

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ПОДПРОГРАММЫ «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ «ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА» (2021–2023 гг.)

Гаин Ю. М., Станкевич С. И., Манаева Н. А., Станкевич В. В.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Освещаются основные полученные научные и практические результаты выполнения подпрограммы «Инновационные технологии клинической медицины» Государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина» в период 2021–2023 гг., направленные на решение актуальных проблем практического здравоохранения.

Ключевые слова: государственная программа научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма «Инновационные технологии клинической медицины».

Введение. Государственная программа научных исследований (ГПНИ) «Трансляционная медицина» на 2021–2025 гг. сформирована в соответствии с утвержденными приоритетными направлениями научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь [1]. Создание и внедрение новых эффективных медицинских технологий, включающих разработку эффективных скрининговых программ

раннего выявления патологии, внедрение высокотехнологичных малоинвазивных и органосохраняющих методов лечения социально значимых заболеваний, развитие превентивной прецизионной медицины являются основными целями подпрограммы «Инновационные технологии клинической медицины» (далее – подпрограмма) ГПНИ «Трансляционная медицина» на 2021–2025 годы, утвержденной постановлением Совета

Министров Республики Беларусь от 27.07.2020 № 438 [2].

С 2021 по 2023 гг. головной организацией-исполнителем работ подпрограммы являлось государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО). В настоящее время функцию головной организации-исполнителя работ по подпрограмме выполняет учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ), являющийся правопреемником БелМАПО после реорганизации.

В период 2021–2023 гг. в подпрограмме выполнялось 2 комплексных задания, в том числе 1 задание по научно-организационному сопровождению, включающие 35 научно-исследовательских работ (НИР). За анализируемый период 22 задания были успешно выполнены. В реализации научных заданий подпрограммы принимали участие 213 исполнителей из 7 государственных научных медицинских организаций.

Финансирование выполняемых НИР подпрограммы осуществлялось преимущественно за счет бюджетных средств. За 3-летний период доля бюджетного финансирования подпрограммы составила 23,4 % от общего объема израсходованных бюджетных средств на выполнение ГПНИ, доля привлеченного внебюджетного финансирования – 21 %.

Результаты и их обсуждение. В результате выполнения подпрограммы разработано и освоено 39 новшеств в виде инструкций по применению новых методов оказания медицинской помощи, рационализаторских предложений, создана 1 лабораторная технология, установлено 14 новых закономерностей и 6 зависимостей, зарегистрировано 5 информационных ресурсов, издано 3 монографии, 9 учебно-методических пособий и справочников, опубликовано 476 научных работ, из них 240 научных статей. Результаты исследований внедрены в практическое здравоохранение, используются для собственных нужд в образовательном процессе медицинских вузов и последипломном образовании. Получено 42 акта о внедрении, в том числе 28 – в практическое здравоохранение.

По итогам реализации НИР за анализируемый период получены следующие важнейшие научные результаты.

В рамках НИР «**Разработать метод диагностики легочной гипертензии на ранней**

стадии развития» (научные руководители: д.м.н., профессор Адзерихо И. Э., к.б.н., доцент Владимирская Т. Э., БГМУ) установлено усиление провоспалительной активности нейтрофилов на ранней стадии легочной гипертензии (ЛГ), что подтверждается повышенной секрецией во внеклеточное пространство потенциальных индукторов оксидативного стресса, таких как миелопероксидаза и хлорноватистая кислота, а также уменьшением в плазме крови уровня восстановленного глутатиона. Установлено, что у пациентов на ранней стадии развития ЛГ ФК I–II (ВОЗ) индекс одышки по шкале Борг $\geq 1,6$ и тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) $\leq 347,5$ м. Наиболее информативным биохимическим критерием ЛГ ФК I–II является содержание в сыворотке крови IL-6, PDGF, TGF- $\beta 1$, ICAM1, VEGF, FvW и eNOS.

