**Краткий итоговый аналитический отчет**

**о результатах выполненных научных работ в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением**

**«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**(ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России)**

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» 2020 г. в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ выполнял 5 прикладных НИР, 4 НИР в рамках организационного и информационного обеспечения поддержки фундаментальных, прикладных научных исследований и экспериментальных разработок и деятельности в области здравоохранения. Научные исследования проводились в рамках 2 научных платформ «Репродуктивное здоровье» и «Педиатрия».

**1. Разработка концепции внутриутробно программируемых патологических состояний, связанных с генетически детерминированными нарушениями иммунологического, метаболического и гемостазиологического ответа и патогенетическая коррекция выявленных нарушений**

Цель исследования - оптимизация тактики ведения беременности у пациенток группы риска перинатальной патологии с использованием современных технологий, моделированием патогенетических механизмов и разработкой патогенетической коррекции выявленных нарушений.

Результаты исследования. Установлено, что перинатальные исходы у новорожденных с ЭНМТ определяются, в первую очередь, сроком родоразрешения, и в меньшей степени зависят от факторов, осложняющих течение беременности. Показана эффективность использования суточного кардиомониторинга плода в сроках 22-32 недели гестации для объективной оценки его состояния и выбора оптимальной акушерской тактики.

Определены маркеры иммунологических реакций плода при гемолитической болезни, определяющих кратность внутриутробных гемотрансфузий.

Доказано, что в программах экстракорпорального оплодотворения у части пациенток формируется повышение общего свертывающего потенциала крови и слабая экспрессия проангиогенных факторов в плацентарной ткани, более выраженная после переноса эмбрионов в циклах стимуляции в сравнении с криопереносом.

Установлено генетически детерминированное снижение активности компонентов системы антиоксидантной системы у юных первородящих, приводящее к осложненному течению беременности и родов у этой категории пациенток.

Разработан способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у беременных женщин. Установлено, что нарушения углеводного обмена, после беременности на фоне ГСД, могут сохраняться на протяжении нескольких лет и обуславливать развитие предиабета и сахарного диабета 2 типа.

Разработаны новые технологии пренатальной нейровизуализации головного мозга плода. Обоснована необходимость тщательного исследования плаценты при нейродиагностической оценке состояния плода и новорожденного.

За период реализации НИР 2018-2020 гг. опубликованы 34 статьи в рейтинговых журналах, разработаны 4 учебных пособия и методические рекомендации, опубликована монография, получено 6 патентов на изобретение, по теме НИР защищено 5 кандидатских диссертаций, проведено 28 научно-практических мероприятий, в том числе, международных. Результаты внедрены в лечебные учреждения Уральского Федерального Округа.

2. **Прогнозирование инвалидизирующей патологии и разработка персонифицированных программ медицинского сопровождения и медикоабилитационных мероприятий у новорожденных групп высокого риска по развитию перинатальной заболеваемости с использованием инновационного оборудования отечественного производства**

Цель исследования - улучшение перинатальных исходов и оптимизация тактики наблюдения детей, родившихся от женщин группы высокого риска, с разработкой персонифицированных программ медицинского сопровождения и применением инновационного оборудования отечественного производства.

Использовано инновационное оборудование отечественного производства: аппарат поддержки дыхания неонатальный АПДН-01 с увлажнителем, инкубатор для новорождённых ИДН-03 с весами, обогреватель инфракрасный неонатальный «Лучистое тепло», облучатель фототерапевтический неонатальный ОФН-03, фиброоптическая система для фототерапии новорожденных «Били Флекс», аппарат для проведения респираторной поддержки методом СРАР SLE 1000, аппарат искусственной вентиляции легких SLE 5000, инкубатор неонатальный переносной «Bonny».

Результаты исследования. Определены информативные признаки, позволяющие на доклиническом этапе прогнозировать развитие гипотрофии, длительный клеточный энергодефицит и формирование инвалидизирующей патологии у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

Установлено, что у детей с ЭНМТ особенности иммунной системы имеют однонаправленный, провоспалительный характер и не изменяются в динамике постнатального периода вне зависимости от гестационного возраста (ГВ), что свидетельствует о высоком риске развития бактериальных осложнений и длительном течении воспалительного процесса. Применение технологии орофарингеального введения молозива детям с ЭНМТ в первые минуты жизни способствует быстрой коррекции транзиторной гипогликемии, сокращению продолжительности парентерального питания, большей прибавке массы тела и снижению частоты инфекционных заболеваний в неонатальном периоде.

