

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



Победитель VIII
Национального
конкурса
«Золотая Литера»
в номинации
«Лучшее
специализированное,
отраслевое издание»
(2012)

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№ 1(922)/2024

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Исполняющий обязанности главного редактора
Юрий Кафарович АБАЕВ

Редакционная коллегия:

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	А. И. КУБАРКО
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Т. В. МОХОРТ
А. В. ВОРОБЕЙ	А. Г. МРОЧЕК
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Д. Е. ДАНИЛОВ	О. А. ПЕРЕСАДА
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	В. Б. СМЫЧЕК
И. А. КАРПОВ	Н. Ф. СОРОКА
М. К. КЕВРА	Л. П. ТИТОВ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)
С. А. КРАСНЫЙ	

Редакционный совет:

М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Ю. Л. ГОРБИЧ	И. О. СТОМА
Л. Н. КЕДА	А. А. ТАРАСЕНКО
Е. Н. КРОТКОВА	А. Н. ЧУКАНОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	И. А. ШАМАЛЬ
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	В. Д. ШИЛО
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	А. Т. ЩАСТНЫЙ
С. П. РУБНИКОВИЧ	И. В. ЮРКЕВИЧ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 1(922)/2024

Journal awarded
of the Diploma
of the Supreme Council
of The BSSR (1974)



Winner
of the VIII National
contest "Zolotaja Litera"
in the nomination
"The best specialized
publication"
(2012)

Included in the list of the scientific editions
of the Republic of Belarus for publication
of medical and biological dissertation research results

The journal is included
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)

Acting Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

M. V. BUHLER (Germany)	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
I. V. VASILEVSKIY	D. A. MOROZOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	T. V. MOKHORT
I. D. VOLOTOVSKIY	A. G. MROCHEK
A. V. VARABEI	E. L. NASONOV (Russia)
G. L. GUREVICH	O. A. PERESADA
D. E. DANILOV	D. L. PINEVICH
Y. G. DZEHTSIAROU	J. PFEIFER (Austria)
I. I. DEDOV (Russia)	E. I. SLOBOZHANINA
L. DUBUSKE (USA)	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
I. A. KARPOV	L. P. TITOV
M. K. KEVRA	A. G. CHUCHALIN (Russia)
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	
S. A. KRASNY	

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

M. L. VISHNEVETSKY	V. A. SNEZHITSKIY
M. A. GERASIMENKO	A. G. STAROVOYTOV
Yu. L. GORBICH	I. O. STOMA
L. N. KEDA	A. A. TARASENKA
E. N. KROTKOVA	A. N. CHUKANOV
N. N. KUDENCHUK	I. A. SHAMAL
V. P. MIKHAYLOVSKIY	V. D. SHILO
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	A. T. SHCHASTNY
S. P. RUBNIKOVICH	I. V. YURKEVICH

От редакции

Опасный недуг медицины 4

Клиническая медицина

Кубарко А. И., Гуринович П. М., Кубарко Ю. А.
Динамическая острота зрения: измерение, механизмы, диагностическая значимость и перспективы практического использования 5

Лекции и обзоры

Сивец Н. Ф., Толкач Я. А. Клиника, диагностика и лечение пищевода Барретта 20
Айтбаев К. А., Муркамиллов И.Т., Фомин В. В., Юсупова З. Ф., Юсупова Т. Ф., Юсупов Ф. А.
Регуляция экспрессии целевых генов как прорывное направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: в фокусе РНК-терапия 34

В помощь практическому врачу

Шепетько Н. М. Диагностические сложности при оценке ожоговой травмы у детей на различных этапах оказания медицинской помощи 44

Случаи из практики

Еськов С. А., Красный С. А., Малькевич В. Т., Савич Я. А. Трехмерное компьютерное моделирование в реконструктивной хирургии местнораспространенного рака легкого 52

Школа молодого ученого

Селье Г. Кто должен заниматься наукой? 60

Юбилеи

Михаил Константинович Кевра (к 80-летию со дня рождения) 73

Срочные публикации

Филонов В. П., Долгин А. С., Савинова О. В. Современные подходы к применению антисептиков для профилактики вирусных инфекций 76

Editorial note

A dangerous ailment of medicine 4

Clinical medicine

Kubarko A. I., Gurinovich P. M., Kubarko J. A.
Dynamic visual acuity: measurement, mechanisms, diagnostic importance and prospects for practical use

