

# ОТЧЕТ О ХОДЕ РЕАЛИЗАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК В 2019 г

## Проведение прикладных научных исследований

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

1.1. Закончено исследование по изучению роли генетически детерминированных особенностей энергообмена в формировании плацентарной недостаточности с исходом в синдром задержки роста плода. Доказано, что у пациенток с беременностью, осложненной суб- и декомпенсированной формой плацентарной недостаточности без нарушения кровообращения в системе мать-плацента-плод снижен уровень ЛПНП, холестерина и триглицеридов, ассоциированные с патологическими полиморфизмами генов энергетического обмена PPARGC 1A S482G G>A, PPARGC 1B A203P G>C, AMPD: Q12X G>A. Исследование позволило разработать правило прогноза формирования СЗРП у пациенток группы высокого риска перинатальных осложнений, имеющее высокую степень информативности (чувствительность 72,94%, специфичность 82,14%, эффективность 75,22%), на основании которого был разработан алгоритм обследования этой категории больных.

1.2. Проводится исследование состояния системы гемостаза и его генетические аспекты при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения. Доказано, что в результате переноса «свежих» эмбрионов происходит достоверное усиление активации гемокоагуляции, связанное, вероятно, с гормональной стимуляцией

суперовуляции, являющейся дополнительным мощным активирующим фактором запуска процессов тромбообразования. Установлена ассоциация полиморфного локуса 1565T>C гена ITGB3 и -2578C>A гена VEGF-A с гиперкоагуляционными изменениями. При анализе межгенных взаимодействий выявлены 16 генотипов повышенного риска развития гиперкоагуляции и 4 генотипа пониженного риска, а также 7 генотипов отсутствия риска развития гиперкоагуляции.

1.3. Отмечено, что применение ВРТ в качестве метода лечения бесплодия не увеличивает риск неблагоприятных перинатальных исходов, однако течение индуцированной беременности и дети, зачатые с использованием ВРТ требуют наблюдения в динамике и оценки физического и нервно-психического развития. Показано, что одним из ключевых моментов в формировании перинатального поражения ЦНС у доношенных детей, родившихся от индуцированной беременности является дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров, сопровождающийся повышением уровня про- и противовоспалительных цитокинов.

1.5. Продолжается исследование особенностей течения беременности и родов у юных первородящих. Перспективным направлением представляется исследование уровня активности ферментов антиоксидантной защиты и определения генетической стрессоустойчивости организма, как предиктор готовности к материнству, что имеет большую практическую значимость.

1.6. Проводится исследование молекулярно-генетических основ и межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к гестационному сахарному диабету. Выявлено 7 генотипов повышенного риска ГСД и 15 генотипов пониженного риска формирования ГСД. На основании проведенных исследований была разработана трехлокусная модель генетической предрасположенности к данной многофакторной патологии, согласно которой комбинация трех генотипов по трем полиморфным вариантам генов KCNJ11 (K23E C>T),

PPARG (P12A C>G) и TCF7L2 (IVS4 G>T), обуславливают повышенный риск ГСД.

1.7. Продолжается изучение иммунологических аспектов обоснования кратности внутриутробных гемотрансфузий при гемолитической болезни плода. Показано, что внутриутробные внутрисосудистые гемотрансфузии плоду при гемолитической болезни по резус-фактору приводят к ранней ответной реакции клеточного звена их иммунной системы в виде, уменьшения компонента С3 системы комплемента, а так же повышения CD3 Т-клеток и В-лимфоцитов по рецептору IgE (CD3CD23) и снижения уровня лимфоцитов у новорожденных. Выявленные иммунологические изменения могут быть использованы при прогнозе скорости деградации гемоглобина и определении кратности внутриутробных гемотрансфузий.