Определены особенности компенсаторно-приспособительных реакций сердца, заключающиеся в его ремоделировании, представленным увеличением индекса сферичности (ИС) правого желудочка, увеличением времени изоволюмического расслабления (ВИР) левого желудочка.

У детей от матерей с сахарным диабетом 1 типа установлены высокий уровень гликемии и дисбаланс липидного спектра в виде повышенного содержания холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности на протяжении первого года жизни, что позволяет отнести данный контингент детей к группе риска по раннему развитию ожирения и метаболического синдрома.

Разработаны персонифицированные способы прогноза и развития хронической инвалидизирующей патологии у новорожденных от матерей группы высокого риска. Созданы алгоритмы наблюдения детей с различной патологией для формирования персонифицированных программ медицинского сопровождения.

За период реализации НИР 2018-2020 гг. опубликованы 21 статья в рейтинговых журналах, разработано учебные пособие и методические рекомендации, получено 11 патентов на изобретение, по теме НИР защищено 5 кандидатских диссертаций, проведено 7 научно-практических мероприятий, в том числе, международных. Результаты внедрены в лечебные учреждения Уральского Федерального Округа.

**3. Разработка инновационных подходов к повышению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий**

Цель исследования - разработка путей повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия.

Результаты исследования. Определены морфо-функциональные предикторы эндометриальной дисфункции у женщин с первичным бесплодием при пролиферативных заболеваниях матки (n=162). У всех женщин была проведена оценка регулятора клеточного цикла PTEN при пролиферативных заболеваниях матки, выявлены корреляции с развитием бесплодия. Готовность эндометрия к имплантации эмбриона у женщин с бесплодием при пролиферативных заболеваниях матки может быть оценена с использованием прогностически значимых показателей: регулятора клеточного цикла PTEN, CD20, VEGFr3, p53, PR. Выявленные критерии позволили сформулировать предложение по оптимизации алгоритма обследования женщин с маточной формой бесплодия с использованием определения иммуногистохимических маркеров.

Проведена оценка клинической эффективности и влияния на рецептивность эндометрия органосохраняющего лечения миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, планирующих беременность (n=85)

Разработана усовершенствованная модель прогнозирования эффективности лечения симптомной миомы матки методом ФУЗ-МРТ аблации, включающая данные о наличии меноррагий, структурных характеристиках узла миомы матки и гемодинамических параметрах маточного кровотока, которая позволяет персонифицировать выбор верной лечебной тактики у женщин с миомой матки репродуктивного возраста, планирующих беременность.

Проведена оценка морфо-функционального состояния эндометрия и рубцовой ткани миометрия у пациенток с эндометриозом несостоятельного рубца на матке от операции кесарево сечение (n=54). Определены клинико-лабораторные критерии двух патогенетических вариантов формирования несостоятельного рубца на матке – на фоне воспалительного процесса и на фоне нарушения неоангиогенеза с формированием в дальнейшем эндометриоза рубца.

За период реализации НИР 2018-2020 гг. опубликованы 27 статьей в рейтинговых отечественных журналах, 8 статей в зарубежных журналах с импакт-фактором более 1, разработаны 5 учебных пособий и методические рекомендации, опубликованы 4 монографии, получено 7 патентов на изобретение, по теме НИР защищено 7 кандидатских диссертаций, 1 докторская диссертация. Результаты внедрены в лечебные учреждения Уральского Федерального Округа.

**4. Разработка новых технологий пренатальной хирургической коррекции инвалидизирующей патологии плода и отечественных моделей инструментария для внутриутробных вмешательств**

Цель исследования - оценка эффективности оказания медицинской помощи при некоторых состояниях плода с использованием методов фетальной хирургии.