Lectures and reviews

Sivets N. F., Tolkach Y. A. Clinical picture, diacrisis and treatment of Barrett's esophagus
Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Fomin V. V., Yusupova Z. F., Yusupova T. F., Yusupov F. A.
Regulation of target gene expression as a breakthrough direction in treatment of cardiovascular diseases: focus on RNA therapy

Aid of the Practicing Physician

Shapetska N. M. Diagnostic difficulties in the assessment of children's burn injury on the different stages of medical care

Cases From Practice

Yeskov S. A., Krasny S. A., Malkevich V. T., Savich Y. A. Three-dimensional computer modeling in reconstructive surgery of locally advanced lung cancer.

The School of Young Scientist

Selye G. Who should do science?

Anniversaries

Mikhail Konstantinovich Kevra (to the 80th anniversary)

Urgent Publications

Filonov V. P., Dalgin A. S., Savinava V. V. Modern approaches to the use of antiseptics for the prevention of the viral infections

ОПАСНЫЙ НЕДУГ МЕДИЦИНЫ

Дорогие коллеги!

В 1970—80 гг. появились критические публикации известных терапевтов И. А. Кассирского, Е. М. Тареева, А. Ф. Билибина, В. Х. Василенко, Г. П. Шульцева о недостатках клинического мышления у врачей, снижении диагностических «умений» и назначении излишних методов исследования в расчете на то, что «решающее слово останется за врачом-инструменталистом или лаборантом». Появился собирательный образ врача «вся диагностическая деятельность которого заключается в переписывании на первую страницу истории болезни заключения специалиста по тому или иному методу» (Е. И. Чазов).

Американский интернист профессор Г. Л. Фред назвал дефицит клинических навыков термином «гипоскиллия» (*skill* — умение, навык). Врачи, «пораженные этой болезнью... не способны опросить больного, собрать анамнез, провести грамотное физическое обследование, критически осмыслить собранную информацию, составить добротный план лечения и адекватно оформить историю болезни... Эти доктора не могут рассуждать здраво и не отличаются коммуникативностью, не тратят достаточно времени, чтобы узнать пациента «вдоль и поперек», берутся лечить каждого, а о происхождении заболевания не имеют никакого представления. Они прописывают всевозможные анализы и процедуры, но не всегда знают, как их назначить и как интерпретировать результаты, играют показателями, применяют множество сложнейших тестов и процедур, предпочитая лечить скорее цифры и результаты анализов, а не самого пациента. В итоге у них вырабатывается склад ума, ориентированный, скорее, на лабораторную работу».

Причиной гипоскиллии Г. Л. Фред считает смену ориентиров медицины: «В 50-е годы прошлого столетия в обществе были другие ценности и приоритеты, а такие качества медика как каждодневный труд, профессиональная гордость, долг, преданность делу, высокая ответственность, стремление к совершенствованию, были нормой... в настоящее время утрачена сама сущность врачевания — гуманизм. В результате мы маршируем под звуки бюрократических барабанов, мы утратили свою автономию, наш престиж катится по спирали вниз, а наш профессионализм в упадке... Другая причина гипоскиллии — «порочная» система обучения, в результате чего студенты все чаще проводят время на лекциях и конференциях и все реже общаются с больными». Г. Л. Фред отмечает, что «большинство сегодняшних преподавателей медицины получили образование после 1970 г., когда был дан старт расцвету современных технологий (*high-tech*) — это все, что они видели, знали, следовательно, все чему они могут научить других. Не их вина, что они не понимают подлинного значения медицины «высокого соприкосновения» (*high-touch*), основанной на тщательно собранном анамнезе в совокупности с надлежащим физическим обследованием и критическим осмыслением полученной информации... Медицина высоких технологий, опираясь на жалобы пациента, напрямую устремляется в область многочисленных параклинических исследований».