## **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**

2.1. Проанализированы перинатальные исходы многоплодных беременностей. Изучен анамнез матерей новорожденных детей из двоен с дезадаптацией сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде. Показано, что матери новорожденных детей с дезадаптацией сердца в 3 раза чаще страдали хроническим пиелонефритом, в два раза чаще - анемией и ожирением, в 1,6 раза чаще - вегетососудистой дистонией, артериальной гипертензией и внутриматочной бактериальной инфекцией; в 2,5 раза чаще наблюдались в анамнезе медицинские аборт и выкидыши, случаи неразвивающейся беременности. Осложнениями беременности, влияющими на формирование дезадаптации сердца новорожденного, являются субкомпенсированная форма хронической фето-плацентарной недостаточности, умеренная преэклампсия в (25%), анемия и гестационный

сахарный диабет (34%). Выявленные нами факторы риска могут применяться для диагностики и разработки профилактических мероприятий развития дезадаптации сердца новорожденного, начиная с внутриутробного периода.

2.2. Показано, что дети при монохориальном типе плацентации по сравнению с дихориальным в 3 раза чаще развиваются внутриутробно в условиях субкомпенсированной формы плацентарной недостаточности с нарушением маточно-плацентарного кровообращения; в 2 раза чаще – при гипертензивных расстройствах матери. Угроза прерывания беременности при монохориальной двойне в 3,7 раза выше, чем при дихориальной двойне. Дети из монохориальной двойни в 2,4 раза чаще рождаются в тяжелом состоянии и в 5 раз чаще имеют респираторные нарушения и клинические признаки гипоксического повреждения ЦНС. Несмотря на тщательное наблюдение двуплодных беременностей проблема поиска путей улучшения перинатальных исходов остается актуальной и требует дальнейших исследований.

2.3. Изучение сердечно-сосудистой системы детей с задержкой внутриутробного роста показало длительное персистирование у них фетальных коммуникаций, феномен ремоделирования сердца, снижение сократительной функции и эндотелиальную дисфункцию в виде изменения соотношения вазоконстрикторов и вазодилататоров, снижения содержания в крови эндотелина-1, оксида азота и повышение содержания ренина и VEGF в течение первого года жизни.

2.4. Исследование электрофизиологических свойств сердца новорожденных выявило тесную корреляционную зависимость между изменением ЭКГ и патологическими факторами со стороны матери (метаболические изменения миокарда и медицинские аборты ( $r=0,674$ ,  $p=0,005$ ), репродуктивные потери ( $r=0,728$ ,  $p=0,004$ ), носительство ЦМВ-инфекции ( $r=0,592$ ,  $p<0,02$ ), преэклампсия ( $r=0,741$ ,  $p<0,003$ ), субкомпенсированная форма ХФПН ( $r=0,741$ ,  $p<0,003$ ). Выявлена прямая тесная корреляционная связь между наличием церебральной ишемии II

степени в неонатальном периоде и нарушением метаболизма и проводимости ( $rs0,958$ ,  $p=0,000$  и  $rs0,823$ ,  $p<0,000$ ), РДС – с нарушением ритма и проводимости ( $rs0,845$ ,  $p=0,002$  и  $rs0,792$ ,  $p=0,002$ ), ВЖКП степени с нарушением метаболизма миокарда ( $rs0,794$ ,  $p=0,003$ ). Электрофизиологические изменения сердца у этих детей носят пролонгированный характер, что диктует необходимость наблюдения в течение времени, определяемого детским кардиологом.

2.5. Проведено исследование состояние иммунной системы у глубоко недоношенных детей. Показано преобладание провоспалительного звена врожденного (NK-клетки, IL-8) и адаптивного иммунитета, что характеризуется увеличением количества лимфоцитов и их субпопуляций CD3+, CD19+, CD4+CD25+, CD3+, CD19+, CD4+CD25+ и доказана роль этих изменений в формировании инвалидизирующей формы бронхо-легочной дисплазии. Данное исследование позволило разработать правило прогноза формирования бронхо-легочной дисплазии (Специфичность метода – 88,9%, чувствительность – 90,0%. Эффективность – 89,5%).

2.6. Завершено изучение катамнеза детей, перенесших внутриутробную внутрисосудистую гемотрансфузию по поводу тяжелого течения гемолитической болезни плода. Показано, что в неонатальном периоде происходит компенсация анемии, сопровождающаяся нормализацией уровня эритроцитов, гемоглобина и эритропоэтина. Однако, начиная с 3-х месяцев жизни, возможно истощение компенсаторных механизмов и манифестация анемии в течение первого года жизни, что требует соответствующей коррекции анемии.