Разработан алгоритм диагностики легочной артериальной гипертензии (инструкция по применению № 105–1123 от 29.12.2023) с целью раннего выявления пациентов с таким жизнеугрожающим состоянием, как легочная гипертензия, что позволяет своевременно начать проведение патогенетической терапии и таким образом значительно увеличить выживаемость пациентов с данной патологией, снизить уровень их инвалидизации (рисунок 1).

Метод внедрен в работу учреждения здравоохранения «Минская областная клиническая больница».

В рамках НИР «**Разработать новые методы диагностики и прогнозирования исхода лечения артропатий коленного сустава**» (научный руководитель: д.м.н., профессор Герасименко М. А., БГМУ) подобраны специфические пары праймеров и зонды для выявления РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с гонартрозами.

Разработан метод выявления РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в синовиальной жидкости (инструкция по применению № 041–0521 от 11.06.2021), который обладает высокой аналитической чувствительностью и используется как для оценки эффективности фармакотерапии, так и в качестве дополнительного теста при отрицательных результатах выявления ДНК указанных патогенов в случаях затруднения поиска этиологического агента.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

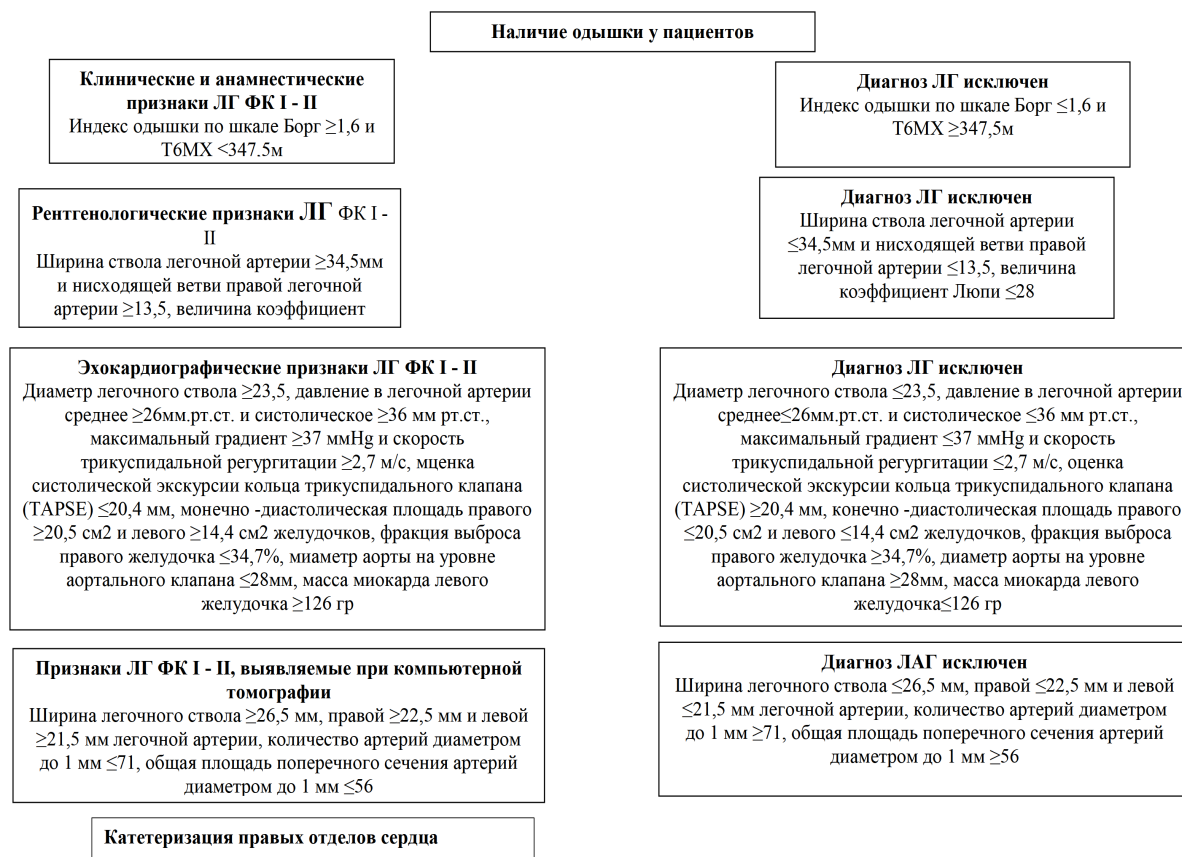


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики легочной артериальной гипертензии