Как исправить положение? «Первое и главное — подчеркивает Г. Л. Фред, — нужны преподаватели, которые используют передовые технологии для проверки, а не для формулировки своих клинических наблюдений... которые правильно понимают ценность составления добротной истории болезни и тщательного физического осмотра, сначала используют стетоскоп, а не эхокардиограмму для обнаружения клапанного порока сердца, офтальмоскоп, а не МРТ для обнаружения повышенного внутричерепного давления... сначала верят своим рукам, а не УЗИ для обнаружения спленомегалии. Нужны преподаватели, которые не назначают дорогие изощренные исследования, если более дешевые обычные могут дать такую же информацию; не назначают множество лекарств, пытаясь устранить все возможные заболевания. Которые прекрасно осознают, что иногда лучше ничего не делать, чем делать слишком много; которые понимают, что может стать лучше не благодаря, а вопреки тому, что мы порой делаем».

«К несчастью, — продолжает Г. Л. Фред, — эти столь необходимые для подражания образцы, вид исчезающий. Большинство из них уже нет с нами, многие ушли на пенсию, а тех, кто еще поддерживает постоянные контакты со студентами-медиками слишком мало, чтобы идти против тиранического потока приверженцев чрезмерного использования высоких медицинских технологий. В результате складывается ситуация, когда «слепой ведет за собой слепого». Я очень надеюсь, что современные преподаватели сделают все, чтобы возродить «ослеровский» дух медицины, с усердием примутся за восстановление самой сущности врачевания — гуманизма».

Из речи профессора Г. Л. Фреда — доктора медицины, профессора кафедры внутренних болезней Университета Техасского научного центра здоровья (Хьюстон, США) на церемонии вручения ему премии 2005 г. за выдающиеся достижения в области медицинского образования (Texas Heart Institute J. 2005; 32: 255—257).

С уважением,
профессор



Ю. К. Абаев



¹А. И. КУБАРКО, ²П. М. ГУРИНОВИЧ, ³Ю. А. КУБАРКО

ДИНАМИЧЕСКАЯ ОСТРОТА ЗРЕНИЯ: ИЗМЕРЕНИЕ, МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Московский физико-технический институт, Москва, Россия

³Медицинский центр «ЛОДЭ», Минск, Беларусь

Описаны методы измерения динамической остроты зрения (ДОЗ), ее зависимости от размеров визуальных объектов. Приведены данные о зависимости ДОЗ от статической остроты зрения (СОЗ), от функционирования механизмов, проецирующих и удерживающих изображение на сетчатке, а также от скорости проведения и обработки визуальных сигналов в зрительных центрах мозга. На основании полученных результатов исследования и данных литературы, обсуждаются механизмы ДОЗ и причины их нарушений у пациентов с заболеваниями зрительной и нервной системы. Предложены подходы к стандартизации измерения ДОЗ.

Ключевые слова: динамическая острота зрения, статическая острота зрения, зрительная система, центральная нервная система, механизмы ДОЗ, изменения ДОЗ, подходы к стандартизации измерения ДОЗ.

Different methods for measuring dynamic visual acuity (DVA) and its dependence on the size of visual objects are described. The dependence of DVA on static visual acuity (SVA), and the dependence of DVA on the function of mechanisms that project the image and hold it on the retina, as well as on the processing speed of visual signals in the brain visual centers, are described. Based on the results of this study and literature data, the DVA mechanisms and reasons of its deterioration in patients with diseases of visual and central nervous systems are discussed. Approaches to standardization of DVA measurement are proposed.

Key words: dynamic visual acuity, static visual acuity, visual system, central nervous system, mechanisms of DVA, change of DVA, approaches to standardization of DVA measurement.

HEALTHCARE. 2024; 1: 5—19.

DYNAMIC VISUAL ACUITY: MEASUREMENT, MECHANISMS, DIAGNOSTIC IMPORTANCE AND PROSPECTS FOR PRACTICAL USE

A. I. Kubarko, P. M. Gurinovich, J. A. Kubarko

Внедрение в клиническую практику современных цифровых методов визуализации строения слоев сетчатки глаза, сосудов глазного дна, зрительного нерва, других структур глаза и областей головного мозга, вовлеченных в осуществление зрительных функций, позволило существенно улучшить диагностику и лечение заболеваний зрительной системы. Это достигнуто посредством применения оптической когерентной томографии (ОКТ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно эмиссионной томографии (ПЭТ) и других методов визуализации.

Однако эти методы, выявляющие морфологические изменения, не дают прямого ответа о состоянии сенсорной, глазодвигательной, зрачковой и высших интегративных функций зрительной и центральной нервной системы (ЦНС), примерами которых являются формирование зрительных образов, 3-мерного зрительного про-

странства, зрительной памяти, использования зрения для выполнения других функций мозга.