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

3.1. Разработаны пути повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия. Разработана система диагностических мероприятий, предусматривающая оценку информативных ультразвуковых, морфофункциональных

характеристик и состояния микробиоты эндометрия, диагностическую гистероскопию и определение рецептивности эндометрия по разработанной модели прогноза, что позволяет с точностью 92,5% диагностировать нарушения рецептивности эндометрия и детализировать их причину.

3.2. С целью определения эффективности различных видов хирургической коррекции несостоятельного рубца на матке после операции кесарево сечение на этапе прегравидарной подготовки к ВРТ обследовано 108 женщин, из которых 56 пациенткам проводилась лапароскопическая коррекция «синдрома ниши» с применением однорядного отдельно-узлового шва мультифиламентной синтетической рассасывающейся нитью; 52 пациенткам проводилась технология ушивания с применением двухрядного непрерывного шва монофиламентной самофиксирующейся аркерной рассасывающейся нитью. Выполнена ультразвуковая оценка состояния рубца на матке. Не выявлено достоверных отличий в толщине рубца в группах наблюдения ( $4,64 \pm 0,3$  мм против  $4,12 \pm 0,42$  мм;  $p > 0,05$ ), частоте рецидивов ( $1,9 \pm 0,3$  % против  $1,78 \pm 0,7\%$ ;  $p > 0,05$ ). В обеих группах за время наблюдения не выявлено случаев послеоперационных осложнений. Получены данные о 31 (55,3%) наступившей беременности в первой группе и 24 (46,15%) случаях беременности во второй группе;  $p > 0,05$ . Таким образом, обе технологии являются эффективными в отношении коррекции несостоятельности рубца на матке после операции кесарево сечения в аспекте прегравидарной подготовки.

3.3. Проведен морфометрический анализ образцов эндометрия в период «окна имплантации» 34 женщин репродуктивного возраста с маточным бесплодием, обусловленным миомой матки, и 29 здоровых фертильных женщин. Фибропластическая трансформация стромы у женщин с бесплодием регистрировалась в 1,9 раз чаще (73,2% против 37,9%,  $p = 0,01$ ). Относительное число избылиующих пиноподий в этой группе женщин было достоверно ниже (23,5 % против 55,17%,  $p = 0,01$ ), созревающие и зрелые пиноподии в основной группе женщин наблюдались в 67,6% и 23,5%

образцов, соответственно, по сравнению с группой фертильных женщин, где незрелые пиноподии имели лишь 6,8% образцов, а в остальных 93% верифицированы зрелые пиноподии.

3.4. С целью определения предикторов эффективности фокусированной ультразвуковой абляции под контролем магнитно-резонансной томографии (ФУЗ-МРТ) в лечении симптомной миомы матки обследовано 54 пациентки репродуктивного возраста, планирующих беременность. Определены значимые параметры ультразвукового, доплерометрического исследования и магнитно-резонансной томографии для прогнозирования эффективности лечения миомы матки с применением ФУЗ-МРТ абляции. К ним относятся моноузловые миомы с локализацией по передней стенке матки (OR 2,98; 95%CL [1,91–9,75];  $p < 0,05$ ) и гипоинтенсивным типом МР-сигнала на T2-взвешанном изображении по данным МРТ (OR 10,11; 95%CL [2,62–38,96];  $p < 0,001$ ), однородный характер структуры миоматозного узла (OR 12,86; 95%CL [2,56–34,46];  $p < 0,001$ ) с высокорезистентным типом кровотока по капсуле узла (IR  $0,69 \pm 0,04$  против  $0,60 \pm 0,01$ ;  $p = 0,039$ ) и в спиральных артериях матки (IR a. uterine sin.  $0,70 \pm 0,03$  против  $0,60 \pm 0,01$ ;  $p = 0,004$ ; IR a. uterine dext.  $0,77 \pm 0,02$  против  $0,71 \pm 0,01$ ;  $p = 0,012$ ). На момент исследования получены данные о семи беременностях, наступивших после эффективного проведения процедуры, с благоприятными перинатальными исходами. Неинвазивные органосохраняющие методы лечения симптомной миомы матки (ФУЗ-МРТ) у пациенток репродуктивного возраста являются эффективной альтернативой хирургическому лечению, что позволяет сократить сроки прегравидарной подготовки и избежать вынашивания беременности в оперированной матке.