Разработан метод медицинской профилактики инфекционных осложнений эндопротезирования коленного сустава (инструкция по применению № 174–1221 от 24.12.2021), основанный на результатах молекулярно-генетических исследований по выявлению латентной низковирулентной микрофлоры в синовиальной жидкости. Разработана оптимальная методика получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, заключающаяся в сочетании центрифугирования при 500g 3 мин с последующим центрифугированием при 1500g 4 мин, использование которой позволяет получить препарат, содержащий тромбоциты в количестве $2467 (2210/2729) \times 10^9/\text{л}$ (рисунок 2).

Результаты НИР внедрены в образовательную деятельность при подготовке специалистов травматологического профиля и работу научно-исследовательской лаборатории БелМАПО, в медицинскую деятельность учреждения здравоохранения «Минская областная клиническая больница», государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии».

В рамках НИР «Разработать метод лечения пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и храпом с использованием индивидуального внутриротового устройства» (научный руководитель: д.м.н., профессор, член-корр. Национальной академии наук Беларуси Рубникович С. П., БГМУ) разработан метод определения состояния челюстно-лицевой области и верхних дыхательных путей на основании данных конусно-лучевой компьютерной томографии.

Создан метод лечения синдрома обструктивного апноэ во сне с использованием внутриротового стоматологического устройства.

Разработан клинический протокол диагностики и лечения апноэ и храпа на клиническом приеме врача стоматолога-ортопеда по МКБ-10: «R06.5 Дыхание через рот (храп), G47.32 Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАС)».

Разработана компьютерная программа Апноэ-Бел, позволяющая провести анализ состояния челюстно-лицевой области и верхних дыхательных путей (рисунок 3).

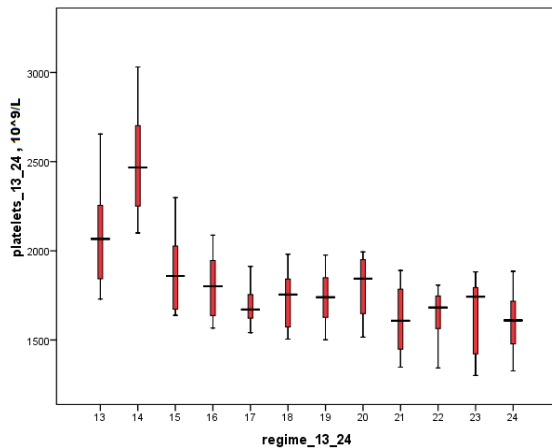


Рисунок 2 – Содержание тромбоцитов периферической крови при использовании режимов центрифугирования: первое – от 500g 2 мин до 500g 5 мин; второе – от 1500g 5 мин до 2500g 2 мин



Рисунок 3 – Результаты работы программы по оценке геометрических параметров выделенного участка верхних дыхательных путей

Результаты работы внедрены в учебный процесс БелМАПО, БГМУ, учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» при подготовке специалистов стоматологического профиля, в работу коммунального унитарного предприятия «Клиника эстетической стоматологии». Разработки представлены на выставочной экспозиции ВДНХ г. Москвы.