Большое значение для оценки состояния сенсорных зрительных функций имеет определение статической остроты зрения (СОЗ) и ее пороговых величин в различных точках поля зрения методом компьютерной периметрии, а также определение контрастной и цветовой чувствительности.

Определение СОЗ, контрастной чувствительности, цветового зрения проводится в стандартизованных условиях освещения, когда испытуемым предъявляются для распознавания на определенном расстоянии известного размера, цвета, контраста статические визуальные объекты: буквы, цифры, кольца Ландольта (кЛ), картинки и другие визуальные изображения.

Одной из важных, недостаточно изученных функций зрительной и ЦНС является динамическая острота зрения (ДОЗ), обеспечивающая

распознавание структуры зрительных объектов, движущихся в 3-мерном пространстве относительно наблюдателя и/или объектов в процессе движения наблюдателя.

Несмотря на несомненную важность СОЗ для осуществления функций зрительной системы, ее определение не может характеризовать такие стороны зрения, как, например, способность четко различать детали движущихся предметов. Эта функция зрительной системы является сложно организованной и в ее осуществлении принимают участие не только собственно зрительная система в ее классическом понимании, но и отделы мозга, контролирующие движения глаз, отделы, формирующие пространственное восприятие и восприятие движения (теменные области коры, вестибулярная система, мозжечок). Механизмы осуществления ДОЗ остаются пока мало изученными [1].

В настоящее время не существует общепринятой методики определения ДОЗ, ее качественная оценка проводилась преимущественно у спортсменов и при заболеваниях вестибулярного аппарата [2, 3—5]. В последние годы интерес к определению этого показателя зрения значительно возрос [6].

Отмечена важная роль движений глаз в реализации функции ДОЗ [7]. С использованием результатов нейрофизиологических исследований выявлены различия в структуре путей передачи сенсомоторной зрительной информации в мозг и различия в областях мозга, обрабатывающих информацию, необходимую для осуществления СОЗ и ДОЗ. Потоки сигналов, используемых для реализации ДОЗ, передаются по нервным волокнам дорсальной порции зрительного пути в структуры мозга, отвечающие на вопрос «где» в 3-мерном пространстве расположен визуальный объект. Это структуры задней теменной доли головного мозга. Потоки информации о том, «что» мы видим, передаются в структуры мозга по вентральной порции пути преимущественно в нижнюю височную долю [8—12].

В обработке визуальной информации, поступающей по обоим путям, важную роль играют нейроны первичной зрительной коры затылочной доли мозга и нейроны зрительных центров среднего мозга. Так, сигналы о движении визуальных объектов поступают в чувствительную к движению средневисочную область MT/V5, где обрабатывается зрительно-моторная информация, следующая к ней параллельными потоками

от селективных к направлению движения нейронов первичной зрительной коры (V1), нейронов верхних холмиков среднего мозга и нейронов ядра латерального колленчатого тела (LGN) [13—15, 16]. Обработанные в области MT/V5 сигналы движения передаются для реализации других функций мозга в различные функциональные области [17]. Например, информация о движущихся живых организмах передается в заднюю верхнюю височную борозду (pSTS) и вентральную премоторную кору (vPMC) [18]. Другие сигналы о движении визуальных объектов передаются в глазные поля, где формируются команды для организации следящих движений глаз за перемещением визуального объекта и удерживания проекции его изображения на области центральной ямки сетчатки. В этих полях организуются саккадические движения глаз в случае необходимости быстрого перевода взора на привлечший внимание статический или движущийся объект и распределения пространственного внимания с участием нейронов области мозга V6 [19, 20].

Из краткого описания областей и структур мозга, вовлеченных в обработку зрительной информации и реализацию ДОЗ, очевидно, что эта функция является значительно более сложно организованной, чем функция СОЗ [21] (рис. 1).

Результаты измерений ДОЗ могут предоставлять ценную, дополнительную к данным о СОЗ, информацию о состоянии функций пространственного внимания, сенсорной, глазодвигательной функций центральной нервной и зрительной систем и диагностике их нарушений.