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

4.1. Проведена малоинвазивная, на «закрытой» матке, эндоскопическая внутриутробная вентрикулоцистерностомия ригидным эндоскопом с минимальной травмой для будущей матери и ребенка. Через год выполнено полное неврологическое обследование. Задержки в НПП не выявлено. Было проведено контрольное МРТ исследование желудочковой системы головного мозга, на которой отмечается положительная динамика, уменьшение размеров боковых желудочков в сравнении с данными компьютерной томографией в возрасте 6 месяцев. Эндоскопическая внутриутробная вентрикулоцистерностомия дна третьего желудочка во втором триместре беременности является эффективным, безопасным методом лечения на ранних сроках развития окклюзионной гидроцефалии и позволяет снизить риски развития необратимых изменений в головном мозге и предотвратить возникновение психоневрологической симптоматики.

4.2. Впервые в акушерской практике определена роль магнитно-резонансной томографии, в количественной оценке очаговых ишемических повреждений центральной нервной системы плодов с гемолитической болезнью по Rh-фактору. Выявлена взаимосвязь антенатальных ишемических повреждений ЦНС плодов при ГБ с гемолитической анемией различной степени тяжести. Систематизированы церебральные нарушения у плодов с гемолитической анемией, что позволило определить наиболее информативные МР-параметры, обеспечивающие достаточно точную оценку ишемических повреждений головного мозга плода при гемолитической болезни. Разработано правило прогноза целесообразности проведения внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий, отражающее связь результатов пренатального инструментального обследования плода с наличием анемии различной степени тяжести.

4.3. Внедрение в клиническую практику малоинвазивного метода шунтирования почек плода, использование более короткого стента с оригинальной формой пигтейлов, разработанного в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ, обеспечивает более надежную фиксацию в полостной системе почек



плода. Частота экспульсии стента снизилась с 85% до 13,3% [OR 0,15 (0,8-0,29),  $p < 0,01$ ]. Использование в клинической практике метода внутриматочного нефроамниального шунтирования позволило достоверно снизить постнатальные осложнения с 51% до 29% [OR 0,57(0,33-0,97),  $p=0,046$ ]. При шунтировании почек плода с использованием стента-эндопротеза «SDE-MED» 3.0Fr / 50мм позволило достичь положительного эффекта, связанного с восстановлением уродинамики без постнатальной хирургической коррекции обструктивной уropатии в 25% случаев (у 3 пациентов с односторонними и двусторонними гидронефрозами).

5. Новые подходы к выбору метода анестезиологической защиты беременных в родах, при абдоминальном родоразрешении и при внутриутробных оперативных вмешательствах на плоде "Установлено, что эпидуральная анальгезия (ЭА) родов у юных женщин обладает более выраженным обезболивающим эффектом по сравнению с применением наркотических анальгетиков по визуальной - аналоговой шкале (ВАШ) ( $p < 0,001$ ), но не имеет статистически значимого снижения уровня тревоги и депрессии в послеродовом периоде по шкале HADS ( $p > 0,05$ ). Снижение уровня рН пуповинной крови новорожденных при использовании ЭА ( $p = 0,027$ ) не влияет на оценку по шкале Апгар и оценку новорожденных по шкале NACS (Neurologic and adaptive capacity score) через 2 часа после рождения ( $p > 0,05$ ).

Новорожденные дети, родившиеся способом операции кесарева сечения в условиях общей анестезии с использованием севофлурана, чаще имеют более низкую оценку по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни ( $p < 0,05$ ), чаще рождаются с оценкой менее 7 баллов (ОШ= 3,059; 95% ДИ [1,019; 9,197]), чем дети, родившиеся в условиях спинальной анестезии.