Методология и методы исследования. На первом этапе – экспериментальное исследование на животных, на втором этапе - проспективное обсервационное когортное исследование. Определялась клиническая эффективность проведения разработанных технологий внутриутробных операций у пациенток врожденными пороками развития и фетопатиями.

Результаты исследования. В клиническую практику внедрены нейрохирургические операции (внутриутробной коррекции спинно-мозговой грыжи и обструктивной гидроцефалии плода) под контролем фетоскопии и получены отдаленные исходы. Проведен анализ развития и исходов беременностей с синдромом фето-фетальной трансфузии (СФФТ) и селективной задержкой у плодов при монохориальном многоплодии. Установлена высокая эффективность данных хирургических методов при некоторых патологических состояниях лечения плодов. На основании полученных результатов можно ожидать существенный вклад данных методик в систему реабилитации пациентов данной группы. Определены показания для применения внутриутробных методов коррекции.

Научная новизна состоит в разработке и внедрении инновационных операционных технологий фетальной хирургии - внутриутробной коррекции врожденных пороков развития плода (гидроцефалии, менингомиелоцеле, синдрома фето-фетальной трансфузии, гемолитической болезни плода, обструктивных уропатий) с применением фетоскопического доступа. Разработан протокол операции и впервые в РФ проведена фетоскопическая коррекция СФФТ при моноамниотической двойне (данная операция 7-я в мире). Комплексная оценка исходов беременностей и состояния новорожденных после применения фетальных методов коррекциипоказала, что все эксклюзивные фетальные операции проведены с положительным исходом (закончились рождением здоровых детей).

За период реализации НИР 2018-2020 гг. опубликованы 19 статьей в отечественных рейтинговых журналах, статья в зарубежном журнале с импакт-фактором более 1, разработаны 4 учебных пособия и методические рекомендации, опубликованы 2 монографии, получено 9 патентов на изобретение, по теме НИР защищено 2 кандидатских диссертаций, 1 докторская диссертация, проведено 4 научно-практических мероприятий, в том числе, международных. Результаты внедрены в лечебные учреждения Уральского Федерального Округа.

**5. Новые подходы к выбору метода анестезиологической защиты беременных в родах, при абдоминальном родоразрешении и при внутриутробных оперативных вмешательствах на плоде**

Цель исследования - обеспечить безопасность анестезиологической защиты юных первородящих женщин при родах через естественные родовые пути, беременных с физиологически протекающей беременностью и гипертензивными состояниями, беременных с многоплодной беременностью при абдоминальном родоразрешении, с учетом интересов матери, плода и новорожденного.

Результаты исследования. Длительная эпидуральная анальгезия родов (ДЭА) у юных женщин является наиболее эффективным вариантом обезболивания родов в сравнении с применением наркотического анальгетика (промедола) и сопровождается отчетливым снижением оценки уровня боли, не имея четкой взаимосвязи с возникновением боли в спине в послеродовом периоде.

При абдоминальном родоразрешении беременных с тяжелой преэклампсией метод анестезиологической защиты не оказывает статистически значимого влияния на течение периода ранней адаптации новорожденных и формирование основных патологических состояний в раннем неонатальном периоде. Полученные результаты позволяют обоснованно рекомендовать как спинальную, так и общую анестезию с позиции «безопасности» плода и новорожденного при родоразрешении этой категории беременных. Предпочтительнее использовать спинальную анестезию в связи с низким риском известных осложнений матери.

У беременных с двойней, в сравнении с одноплодной беременностью, выявлены достоверно более высокие значения ЧСС, среднего АД и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), а так же достоверно более низкие показатели ударного объема (УО) и сердечного индекса (СИ). Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии синдрома аорто-кавальной компрессии при многоплодной беременности на гемодинамику матери, несмотря на принятые меры по его профилактике

За период реализации НИР 2018-2020 гг. опубликовано 7 статьей в рейтинговых отечественных журналах, опубликованы клинические рекомендации, получен патент на изобретение. Результаты внедрены в лечебные учреждения Уральского Федерального Округа.