В рамках НИР «Установить спектр мутаций эпителия у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта» (научный руководитель: д.м.н., профессор Карпук И. Ю., ВГМУ) установлены высокопатогенные генетические

варианты (соматические мутации): APC (p.Glu853Ter, p.Gln1378Ter), TP53 (p.Arg248Gln), MSH2 (p.Arg406Ter), PTEN (p.Gly293Ter), MSH3 (p.Lys383ArgfsTer32), MSH6 (p.Phe1088LeufsTer5), KRAS (p.Gly13Asp, p.Gly12Asp), ERCC3 (p.Arg425Ter), SMARCA4 (p.Thr859Met), с высокой вероятностью являющиеся непосредственной причиной формирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта (COP). Данные генетические варианты имеют высокую клиническую значимость (рисунок 4).

Выявлены вероятно патогенные варианты – PIK3CA (p.Glu545Lys, p.Gln546His), KRAS (p.Gln61His), TP53 (p.Gln167Ter), HOXB13 (p.Gly84Glu), PTCH1 (p.Asn1392ThrfsTer60), NOTCH3 (p.Arg207Ser), SDHA (p.Leu649GlufsTer4). Данные генетические варианты с высокой вероятностью ассоциированы с дисплазией эпителиальных клеток COP и развитием лейкоплакий COP, ввиду чего имеют меньшую клиническую ценность с позиции прогнозирования или лабораторного подтверждения злокачественной трансформации лейкоплакий (рисунок 5).

Сформирована база клинически значимых мутаций генома при лейкоплакциях с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией 1-й степени эпителия COP и при плоскоклеточном раке COP.

Разработан метод прогнозирования злокачественной трансформации лейкоплакий слизистой оболочки рта (инструкция по применению № 051–0621 от 11.06.2021).

Результаты работы внедрены в учебный процесс учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», БГМУ, в учреждения здравоохранения «39-я городская поликлиника» г. Минска и «30-я городская поликлиника» г. Минска.

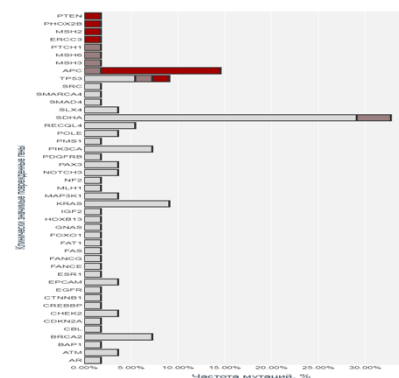


Рисунок 4 – Последствия выявленных мутаций и их сравнительная частота

хлорида в неонатальном периоде исходы неврологического развития улучшались и значимо зависели от возраста гестации при рождении, с максимальной эффективностью при рождении 32 недели и выше ($p < 0,001$) (рисунок 7).

Разработана Шкала рисков неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных новорожденных, на основании которой можно выделить различные группы риска и назначить дифференцированную терапию и реабилитацию, которая используется для медицинской профилактики неврологических нарушений в грудном и раннем возрасте у недоношенных детей с различным сроком гестации (рисунок 8).

