**ПОВЕСТКА И ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ЛЭК № 1/2021**

Дата: «\_11» \_февраля\_ 2021

Время: 15.00

**Повестка дня**:

**1.** Рассмотрен вопрос о проведении вводного тренинга специалистов ЛЭК по вопросам принципов клинической экспертизы, роли и обязанностей экспертизы. Необходимо изучить этические аспекты клинического исследования, введение документации клинического исследования лекарственных средств и медицинских исследований в медицинской организации, для проведения компетентного этического экспертного заключения КИ/НИР

Решение: одобрено проведение обучения для специалистов по вопросам экспертной оценки клинических исследований в мае 2021г.

**2.** Рассмотрение этических вопросов на выполнение научно-исследовательской работы на тему: «Разработка инновационных технологий, направленных на охрану и укрепление здоровья матери и ребенка»

Главный исследователь: Боранбаева Риза Зулкараевна – доктор медицинских наук, председатель Правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии».

Соисполнители: Мирзахметова Динара Досалыевна- MD, МРН, председатель Правления АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», акушер-гинеколог, менеджер здравоохранения.

2. Святова Гульнара Салаватовна – д.м.н., профессор, руководитель Республиканской медико-генетической лаборатории.

3. Абетова Айгулим Абдурасуловна – к.м.н., магистр социальных знаний по специальности Психология, доцент кафедры психиатрии, наркологии и неврологии КРМУ, руководитель отдела РГП на ПХВ "Республиканский научно-практический центр психического здоровья" МЗ РК.

4. Адилбекова Индира Мухтаровна – врач неонатолог ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии» УЗ г.Алматы, ассистент кафедры «Детские болезни с курсом неонатологии», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»

5. Нургалиева Жанар Женисовна, ассоциированный профессор, к.м.н, профессор кафедры «Детские болезни с курсом неонатологии», НАО «КазНМУ имени С. Д. Асфендиярова»

Сроки проведения клинического исследования: 01.05.2021 – 31.12.2023 гг. (32 месяца)

Докладчик: Шахметова Кульбаршин Сейлбековна

Цель клинического исследования

Разработать и внедрить новые стандарты диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий, способствующих снижению материнской, младенческой смертности, а также снижению груза социально-значимых заболеваний

Задачи проекта:

1.Изучить роль инфекционно-воспалительных факторов, способствующих преждевременным родам, с целью разработки и внедрения новых стандартов диагностики, лечебно-профилактических мероприятий, способствующих снижению младенческой смертности.

2. Определить прогностически значимые факторы риска развития инвалидности у детей с перинатальной патологией для создания программ комплексной реабилитации с включением алгоритмов динамического наблюдения недоношенных детей с перинатальной патологией в анамнезе.

3.Дать комплексную оценку состояния здоровья детей и подростков с избыточным весом и ожирением для формирования здорового образа жизни.

4.Проведение анализа заболеваемости и смертности от COVID-19 у беременных и родильниц, выявление наиболее значимых клинических последствий перенесенной инфекции для женщины, плода, новорожденного и детей.

Научная новизна:

1. Впервые будет проведена сравнительная оценка функционального состояния показателей местного иммунитета в группах беременных с активной бактериальной инфекцией и без инфекции.

2. Будет исследовано влияние иммунопатологических реакций на риск развития преждевременных родов.

3. Будут разработаны и стандартизированы наиболее точные инструменты диагностики РАС, не допускающие гипер-, гиподиагностики

4. Впервые будет разработана программа комплексной реабилитации недоношенных детей с перинатальной патологией, существенно влияющей на тактику динамического наблюдения пациентов на всех этапах реабилитации.

5. Будет изучена характеристика наличия и особенности антигенного состава в тканях плаценты с использованием антител СD20, CD3, CD15, CD8, CD68, CD138 при недоношенности.

6. Впервые будет разработана математическая модель прогнозирования критических состояний неонатального периода.

7. Будет обоснован новый подход к оценке соматического статуса у кардиохирургических пациентов детского возраста на основании междисциплинарного подхода и комплексного обследования с целью.