**6. Перинатальный аудит в улучшении качества работы службы охраны материнства и детства Уральского федерального округа и прикрепленных территорий Сибирского и Приволжского федеральных округов**

Цель работы: Разработка научно-обоснованных предложений по улучшению работы службы охраны материнства и детства в субъектах УФО и прикрепленных территориях ПФО и СФО, путем проведения перинатальных аудитов и онлайн-мониторинга индикаторных показателей

Методы исследования - очно-заочный перинатальный аудит акушерско-гинекологической и неонатологической службы субъектов УФО, прикрепленных территорий ПФО и СФО. Анализ показателей работы службы родовспоможения каждого субъекта с использованием перцентильного метода, анализ действующих территориальных приказов, отчетов ЛПУ, первичной медицинской документации случаев материнской и младенческой смертности в каждом субъекте УФО, а также на прикрепленных территориях Сибирского и Приволжского федеральных округов. Аудит проводился по разработанной с участием специалистов МЗ РФ программе.

Результаты исследования. В рамках перинатального аудита проведен онлайн-мониторинг основных индикаторных показателей работы службы территорий УФО и прикрепленных территорий ПФО и СФО (выборочно). На материале проведенных аудитов учреждений второго уровня разработаны дифференцированные критерии оценки работы учреждений родовспоможения второй группы, определены их целевые показатели, которые апробированы при проведении аудитов учреждений второго уровня. К целевым показателям отнесены доля нормальных родов (30-50%), процент абдоминального родоразрешения (не более 15%), доля преждевременных родов 3-5%, доля сверхранних преждевременных родов не более 0,1% от числа родов. Разработан дифференцированный подход к оценке эффективности оперативного родоразрешения в зависимости от уровня учреждения и перинатальных исходов, апробация разработанной модели оценки эффективности кесарева сечения в учреждениях 1, 2 и 3 группы на курируемых территориях.

Разработана программа перепрофилирования перинатального центра для оказания помощи пациентам с новой короновирусной инфекцией. Проводится мониторинг заболеваемости новой короновирусной инфекцией беременных и родильниц УФО. Случаев материнской смертности связанной с короновирусом за первые 9 мес. 2020 года в УФО не зарегистрировано.

За период реализации НИР 2018-2020 гг. опубликовано 8 статей в рейтинговых журналах, разработаны учебные пособия и методические рекомендации, проведено 4 научно-практических мероприятия.

**7. Медико-организационное обоснование путей профилактики критических состояний в акушерстве и неонатологии в зависимости от уровня организации службы родовспоможения**

Цель исследования - на основании медико-социального исследования критических акушерских и неонатальных состояний, определение основных направлений профилактики для снижения уровня материнской и перинатальной смертности в отдельных территориях и NM в УФО.

Результаты исследования. Создана и апробирована модель регистрации случаев near-miss (NM) в регионе. Разработана карта донесения и электронный регистр случаев «near miss» УФО. Всего регистр состоит из 1397 случаев NM, произошедших в УФО за период с 2014г. по 2019 г. Основной причиной развития NM являлось кровотечение вне зависимости от срока гестации. По уровню оказания помощи лидировала третья группа учреждений родовспоможения во всех моделях организации перинатальной помощи. Диагностические дефекты оказания медицинской помощи занимали лидирующую позицию. Учреждения родовспоможения первой группы значительно ограничены в плане ресурсов и компетенций в качественном оказании медицинской помощи при акушерских кровотечениях. Систематическое повышение квалификации специалистов с применением симуляционных технологий, командных тренингов, особенно в учреждениях родовспоможения с малым количеством родов позволило улучшить качество оказания медицинской помощи.

За период реализации НИР 2018-2020 гг. разработаны технологии мониторинга случаев Near miss, акушерские и неонатальные карты донесения случаев, публиковано 6 статей в рейтинговых журналах, разработаны учебные пособия и методические рекомендации, проведено 4 научно-практических мероприятия.

**8. Системная оценка результатов ВРТ и перинатальных исходов в зависимости от применения различных методов ВРТ**

Цель исследования - разработка и внедрение современных технологий, направленных на повышение качества медицинской помощи супружеским парам с бесплодием и улучшение перинатальных исходов в результате проведения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Результаты исследования. У пациенток с наружным генитальным эндометриозом, применение короткого протокола с агонистом гонадотропин-релизинг гормона не оказалось эффективным. Наименьшая частота «пустых» фолликулов, а также наиболее эффективные программы ВРТ наблюдаются при применении длинного протокола с агонистом гонадотропин-релизинг гормона.