Методом дискриминантного анализа определен способ прогноза гипербилирубинемии (общий билирубин крови  $\geq 256$  мкмоль/л) в раннем неонатальном периоде, на основании комплексной оценки показателей

пуповинной крови (концентрация TNF $\alpha$ , IL-10, общего NO<sub>2</sub>, уровень АЛТ), в сочетании с оценкой по шкале Апгар на 5 минуте жизни.

При сравнительном анализе параметров центральной гемодинамики выявлено, что у пациенток с многоплодной беременностью статистически значимо ниже ударный объем ( $p < 0,001$ ), сердечный индекс ( $p = 0,004$ ), индекс доставки кислорода ( $p = 0,001$ ) и выше общее периферическое сосудистое сопротивление ( $p = 0,004$ ), чем у женщин с одноплодной беременностью и небеременными женщинами ( $p < 0,05$ ). Неполное устранение аорто-кавальной компрессии у пациенток с многоплодной беременностью необходимо учитывать при выборе метода анестезии и профилактики гипотензии при абдоминальном родоразрешении.

**Организационное и информационное обеспечение поддержки  
фундаментальных, прикладных научных исследований и  
экспериментальных разработок, а также деятельности в области  
здравоохранения**

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

6.1 В результате проведенной работы в рамках перинатального аудита проводился онлайн-мониторинг основных индикаторных показателей работы службы территорий УФО и прикрепленных территорий ПФО и СФО (выборочно). В отчетный период во всех территориях УФО и ПФО внедрена трехуровневая система организации службы охраны материнства и детства. Проведен очный аудит четырех территорий ПФО (Оренбургская область, Нижегородская область, Республика Удмуртия, Республика Башкортостан), двух территории СФО (Республика Тыва, Республика Хакасия), в том числе 9 учреждений родовспоможения первого уровня, на территории Свердловской области проведен очный аудит и тренинг по неотложным состояниям в акушерстве в 16 учреждений родовспоможения первого уровня. На материале проведенных за 2018г аудитов учреждений первого уровня разработаны дифференцированные критерии оценки работы учреждений родовспоможения первой группы, определены их целевые показатели, на основе которых сформирован и апробирован чек-лист для проведения аудитов учреждений первого уровня. К целевым показателям отнесены доля нормальных родов (не менее 60%), процент абдоминального родоразрешения (4-8%), отсутствие плановых операций кесарево сечения, доля преждевременных родов менее 3%. Эти показатели отражают правильность сформированной маршрутизации в регионе и соблюдение её учреждениями первого уровня.

6.2 Даны рекомендации по повышению эффективности работы службы во всех мониторируемых территориях. По результатам проведенных аудитов сформулированы выводы о недостатках работы и предложения по оптимизации работы учреждений родовспоможения первого уровня курируемых территорий. Более 70 % учреждений первой группы не обеспечены круглосуточными дежурствами акушера-гинеколога. В 25% учреждений неоперирующие акушеры-гинекологи. Выявлены проблемы взаимодействия в междисциплинарной бригаде при оказании неотложной помощи.

6.3 Продолжена разработка дифференцированного подхода к оценке эффективности оперативного родоразрешения в зависимости от уровня учреждения и перинатальных исходов, проанализирована структура абдоминального родоразрешения по классификации Робсона на территориях УФО. Отмечается стабильно высокий уровень оперативных вмешательств в 1-й и 2-й клинических группах (первородящие, с гестационным сроком  $\geq 37$  недель, одноплодная беременность в головном предлежании), что обусловлено увеличением доли возрастных первородящих, женщин с ОАА (беременность в результате ЭКО), ОСА, эндокринной патологией, Основным резервом для снижения частоты кесарево сечения в регионе мы считаем выработку более взвешенного подхода к применению методов индукции родов и родоусиления, оценки КТГ. Кроме того, мы считаем важным направлением: предоставление возможности самостоятельных родов с рубцом на матке, анализ показаний к плановому кесареву сечению. Так в ЯНАО ни одна пациентка с рубцом на матке не родоразрешена через естественные родовые пути.