8. Впервые будет определена шкала стратификации экстракардиальных заболеваний, существенно влияющих на тактику лечения кардиохирургических пациентов детского возраста и в том числе на динамическое наблюдение на всех этапах реабилитации.

9. Будет доказано, что своевременное выявление значимых экстракардиальных заболеваний и целенаправленное лечение их в дооперационном периоде позволяют уменьшить количество осложнений после кардиохирургических вмешательств и позволит проводить целенаправленную реабилитацию в дальнейшем.

10. Внедрение разработанных методов прогнозирования развития рисков у кардиохирургических пациентов позволит реализовать метод персонифицированного подхода и снизит показатели детской смертности от ВПР.

11. Будут изучены и определены метаболические предикторы сосудистого повреждения и патологии миокарда, неалкогольной жировой инфильтрации печени, репродуктивной патологии у детей и подростков с избыточной массой тела, ожирением для дифференцированной оценки результатов в вопросах лечения и профилактики прогрессирования.

12. Будет обоснован новый подход к проблеме метаболического синдрома с позиций контроля содержания малоисследованных гормонов жировой ткани – адипонектина и лептина, резистина у детей с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом.

13. Будут выявлены наиболее значимые клинические последствия перенесенной инфекции для женщины, плода и новорожденного и роль иммунопатологических реакций в их развитии.

14 Будет изучен генетический вклад неблагоприятных полиморфизмов генов коагуляции, фибринолиза, ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в развитие COVID-19 для разработки научно-обоснованных мероприятий по снижению и профилактике последствий COVID-19 у женщин репродуктивного возраста

Количество субъектов исследования:

3570 субъектов исследования, из них:

1. АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»: ретроспективное изучение 1000 беременных женщин, перенесших COVID-19

100 новорожденных, родившихся от матерей с коронавирусной инфекцией

2. Республиканская медико-генетическая консультация (РМГК): проспективное изучение иммунного статуса у 50 женщин с перенесенным COVID-19 в сравнении с 50 женщинами без COVID-19, проспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у 300 женщин с перенесенным COVID-19 казахской национальности

3. Республиканский научно-практический центр психического здоровья: 500 случаев расстройств аутистического спектра, у 250 детей с ожирением и 50 детей контрольной группы

4. ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии»: 500 женщин с преждевременными родами, 500 новорожденных, родившихся от обследованных женщин

5. АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» кафедра детских болезней с курсом неонатологии: комплексное обследование 200 детей с врожденными пороками сердца в постоперационном периоде, 30 детей с COVID‐19 ассоциированным с мультисистемным воспалительным синдромом, 40 детей с COVID‐19 без развития МВС.

Анализ и мониторинг данных:

Анализ полученных данных будет проводиться с использованием методов математической статистики. Накопление, корректировка, обработка и анализ информации будет проводиться с использованием стандартного пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel 2000 для Windows 2000 на ПЭВМ Pentium 5,900 MHz. SPSS Statistics.

Сведения о пациентах будут надежно храниться на защищенном паролем ПК PI в НЦПДХ в зашифрованном файле.

Вопрос: Жумадуллаев Б.М. Методология исследования? Научная новизна?

Ответ: C целью изучения этиопатогенетических механизмов преждевременных родов и развития инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных будет проведено проспективное клинико-лабораторное исследование родильниц с преждевременными родами и их недоношенных детей с массой тела при рождении (от 500-2500гр). Основная группа – 500 женщин с преждевременными родами и их недоношенные дети, родившиеся в Центре перинатологии и детской хирургии г. Алматы. Критериями включения в основную группу: желанная беременность, преждевременные роды в сроке с 22 недель по 36 недель + 6 дней, информированное согласие. Критерии исключения: аномалия развития матки и шейки матки, истмико-цервикальная недостаточность, тяжелые экстрагенитальные заболевания, многоплодная беременность, предлежание и превращение плаценты, пороки развития плода, синдром потери плода, наркомания, ВИЧ-инфицированные. Будут применены аналитические, гематологические, бактериологические, иммунологические и иммуногистохимические методы исследования, с анализом перинатальных факторов риска инфицирования у новорожденных, анамнестических и генеалогических данных, демографических характеристик как рождаемость недоношенных детей, перинатальная и младенческая смертность.

