд медицинских генетиков (Курск 17-19 мая 2000г.). Тезисы докладов, часть вторая. - С.119-120.
9. Гинзбург Б.Г. Системы крови АВО и резус как маркеры невынашивания беременности. Второй (четвертый) Российский съезд медицинских генетиков (Курск 17-19 мая 2000г.), Тезисы докладов, часть вторая. - С.120-123.
10. Гинзбург Б.Г. Распределение групп крови в семьях с невынашиванием беременности. Депонирована в Государственной центральной медицинской библиотеке 28.04.2000г., № Д-26463.
11. Гинзбург Б.Г. Прогнозирование возрастзависимой патологии у потомства в семьях с невынашиванием беременности // **Проблемы репродукции**. - 2000. - Т.6. - №3. - С.53-54.
12. Гинзбург Б.Г., Глазков П.В. Проблемы изосенсибилизации по группам крови и резус-фактору в семьях с невынашиванием беременности. Центральная районная больница-главное звено сельского здравоохранения. Актуальные вопросы научно-практической медицины – Орел. -2002. – С. 307-312.
13. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В. Лимфоцитотерапия при невынашивании беременности. Материалы 5-го Российского научного форума "Охрана здоровья матери и ребенка 2003". - Москва. - С. 59-60.
14. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В. Невынашивание беременности и проспективное медико-генетическое консультирование. Материалы 5-го Российского научного форума "Охрана здоровья матери и ребенка 2003". - Москва. - С. 60-61.
15. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Петрин А.Н.. Брачные расстояния и невынашивание беременности // **Проблемы репродукции**. - 2003. - Т.9. - №5. - С. 66-68.
16. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В.. Уровень образования среди семей с невынашиванием беременности, обратившихся в медико-генетическую консультацию. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции "Современные достижения клинической генетики" Москва, 25-27 ноября 2003г // **Медицинская генетика**. - 2003. - Т.2. - №10. - С.409.
17. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В.. Возможно новый подход к пре- и периконцепционной профилактики пороков развития у плода? Тезисы Всероссийской научно-практической конференции "Современные достижения клинической генетики" Москва, 25-27 ноября 2003г // **Медицинская генетика**. – 2003. - Т.2. - №10. - С.409.
18. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В., Петрин А.Н. Влияние брачного расстояния на невынашивание беременности. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции "Современные достижения клинической генетики" Москва, 25-27 ноября 2003г. // **Медицинская генетика**. - 2003. - Т.2.- № 10. - С. 409.
19. E.Ginzburg, B.Ginzburg. Pregnancy Loss and Prospective Medico-Genetic Consulting. European Meeting on Psychosocial aspects of Genetics, 12-15 june 2004, Munich, Germany // *European Journal of Human Genetics*. - 2004. - Vol. 12. - Suppl.1. - P. 119.
20. A.Petrin, B.Ginzburg, E.Ginzburg. Influence of marriage distance on Pregnancy Loss. European Meeting on Psychosocial aspects of Genetics, 12-15 june 2004, Munich, Germany // *European Journal of Human Genetics*. - 2004. - Vol.12. - Suppl.1. - P. 205.
21. B.Ginzburg, E.Ginzburg. Possible perhaps new Approach to pre-conceptional and while conceptional prophylaxis of fetus of deflations. European Meeting on Psychosocial aspects of Genetics, 12-15 june 2004, Munich, Germany // *European Journal of Human Genetics*.-2004. - Vol.12. - Suppl.1. - P. 337.
22. P.Glazkov, B.Ginzburg, E.Ginzburg. Level of education in families with Pregnancy Loss taking medical advice in Medico-Genetic Centre. European Meeting on Psychosocial aspects of Genetics, 12-15 june 2004, Munich, Germany // *European Journal of Human Genetics*. -2004. - Vol.12. - Suppl.1. - P. 337-338.
23. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В. Оценка уровня образования среди семей с невынашиванием беременности, обратившихся в МГК. Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», материалы конгресса. Москва 26-28 октября 2004. - С. 89.
24. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Кондратьев Ю.А. Новый подход к пре- и периконцепционной профилактике пороков развития плода. Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», материалы конгресса. Москва 26-28 октября 2004. - С. 89.
25. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Кондратьев Ю.А. Результаты цитогенетического обследования семей с невынашиванием беременности. Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», материалы конгресса. Москва 26-28 октября, 2004 . - С. 90.
26. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Петрин А.Н. Брачное расстояние среди семей с невынашиванием беременности. Третий Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», материалы конгресса. Москва 26-28 октября 2004. - С. 90.
27. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В.. Лимфоцитотерапия при невынашивании беременности // **Акушерство и гинекология**. - 2005. - №1. - С. 48-50.