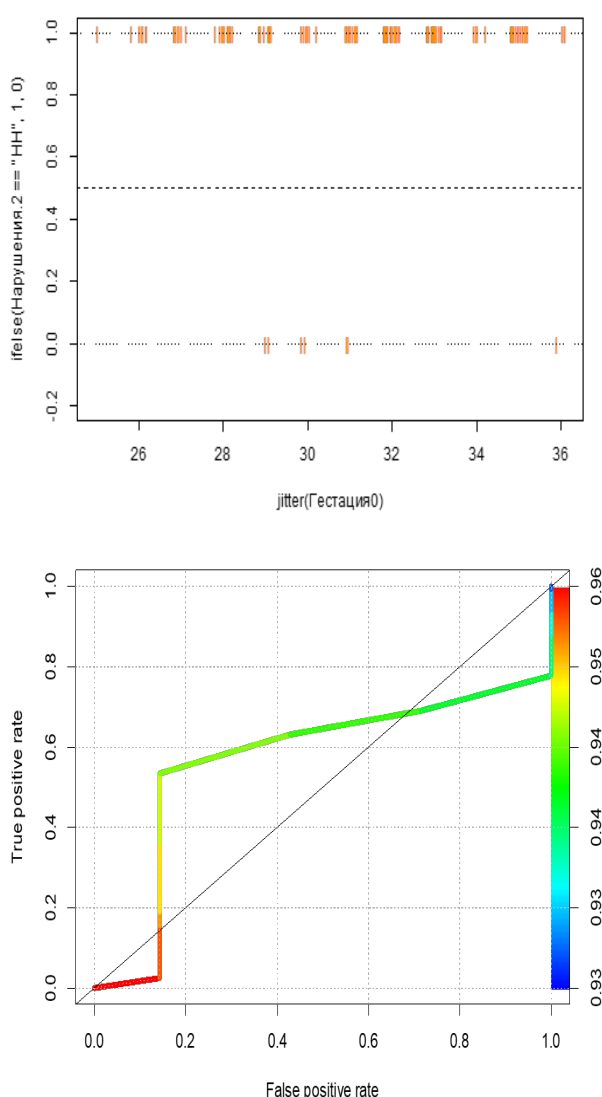


Рисунок 7 – Зависимость неврологических нарушений недоношенных детей в возрасте 2-х лет от срока гестации

Признак	3 балла	2 балла	1 балл	0
Срок гестации, нед	31 и менее	32 - 34	35 - 37	доношенный
ИВЛ, дни	Более 7	3 - 6	1 - 3	Не нуждался
pH	7,1 и менее	7,1 – 7,25	7,26 – 7,3	норма
ВУИ	сепсис	инфекция НС	Вр. пневмония	Нет ВУИ
ВЧК	ВЧК 3-4	ВЧК 2	ВЧК 1	Нет ВЧК
Поражение белого вещества	ПВЛ 2	ПВЛ 1	Повышение сигнала более 2-х недель	Нет структурных изменений
IR (ПМА)	0,78 и выше	0,74 – 0,77	0,7 – 0,73	норма
Судороги	2 и более	однократно	готовность	нет
Рефлексы	Атония, арефлексия, угнетены	высокие	повышены	соответствуют

Рисунок 8 – Шкала рисков неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных новорожденных

Разработан метод медицинской профилактики неврологических нарушений, включающий применение лекарственных препаратов кофеина и левокарнитина, улучшающих исход нейромоторного развития в отдаленном периоде; разработан метод медицинской профилактики неврологических нарушений у недоношенных детей» (инструкция по применению № 116–1123 от 23.11.2023) на основе клинических, нейрофункциональных, нейровизуализационных, иммунологических, молекулярно-биологических факторов риска неврологических нарушений у недоношенных детей с различным сроком гестации, который используется в комплексе медицинских услуг, направленных на снижение количества неблагоприятных исходов перинатального поражения у недоношенных детей. Метод внедрен в учебный процесс БГМУ, БелМАПО, в работу государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

В рамках НИР «Разработать метод прогнозирования осложнений при химиотерапии острых лимфобластных лейкозов у детей» (научные руководители: д.м.н., доцент Климович Н. Н., д.м.н., профессор Костюк С. А., БГМУ) установлена частота выявления различных вариантов генов CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6 у детей с острыми лимфобластными лейкозами и у взрослых пациентов с острым миелобластным лейкозом. Установлено наличие ассоциации полиморфных вариантов генов цитохрома P450 с частотой развития токсических осложнений 3–4-й степени на фоне полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), превышающей таковую от 6 до 17 раз по сравнению с носителями аллеля дикого типа. Вероятность развития аллергических реакций в виде бронхоспазма и анафилаксии в 9 раз выше при наличии мутантного аллеля ТТ (полиморфизм C-1053T

(rs2031920)) в гене CYP2E1; острого панкреатита – в 6 раз выше при наличии гетерозиготного аллеля A/del (полиморфизм A2549del (rs35742686)) в гене CYP2D6; гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л – в 17 раз выше при наличии мутантного аллеля del/del (полиморфизм A2549del (rs35742686)) в гене CYP2CD6.