Для раннего выявления признаков аутизма у детей будут отобраны участники из числа обратившихся в ПМСП и ЦПЗ в 4-х крупных регионах страны, с информированным согласием родителей/опекунов в количестве 1000 участников, в возрасте от 0 до 7 лет. Планируется экспериментальное исследование с применением методик ADOS – план диагностического обследования при аутизме, ADI-R- структурированный опрос родителей, (CARS) - шкала оценки поведения, предназначенная для диагностики аутизма, M-CHAT для определения точности ранней диагностики РАС, с проведением статистического анализа диагностики, гипер-, гиподиагностики РАС, на основе отчетов лечебно-профилактических учреждений за период 3 года.

Для создания программ комплексной реабилитации с включением алгоритмов динамического наблюдения недоношенных детей с перинатальной патологией в анамнезе, в том числе у детей с бронхолегочной патологией (основная группа 100 недоношенных детей, родившихся с массой тела от 500-2500 грамм) и с врожденными пороками сердца и будут применены также общеклинические, инструментальные, гистологические и морфологические методы обследования.

Исследования метаболических предикторов сосудистого повреждения и патологии миокарда, жировой инфильтрации печени, репродуктивной патологии у детей и подростков с избыточной массой тела, ожирением будет проведен с учетом анамнестических, генеалогических, клинических, лабораторных и инструментальных данных, с определением гормонального фона детей и подростков. Для изучения частоты избыточной массы тела, ожирения, артериальной гипертензии у детей и подростков будут изучены параметры физического развития, артериального давления. У 250 детей с ожирением и 50 детей контрольной группы планируется углубленное проведение клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования для изучения вклада гормонов жировой ткани – адипонектинов в развитии ассоциированных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой инфильтрации печени, репродуктивной системы.

Для разработки научно обоснованных мероприятий по снижению и профилактике последствий COVID-19 у женщин репродуктивного возраста, изучения заболеваемости и смертности от COVID-19 у беременных и родильниц будет проведен ретроспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у 1000 женщин, перенесших COVID-19 (из них 90 случаев материнской смертности от COVID-19 и критических состояний). Проспективное изучение иммунного статуса будет проведено у 50 женщин с перенесенным COVID-19 в сравнении с 50 женщинами без COVID-19 методом иммунофенотипирования клеток периферической крови с оценкой внутриклеточной продукции цитокинов на проточном цитофлюориметре «BD FACS CALIBUR».

А также проспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у 300 женщин с перенесенным COVID-19 казахской национальности, проведение молекулярно-генетического исследования неблагоприятных полиморфных вариантов генов SERPINE1 (rs7242), ITGA2 (rs1126643), F7 (rs6046), THBD (rs1042580), F5 (rs6025), F2 (rs1799963), ACE (rs4340), MECOM. Молекулярно-генетические исследования будут проведены TaqMan методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR). Анализ результатов GWAS исследований будет проведен по мировым базам данных NCBI, HapMap, GWAS COVID-19 и 1000 genomes. Для проведения независимого репликативного генотипирования в этнически однородной популяции казахов будут отобраны 8 высоко значимых однонуклеотидных SNPs полиморфизмов 8 генов, предрасполагающих к развитию COVID-19. Рекрутинг беременных, переболевших COVID-19, будет проведен в г. Шымкент, Туркестанской и Кызылординской областях.

Материалом контроля послужит ДНК, выделенная из периферической крови 1800 условно здоровыми лицами казахской национальности.

Для изучения возможности вертикального пути передачи COVID-19 от матери к ребенку, особенностей клинического течения COVID-19 у новорожденных, родившихся от матерей с коронавирусной инфекцией, планируется исследование ПЦР на РНК SARS-CoV-2 (мазки из зева и носа, ректальные мазки, околоплодные воды, молоко матери, пуповинная кровь), ИФА, ИХЛ на антитела IgM и IgG, а также патоморфологическое изучение ткани плаценты на выявление внутриклеточных вирусных частиц.