28. Гинзбург Б.Г., Гинзбург Е.Б., Глазков П.В. Новый подход к пре- и периконцепционной профилактике пороков развития у плода. Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков // **Медицинская генетика**. - 2005. - Т.4. - № 4. - С.173.
29. B.Ginzburg. The influence of consanguinity on miscarriage. European Conference of Human Genetics 2009, May 23 – 26, 2009, Vienna, Austria // *European Journal of Human Genetics*. - 2009. - Vol.17. - Suppl. 2. - P.147.
30. Гинзбург Б.Г. Влияние типа брака на вынашивание беременности // **Акушерство и гинекология**. - 2010. - №2. - С.65-67.
31. Гинзбург Б.Г. Медико-демографические аспекты репродуктивных потерь // **Проблемы репродукции**. - 2010. - Т.16. - №6. - С.39-43.
32. Гинзбург Б.Г. Влияние некоторых вирусных инфекций на репродуктивные потери, внутриутробное и постнатальное развитие ребенка // **Проблемы репродукции**. - 2011. - Т.17. - № 4. - С.84-91.
33. Гинзбург Б.Г. Задержка роста плода и постнатальная патология // **Проблемы репродукции**. - 2011. - Т.17. - № 5. - С. 90-96.
34. Гинзбург Б.Г. Медико-демографические аспекты в Калужской области и их влияние на репродуктивные потери // **Проблемы репродукции**. - 2012. - Т.18. - № 1. - С.21-27.
35. B.Ginzburg. Genetic and demographic aspects in Kaluga region and among the families with reproductive losses. European Conference of Human Genetics 2012, June 23-26, 2012, Nürnberg, Germany // *European Journal of Human Genetics*. - 2012. - Vol. 20. - Suppl. 1. - P.377.
36. B.Ginzburg. Genetic diseases and congenital abnormalities of the children born in the families with reproductive losses (miscarriages). European Human Genetics Conference, June 8 - 11, 2013, Paris, France // *European Journal of Human Genetics*.-2013. - Vol. 21. - Suppl. 2. - P.549.
37. Гинзбург Б.Г. Наследственные заболевания и врожденные аномалии развития у детей, рожденных в семьях с репродуктивными потерями (невынашиванием беременности) // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. - 2013. - Т.58. - №4. - С.47-54.
38. Гинзбург Б.Г. Проблемы здоровья детей, рожденных у матерей с привычным невынашиванием беременности // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. - 2013. - Т.58. - №6. - С.42-45.
39. B.Ginzburg. Analysis of pedigrees of families with reproductive losses. The European Human Genetics Conference. Milan, Italy, May 31 - June 3, 2014 // *European Journal of Human Genetics*. - 2014. - Vol.22. - Suppl.1. - P.377.
40. E. Ginzburg, B. Ginzburg. Frequency of miscarriages twins. The European Human Genetics Conference. Milan, Italy, May 31 - June 3, 2014 // *European Journal of Human Genetics*.-2014.- Vol. 21. - Suppl.1. - P.383.
41. Гинзбург Б.Г., Калитыко Е.Н. Интеллектуальное развитие детей, рожденных женщинами с невынашиванием беременности в анамнезе // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. - 2014. -Т.59. - №2. - С. 99-102.
42. Гинзбург Б.Г. Лимфоцитотерапия как метод лечения пациенток с репродуктивными потерями при невынашивании беременности // **Российский вестник акушера-гинеколога**. - 2015.- N 1.- С.42-46.
43. Гинзбург Б.Г., Кобринский Б.А. Эпидемиологические факторы риска репродуктивных потерь и состояние живорожденных детей. Актуальные проблемы и достижения в медицине. / Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 3. г. Самара. - 2016. - С. 143-149.
44. Гинзбург Б.Г. Критерии здоровья детей рожденных в семьях с репродуктивными потерями // **Российский вестник перинатологии и педиатрии** - 2016. - Т.61. - № 4. - С.160.
45. Гинзбург Б.Г. Частота психоэмоциональных расстройств и поведения среди детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности // *Наука и мир*. - 2017. - Т.3. - №4 (44). - С. 66-68.
46. Гинзбург Б.Г. Факторы риска репродуктивных потерь и состояния живорожденных детей // *Вестник Калужского университета*. – 2017. - № 2. – С. 17- 22.
47. Частота психоэмоциональных расстройств и нарушений поведения среди детей, рожденных в семьях с повторным невынашиванием беременности // **Педиатрия**. – 2017. – Т.96.- № 4 с. 232-233.

Список условных сокращений

БЗР	-	беременности закончившиеся родами
ВЗ	-	врожденные заболевания
ВПР	-	врожденные пороки развития
ВРТ	-	вспомогательные репродуктивные технологии
ГС	-	группа сравнения
ЖФВ	-	женщины фертильного возраста
ЕК	-	естественные киллеры
ИКСИ	-	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ЛИТ	-	лимфоцитотерапия
МА	-	медицинский аборт
МАР	-	малые аномалии развития
МГК	-	медико-генетический кабинет
НБ	-	невынашивание беременности
ОГ	-	основная группа

ПБ	-	потеря беременности
ППБ	-	повторная потеря беременности
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РЖМ	-	родившиеся живыми и мертвыми
СП	-	соотношение полов
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ФР	-	фактор риска
ХА	-	хромосомные aberrации
ХГЧ	-	хорионический гонадотропин человека
ЦНС	-	центральная нервная система
ЧБД	-	часто болеющие дети
ЭКО	-	экстракорпоральное оплодотворение
HLA, Human Leucocyte Antigens	-	группа антигенов гистосовместимости
NT	-	толщина воротникового пространства
PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A)	-	ассоциированный с беременностью плазменный белок А