6.4 Продолжен сбор базы данных с курируемых территорий субъектов Российской Федерации о показаниях к абдоминальному родоразрешению и разработка дифференцированного подхода к оценке эффективности оперативного родоразрешения в зависимости от уровня учреждения и перинатальных исходов.

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

7.1. С целью определения основных причин развития near miss (NM) в зависимости от модели организации перинатальной помощи в УФО проведено сплошное когортное исследование генеральной совокупности 828 случаев near miss в УФО.

В УФО завершён переход на трехуровневую систему оказания перинатальной помощи и действуют различные модели оказания перинатальной помощи, в которых внедрена система мониторинга случаев несостоявшейся материнской смертности (мультицентровая с высокой плотностью населения, мультицентровая с низкой плотностью населения, моноцентровая). Наиболее наглядно показано преимущество трехуровневой системы оказания перинатальной помощи в территории ЯНАО за счёт уменьшения доли критических акушерских состояний в общем количестве родов (с 0,8% до 0,3%). При этом не выявлено зависимости частоты критических акушерских состояний от модели оказания перинатальной помощи в УФО.

7.2. Среди моделей организации перинатальной помощи выявлено преобладание доли NM в сроке гестации до 22 недель и более 22 недель в мультицентровой модели с высокой плотностью населения (МВПН), что может быть связано с особенностями территорий, входящих в эту модель. Мониторинг NM позволил оценить оптимальность организации трехуровневой системы перинатальной помощи с целью профилактики критических акушерских состояний.

В структуре причин развития NM преобладали критические состояния в сроке беременности более 22 недель во всех территориях УФО. Эта тенденция сохранялась на протяжении всех пяти лет наблюдения. Основной причиной развития NM являлось кровотечение вне зависимости от срока

гестации. При анализе групп дефектов оказания медицинской помощи на стационарном этапе лидирующими дефектами достоверно чаще выявлены диагностические в модели МВПН и лечебные в МНПН. При проведении анализа прогнозирования критических акушерских состояний с исходом в материнские потери в УФО отмечено, что при условии снижения критических акушерских состояний в УФО на 276 случаев (т.е. в 2 раза) риск материнских потерь снижается на 12,7%.

7.3. Проведенный аудит учреждений родовспоможения I группы показал, что учреждения родовспоможения первой группы значительно ограничены в качественном оказании медицинской помощи при акушерских кровотечениях, что влечет за собой необходимость административных решений с целью снижения рисков развития критических акушерских состояний, материнской и перинатальной смертности.

7.4. Разделение новорожденных на две модели neonatal near miss, четкое определение параметров включения в ту или иную модель, создание регионального регистра neonatal near miss позволит оценить качество оказания медицинской помощи в различных родовспомогательных учреждениях и определить критерии неблагоприятных прогнозов для новорожденных из каждой модели.

Таким образом, структура критических акушерских состояний, материнской смертности, уровень оказания медицинской помощи свидетельствует о необходимости развития системы прегравидарной подготовки женщины, своевременной оценке факторов риска осложнений беременности и прогрессирования экстрагенитальных заболеваний со своевременной диагностикой позволит определить адекватную маршрутизацию пациенток. Систематическое повышение квалификации специалистов с применением симуляционных технологий, командных тренингов, особенно в учреждениях родовспоможения с малым количеством родов определит возможность качества оказания медицинской помощи. Подключение административных мер с акцентом на выполнение тактики

клинических протоколов, обусловит снижение рисков развития критических акушерских состояний. Комплексный подход к проблеме качества оказания перинатальной помощи определит резервы снижения акушерских и неонатальных НМ и репродуктивных потерь.