Для изучения иммунопатологических процессов при мультисистемном воспалительном синдроме у детей будет проведено проспективное когортное исследование клеточного и гуморального иммунитета у 30 детей с COVID‐19 ассоциированным с мультисистемным воспалительным синдромом и 40 детей с COVID‐19 без развития МВС.

Вопрос. Булегенова М.Г. Практическая значимость научно-исследовательской работы?

Ответ: Задача 1

• Будут выявлены приоритетные биологические, социальные, медико-организационные факторы риска возникновения инвалидности у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

• Использование разработанных критериев неинвазивной диагностики и дифференцированного подхода к ведению женщин с преждевременными родами, ассоциированных с бактериальными инфекциями позволит снизить частоту осложнений беременности, послеродового периода, уменьшить заболеваемость недоношенных детей и исключить перинатальную смертность.

• Разработанный и внедренный стандарт профилактики и лечения акушерской и перинатальной патологии, обусловленной бактериальной инфекцией будет способствовать снижению материнской и неонатальной смертности и заболеваемости.

Задача 2

• Будет показана роль профилактики инвалидности, своевременной диагностики бронхолегочной дисплазии и ранней реабилитации детей с этой патологией.

• Будет сформирована компьютерная база данных для проведения медико-социального мониторинга состояния здоровья, медико-социальных характеристик, объёма оказанной медико-социальной помощи больным детям с бронхолегочной дисплазией.

• Разработанный алгоритм диспансерного наблюдения недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией будет рекомендован с целью предупреждения формирования полиорганной патологии и инвалидизации детей.

• Изучение вопросов ранней диагностики и повышения эффективности лечебных мероприятий для профилактики формирования детской инвалидности, изучение социальной адаптации детей с бронхолегочной дисплазией позволят разработать мероприятия по сокращению социально-экономических затрат на лечение, реабилитацию в данной категории детского населения.

• Изучение группы риска пациентов, родившихся с малой массой тела, у которых возможно формирование детской инвалидности позволит проводить профилактические либо своевременные лечебно-реабилитационные мероприятия.

• Установление объективных данных социальной адаптации детей с бронхолегочной дисплазией, улучшение реабилитационной медицинской помощи позволят улучшить качество жизни детей и повысит их социальный статус.

Задача 3

• Будет изучено состояние здоровья детей с избыточной массой тела и разработаны программы первичной профилактики и лечения формирующейся патологии миокарда, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, жирового гепатоза, нарушений полового созревания, а также нервно-психических изменений в социальной адаптации у детей с избыточной массой тела и метаболическим синдромом.

• Внедрение современных методик определения гормонов, предрасполагающих к ожирению, станет фактом совершенствования лабораторной диагностики и развитию предиктивной (персонализированной) медицины в Казахстане.

Задача 4

• Будет изучена структура заболеваемости, течения, клинических проявлений, осложнений и исходов для матери, а также перинатальные исходы, при перенесенной COVID-19 во время беременности и послеродовом периоде.

• Будут определены наиболее значимые факторы риска по развитию жизнеугрожающих осложнений у беременных и родильниц при COVID-19.

• Будет проведен анализ причинно-следственных связей материнской смертности при COVID-19.

• Будет изучены особенности распределения частот аллелей и генотипов неблагоприятных полиморфных вариантов генов SERPINE1 (rs7242), ITGA2 (rs1126643), F7 (rs6046), THBD (rs1042580), F5 (rs6025), F2 (rs1799963, ACE (rs4340), MECOM (rs419076) в казахской популяции, которые по результатам GWAS предрасполагают к COVID-19.

• Будет проведен сравнительный анализ частот изучаемых полиморфизмов генов коагуляции, фибринолиза, ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в описанных ранее популяциях мира с аналогичными популяционными частотами казахов.