Разработана модель риска развития токсических осложнений 3–4-й степени при лечении ОЛЛ в зависимости от вариантов генотипа генов CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6. Чувствительность модели для риска развития панкреотоксических осложнений составила 80,1 %, специфичность – 89,7 %, точность – 88,9 %. Для риска развития гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л чувствительность модели – 78,1 %, специфичность – 96,6 %, точность – 92,1 %. Для риска развития аллергических осложнений 3–4-й степени чувствительность модели составила 67,0 %, специфичность – 72,4 %, точность – 69,8 % (рисунок 9–11).

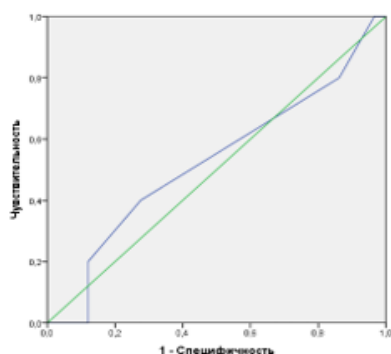


Рисунок 9 – ROC-анализ оценки риска развития аллергических реакций 3–4-й степени (бронхоспазм, анафилаксия) на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей

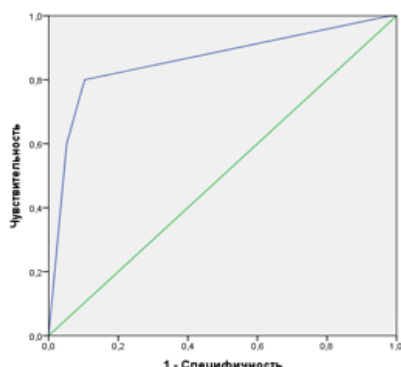


Рисунок 10 – ROC-анализ оценки риска развития токсического панкреатита 3–4-й степени токсичности на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей

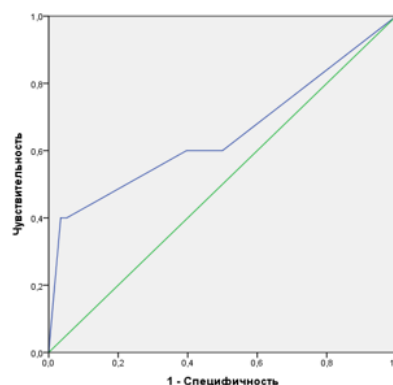


Рисунок 11 – ROC-анализ оценки риска развития гипергликемии свыше 13,9 ммоль/л на фоне полихимиотерапии ОЛЛ у детей

Разработан метод оценки вероятности развития токсических осложнений 3–4-й степени при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей (инструкция по применению № 091–0923 от 29.04.2023), внедрение которого в медицинскую практику способствует уменьшению количества госпитализаций в отделение круглосуточного пребывания и отделение реанимации по поводу эпизодов токсических осложнений с 3,8 до 1,3 раз в год, а также сокращению средних сроков стационарного лечения с 18,7 до 10,6 койко-дней.

В рамках НИР «Разработать метод хирургического лечения пациентов с осложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки» (научные руководители: д.м.н., профессор, член-корр. Национальной академии наук Беларуси Воробей А. В.; д.м.н., профессор Костюк С. А., БГМУ) установлены молекулярно-микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристики различных тканей ободочной кишки пациентов с дивертикулярной болезнью: выявлены факторы риска развития дивертикулярной болезни ободочной кишки, ее осложнений и рецидивов; выявлены изменения уровней нормализованной экспрессии генов, участвующих в формировании соединительной ткани, приводящие к нарушению строения экстрацеллюлярного матрикса, снижению его эластичности, деструкции и деградации, сопровождающиеся воспалением (рисунок 12).

Разработан метод хирургического лечения осложненной дивертикулярной болезни и ликвидации колостом, который апробирован на пациентах Республиканского центра реконструктивной хирургической гастроэнтерологии и колопроктологии. Внедрение данного метода в практическое здравоохранение позволяет снизить

вероятность несостоятельности колоректальных анастомозов и улучшить реабилитационный потенциал данной категории пациентов, а также сократить средние сроки стационарного лечения с 21 до 17 койко-дней.