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

8.1. Для изучения особенностей индуцированной беременности проведен сравнительный анализ течения и исходов беременностей у первородящих пациенток позднего репродуктивного возраста при спонтанно наступившей и индуцированной беременности. Проведен ретроспективный анализ 90 историй родов женщин старше 35 лет за 2016-2017 гг. Неудачные попытки ВРТ в анамнезе в основной группе встречались в 58,3% случаев, против 6,6% в группе контроля ( $p < 0,01$ ). Удельный вес аборт в анамнезе у пациенток основной группы – 31,6%, против 13,3% в контрольной ( $p < 0,03$ ). Выкидыши в анамнезе у женщин в группе контроля встречались в 20%, тогда как в основной группе 6,6% ( $p < 0,02$ ). В основной группе в 33,3% случаев встречалась миома матки, из них у 30% (6 пациенток) была выполнена консервативная миомэктомия. В контрольной группе пациенток с миомой матки не было.

Наличие у пациенток генетической тромбофилии в основной группе отмечалось достоверно чаще, чем в контрольной 40% и 20% соответственно ( $p < 0,02$ ). Проведенные исследования показывали, как спонтанная, так и индуцированная беременности в позднем репродуктивном возрасте имеют груз репродуктивных проблем. Беременности в обеих группах имели осложненное течение. На следующем этапе проведено сравнительное изучение процессов ПОЛ- АОС у женщин позднего репродуктивного возраста в первом триместре беременности (после ВРТ) Были определены - общий антиоксидантный статус (ОАС); Активность глутатионредуктазы; Церулоплазмин; Вещества средней и низкой молекулярной массы ( ВС и НММ). Активность изучаемых антиоксидантов крови у пациенток основной

группы была достоверно ниже, чем у пациенток контрольной группы. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы у женщин исследуемых групп достоверно не отличались. Сохраняется баланс между антиоксидантной и прооксидантной системами у первородящих женщин позднего репродуктивного возраста после ВРТ в первом триместре.

8.2. Генетическим предиктором риска формирования ИЦН при одноплодной беременности, наступившей в результате ВРТ, является вариантный аллель -1997А полиморфного локуса -1997С>А гена COL1A1, т.к. его присутствие в генотипе в гомо- или гетерозиготном состоянии увеличивает шанс формирования ИЦН ( $p \leq 0,05$ , OR=3,27, CI: 1,01-10,79). Генотип COL1A1: -1997СС наоборот обладает протективным эффектом в отношении ИЦН (OR=0,23, CI: 0,90-0,06  $p < 0,03$ ). Генетическим предиктором риска формирования ИЦН при многоплодной беременности, наступившей в результате ВРТ, является вариантный аллель COL1A1:-1546Т, т.к. его присутствие в генотипе в гомо- или гетерозиготном состоянии увеличивает шанс формирования ИЦН (OR= 3.69 CI: 1.13 – 12.11,  $p < 0.03$ ). Значимым фактором риска формирования ИЦН при одноплодной беременности, наступившей в результате ВРТ, является полиморфизм -2578С>А гена сосудисто-эндотелиального фактора роста: в группе женщин с ИЦН частота аллеля -2578А была выше, чем в контрольной группе (OR=2,57, CI: 1,04-6,39,  $p < 0,04$ ). При достижении длины цервикального канала «линии бдительности» (критическая величина для одноплодной беременности после ВРТ 30 мм, для многоплодной беременности после ВРТ 35 мм), своевременно решить вопрос о методе коррекции ИЦН в каждом конкретном случае. Ведение беременных после ВРТ из группы риска по ИЦН по разработанному алгоритму, позволяет пролонгировать беременность в среднем на 4 недели при одноплодии и 6 недель при многоплодии, профилактировать поздние самопроизвольные выкидыши и роды в сроке до 32 недель, улучшить перинатальные исходы.