Анализ особенностей компактизации хроматина сперматозоидов у пациентов с бесплодием показывает вовлечение ряда цитокинов в процесс сперматогенеза. Ухудшение параметров структурной организации сперматозоидов и в последующем отклонение от нормы показателей спермограммы происходит на фоне запуска каскада провоспалительных реакций на локальном уровне.

Функциональное состояние эндометрия при маточной форме бесплодия характеризуется нарушением рецептивности в виде неполноценности фазовых изменений эндометрия, недостаточности секреторной трансформации желез, уменьшения их количества, расстройствами кровообращения, уменьшения высоты и/или площади пиноподий.

Определена роль синергии полиморфизма генов, ассоциированных с риском формирования тромбофилии, и фактора роста эндотелия сосудов в формировании гиперкоагуляционных изменений крови у женщин после переноса эмбрионов в стимулированном цикле и криопереносе. Разработано и внедрено правило прогноза осложненного течения беременности после переноса витрифицированных эмбрионов в программах ВРТ.

На основании проведенных исследований предложена комплексная система оказания помощи супружеским парам с бесплодием, направленная на повышение эффективности ВРТ и улучшению перинатальных исходов.

За период реализации НИР 2018-2020 гг. опубликованы 21 статья в рейтинговых журналах, в том числе, международных, разработаны учебные пособия и методические рекомендации, опубликованы 2 монографии, получено 5 патентов на изобретение, программа ЭВМ. Результаты внедрены в лечебные учреждения Уральского Федерального Округа.

**9. Разработка региональной модели скрининга предраковых заболеваний шейки матки в уральском федеральном округе**

Цель исследования - организация скрининга, лечения, реабилитации предраковых и раковых заболеваний шейки матки в УФО для снижения распространенности цервикальной онкопатологии.

Результаты исследования. Определены клинико-эпидемиологических особенности РШМ в Свердловской области, его место среди других ВПЧ-ассоциированных онкозаболеваний, основанное на ретроспективном анализе ракового регистра Свердловской области.

Проведено изучение предикторной роли лактобациллярной флоры цервико-вагинальной экосистемы. Подтверждено, что при доминировании лактобактерий iners достоверно чаще наблюдается возникновение ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний.

Изучена предикторная роль эндокринных нарушений для развития цервикальных неоплазий и РШМ для прогноза развития заболевания. Подтверждено, что овуляторные дисфункции имеют среднюю коррелятивную связь с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени онкогенного риска.

Изучены иммуногистохимические особенности локального иммунного микроокружения при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях высокой степени. Установлено увеличение доли клеток с экспрессией рецепторов CD3, CD20, плазматических клеток (CD138) в строме и уменьшения M-CSF в клетках эпителия.

Изучено влияние ВПЧ на развитие беременности и на результаты ЭКО для разработки в последующем практических рекомендаций в программах ЭКО. Выявлено, что стимуляция суперовуляции не влияет на морфологические и иммуногистохимические характеристики неоплазии I степени. Подтверждено, что цервикальная патология, сопряженная с ВПЧ, негативно влияет на течение беременности после применения ЭКО.

Проведено маркетинговое исследование методом социологического интервьюирования приверженности медицинского персонала и населения Свердловской области к скринингу и вакцинопрофилактике рака шейки матки. Выявлено, что население более привержено проведению профилактических программ по РШМ, чем медицинские работники, что послужило мотивацией для разработки обучающих программ для населения и медицинских работников.

За период реализации НИР 2018-2020 гг. опубликовано 20 статей в рейтинговых журналах, разработаны учебные пособия и методические рекомендации, получено 3 патента на изобретение, по теме НИР подготовлена кандидатская диссертация, проведено 4 научно-практических мероприятия. Результаты внедрены в лечебные учреждения Уральского Федерального Округа.

Директор ФГБУ «НИИ ОММ»

Минздрава России, д.м.н. Г.Б. Мальгина