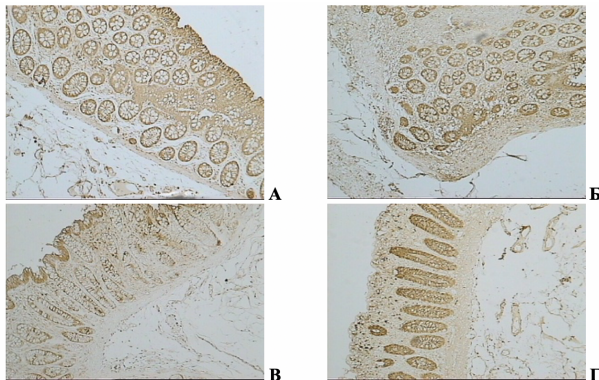


Рисунок 12 – Экспрессия Galectin 3 в ободочной кишке. ИГХ-окрашивание с АТ к Galectin 3, $\times 100$:

- А** – Экспрессия Galectin 3 стенки кишки в зоне дивертикула без осложнения;
- Б** – Экспрессия Galectin 3 стенки кишки в зоне осложненного дивертикула;
- В** – Экспрессия Galectin 3 стенки кишки без дивертикула;
- Г** – Экспрессия Galectin 3 стенки кишки контроля

В рамках НИР «Оптимизировать антибактериальное лечение пациентов с сепсисом, вызванным *Klebsiella pneumoniae*» (научные руководители: к.м.н., доцент Горбич Ю. Л., д.м.н., профессор Костюк С. А., БГМУ) установлено, что все изоляты карбапенем-резистентных *Klebsiella pneumoniae*, выделенные от пациентов, относились к экстремально-резистентному фенотипу (XDR). В изученных бактериальных культурах *K. pneumoniae* ($n=348$) установлена высокая частота выявления генетических детерминант устойчивости blaOXA-48, blaKPC, blaNDM (93,10 %, $n=324$) (рисунки 13–16). Молекулярно-генетические маркеры устойчивости к колистину (увеличение уровня нормализованной экспрессии генов (PhoQ и/или pmrK) и/или изменение структуры гена mgrB) были выявлены в 149 образцах (95,51 %).

Подготовлен проект клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с сепсисом», включающий антибактериальное лечение пациентов с сепсисом, вызванным *Klebsiella pneumoniae*, который позволяет своевременно выявлять пациентов инфицированных антибиотикорезистентными штаммами возбудителя, что

позволяет быстро корректировать лечебную тактику и назначать антибактериальные лекарственные средства в зависимости от профиля генетических маркеров устойчивости возбудителя, чем достигается уменьшение количества госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии по поводу осложнений сепсиса и септического шока с 2,6 до 1,4 раз в год, а также сокращение средних сроков стационарного лечения с 45,7 до 36,2 койко-дней.

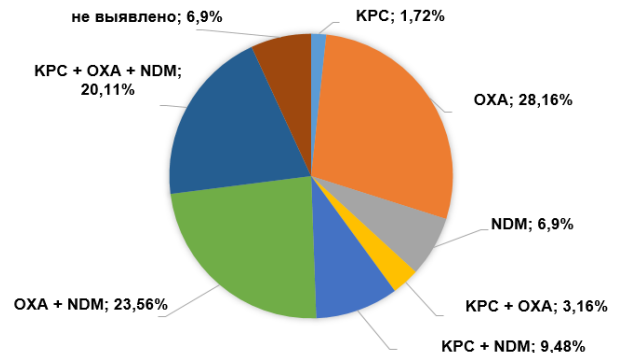


Рисунок 13 – Результаты выявления генетических детерминант устойчивости к карбапенемам в бактериальных культурах *K. pneumoniae*