• Будет оценен генетический вклад изучаемых генетических полиморфизмов в риск инфицирования и тяжесть заболевания COVID-19 у беременных и определить ассоциативную связь генетических маркеров с основными факторами риска развития вирусных заболеваний.

• Будут предложены прогностические генетические маркеры тяжести течения заболевания COVID-19 у беременных в казахской популяции.

• Будут разработаны и предложены клинико-диагностические критерии и алгоритмы для определения тактики ведения беременности, прогноза для матери и плода при COVID-19.

Вопрос. Сулейманова С.Б.: Степень риска? Потенциальный риск?

Ответ: Потенциальный риск в исследовании детей не отличается от рутинного обследования детей в условиях клиники, родильного дома и поликлиники.

При возникновении рисков будет проводиться регистрация нежелательных побочных явлений и информирование ЛЭК о побочных явлениях.

Популяция оценки безопасности: все включённые пациенты, включая инвазивные диагностические процедуры, описываемые в протоколе.

Анализ исходов / параметров, относящихся к безопасности, основан на частоте и тяжести всех нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений.

Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений будет обобщена по классам систем органов. Время до развития первого эпизода нежелательного явления будет обобщено с графическим отображением клинического течения и результатов.

Вопрос. Абдилова Г.К. Информационное согласие на участие в исследовании?

Ответ: Информированное согласие у родителей будет получать главный исследователь. Со всеми родителями/законными представителями будет подписано информированное согласие на обследование . Участники исследования будут обеспечены достаточной информацией о целях и методах проведения исследования. Родители/законные представители самостоятельно и добровольно принимают решение о том, участвовать или не участвовать в исследовании. Отказ от участия в исследовании не приведет к каким-либо негативным последствиям.

Если участник по какой-либо причине не может дать информированное согласие на участие в данном исследовании, он будет исключен из данного исследования.

Участники будут проинформированы обо всех деталях исследования, прежде чем согласие будет получено.

Информация о проведении исследования у недоношенных детей предельно понятно объясняется родителям/законным представителям. Участие в данном исследовании будет после адекватного понимания исследуемым о целях, о методе, о потенциальных рисках и выгоде от данного исследования, позволяющее им принять информированное и осознанное решение участвовать в исследовании или нет.

Копия каждой подписанной Формы согласия будет предоставлена пациенту или его законному представителю. Все подписанные и

датированные Формы согласий будут храниться в файле каждого пациента и в файле исследовательского центра и должны быть доступны для верификации представителю по операциям в исследовательском центре, которые уполномочены контролировать исследование в рамках действующих законов или инструкций.

Манжуова Л.Н. Исполнители представят промежуточный отчет о выполнении НТП в первый и второй год реализации программы не позднее 15 ноября текущего отчетного года по ГОСТ 7.32-2017.

Итоговые отчеты о выполнении НТП - не позднее 1 ноября текущего отчетного года.

Исполнитель предоставляет промежуточный отчет об использовании выделенных средств в первый год и второй год реализации программы, акт выполненных работ и решение Национального научного совета не позднее 20 декабря текущего отчетного года.

Исполнитель обеспечивает достоверность и правомерность отражаемых сведений в отчете об использовании выделенных средств по программно-целевому финансированию.

Заключение комиссии: Процедуры, проводимые в исследованиях с участием детей – участников, соответствуют принципам гуманизма и этическим стандартам институционального исследовательского комитета, а также Хельсинской декларации, определенными международными и национальными нормативными и правовыми актами, руководствами для исследований с участием человека в качестве испытуемого.

Ахпаров Н.Н.: данные КИ неоднократно обсуждались, все замечания и дополнения корректированы, в том числе и этические вопросы. Предлагаю одобрить.

Решение: одобрено, единогласно

Присутствующие члены ЛЭК и приглашенные:

Сулейманова С.Б

Бишманов Р.К

Мусабалина А.К

Ахпаров Н.Н.

Назарова А.З.

Мухаметжанова А.К.

Мажен Е.К.

Мынжасар Д.

Председатель заседания: Сулейманова С.Б.