8.3 С целью оценки локальной продукции провоспалительных медиаторов у мужчин при идиопатической форме бесплодия проведено исследование эякулята у 55 мужчин. При изучении структурной организации хроматина сперматозоидов среди пациентов с идиопатической формой бесплодия отмечены колебания значений параметров: значение показателя степени компактизации хроматина сперматозоидов (D/s) варьировало в пределах от 12,68 усл.ед. до 79,44 усл.ед., а значение параметра HDS (процент дефектных клеток) колебалось от 6,59% до 85,32%. 1-я группа – 17 пациентов, в образцах эякулята которых показатели степени компактизации хроматина и количества дефектных клеток находились в пределах установленной нормы ( $D/s > 48,5$  усл.ед.,  $HDS < 15,0\%$ ); 2-я группа – 19 пациентов, у которых один из показателей находился в пределах установленной нормы, в то время как другой - не соответствовал нормативному значению ( $D/s > 48,5$  усл.ед. и  $HDS > 15,0\%$  или  $D/s < 48,5$  усл.ед. и  $HDS < 15,0\%$ ). 3-я группа – 19 пациентов, в эякуляте которых степень компактизации хроматина D/s и количество дефектных клеток HDS не соответствовали установленным нормам ( $D/s < 48,5$  усл.ед.;  $HDS > 15,0\%$ ). Проведенные исследования показали, что у всех пациентов с идиопатической формой мужского бесплодия отмечалось повышение концентрации IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-8, уровень которых статистически значимо превышал показатели здоровых фертильных мужчин. Усиленная продукция показателей функциональной активности иммунокомпетентных клеток – провоспалительных цитокинов, способствовала в дальнейшем увеличению синтеза вторичных медиаторов (CRP). Выявлено, что в иммунологические события, сопровождающие процесс сперматогенеза, вовлечен ряд цитокинов. Ухудшение параметров структурной организации сперматозоидов и в последующем отклонение от нормы показателей спермограммы происходит на фоне запуска каскада провоспалительных реакций на локальном уровне. Определение уровня циркулирующих про- и противовоспалительных медиаторов: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10, CRP и TGF- $\beta$ 1, в семенной плазме

необходимо использовать при оценке специфических типов мужского бесплодия.

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

9.1. Проведено эпидемиологическое исследование заболеваемости смертности, запущенности РШМ в России и регионах Уральского Федерального округа. За исследуемый период заболеваемость раком шейки матки выросла в регионе на 24,3%, со средним ежегодным приростом 2,2%. Имеющийся рост РШМ в УФО значительно опережает общероссийские показатели. При изучении распространенности РШМ в отдельных регионах УФО выявлено, что наибольший изучаемый показатель в Курганской области с ростом в основном за счет выявления ранних стадий заболевания, низким показателем летальности на 1-м году жизни и запущенности. Все другие регионы продемонстрировали показатель распространенности РШМ, статистически не отличающийся от общероссийского ( $p=0,82$ ). Наиболее высокая летальность на 1-м году жизни и запущенность (3-4 стадии заболевания) наблюдались в Челябинской и Свердловской областях.

Проведено изучение предикторной роли лактобациллярной флоры цервико-вагинальной экосистемы. Подтверждено, что при доминировании лактобактерий *inera* 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.

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 при 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.

9.2. Проведена сравнительная характеристика дискордантных результатов цитологического исследования соскоба шейки матки, выполненного по традиционной технологии с окраской гематоксилин-эозином и по технологии жидкостной цитологии (методика BDSurePath) с окраской по Паппаниколау. Для решения поставленной цели были обследованы 2426 женщин в возрасте от 19 до 68 лет (средний возраст  $34 \pm 11$  лет). Признаки воспалительного процесса, обнаруженные с помощью метода жидкостной цитологии, были выявлены традиционными методами цитологической диагностики лишь в  $76,8 \pm 7,3\%$  случаев ( $p < 0,001$ ). При выявлении HSIL методом жидкостной цитологии данные заключения подтверждались традиционной цитологией только в  $67,5 \pm 6,8\%$  случаев. При LSIL была установлена наибольшая доля дискордантных результатов –  $60,1 \pm 5,8\%$  ( $p < 0,001$ ). Жидкостная цитология позволила достоверно чаще выявлять предраковые состояния шейки матки – LSIL+HSIL ( $19,3 \pm 2,1\%$  против  $12,8 \pm 1,9\%$ ). Результаты дискордантных сравнений цитологического исследования методами традиционной и жидкостной цитологии диктуют необходимость рекомендовать жидкостную цитологию в качестве предпочтительной в скрининге рака шейки матки в крупном мегаполисе.

Директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, д.м.н. Г.Б. Мальгина