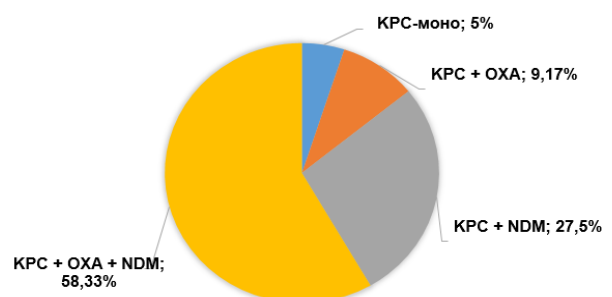


Рисунок 14 – Результаты выявления гена blaKPC в бактериальных культурах *K. pneumoniae*

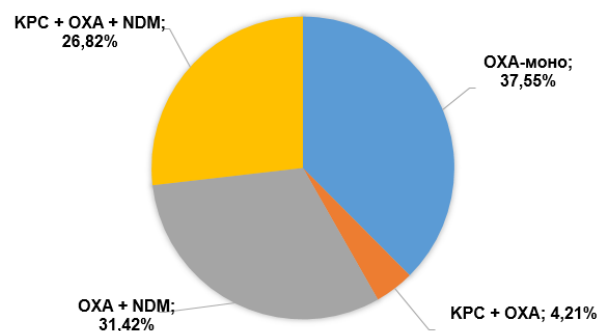


Рисунок 15 – Результаты выявления гена blaOXA-48 в бактериальных культурах *K. pneumoniae*

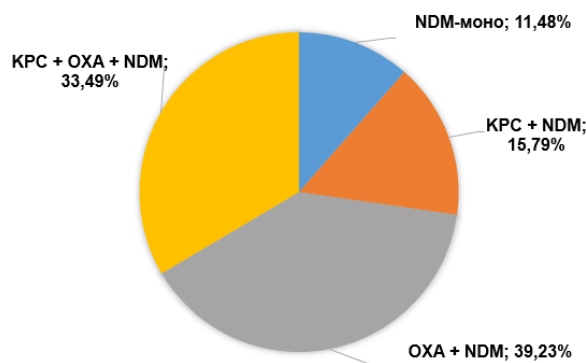


Рисунок 16 – Результаты выявления гена blaNDM в бактериальных культурах *K. pneumoniae*

Заключение. Результаты научно-исследовательских работ в рамках заданий подпрограммы «Инновационные технологии

клинической медицины» ГПНИ «Трансляционная медицина» на 2021–2025 гг. направлены на разработку инновационных методов медицинской профилактики, наукоемких методов диагностики и лечения, углубленного изучения патогенеза и разработку методов коррекции патологических состояний, внедрение новых подходов и технологий в практическое здравоохранение, что позволит повысить качество и доступность медицинской помощи, увеличить продолжительность и качество жизни, сохранить и укрепить здоровье населения Республики Беларусь.

Наиважнейшим результатом выполнения подпрограммы «Инновационные технологии клинической медицины» ГПНИ «Трансляционная медицина» является обеспечение тесной связи между наукой, образованием и медицинской практикой.

Список цитированных источников

1. О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы: Указ Президента Республики Беларусь № 156 от 7 мая 2020 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pravo.by> (Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь). – Дата доступа: 16.04.2024.
2. О перечне государственных программ научных исследований на 2021–2025 годы: постановление Совета Министров Республики Беларусь № 438 от 27 июля 2020 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pravo.by> (Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь). – Дата доступа: 10.05.2024.

Results of implementation of the subprogram “innovative technologies of clinical medicine” of the state research program “Translational medicine” (2021–2023)

*Gain Yu. M., Stankevich S. I., Manayeva N. A., Stankevich V. V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

The main scientific and practical results obtained from the implementation of the subprogram “Innovative Technologies of Clinical Medicine” of the State Research Program “Translational Medicine” in 2021–2023 and aimed at solving current interests of practical healthcare are covered.

Keywords: State scientific research program “Translational Medicine”, subprogram “Innovative Technologies of Clinical Medicine”.

Поступила 05.06.2024