ДОЗ является интегральным показателем функции центральной нервной и зрительной систем, и может быть ценным свидетелем их состояния, а ее измерение может играть важную роль в профессиональном отборе кандидатов в космонавты, летчики, а также работников МЧС, хоккеистов, биатлонистов, боксеров и представителей других профессий. Это станет возможным тогда, когда будут выяснены детальные механизмы ДОЗ и разработаны стандартизованные методы ее определения, что обуславливает необходимость разработки и использования стандартных методов определения ДОЗ в исследовательских лабораториях и в клинических условиях.

Однако несмотря на очевидную важность оценки ДОЗ, предложенные различными авторами подходы к ее оценке пока не стандартизованы, полученные величины ДОЗ существенно

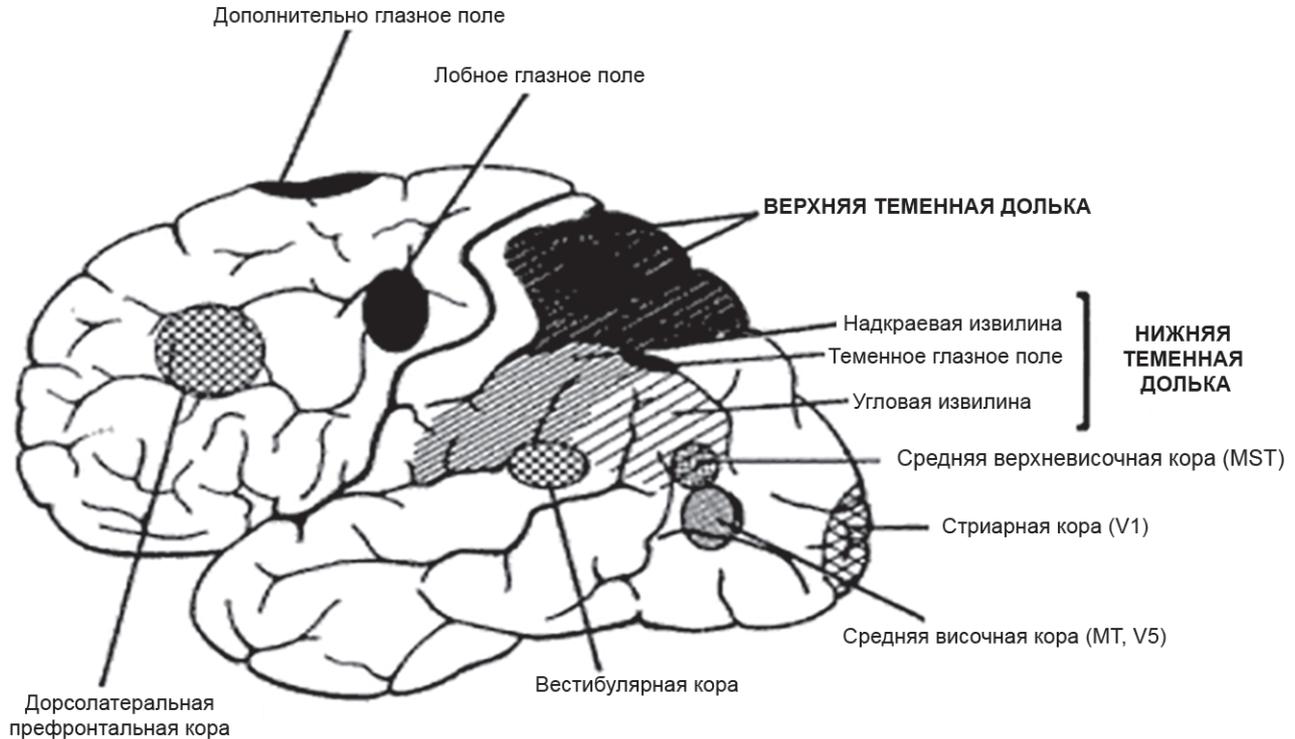


Рис. 1. Схематическое представление областей коры больших полушарий мозга, вовлеченных в осуществление зрительных функций [22]

различаются и признанный количественный метод измерения ДОЗ пока не разработан [1, 23—25].

Остаются недостаточно изученными физические основы и физиологические механизмы ДОЗ, связь ее изменений с повреждением определенных структур нервной и зрительной систем. Требуется изучение зависимости величины ДОЗ от размеров, скорости движения визуального объекта, скорости поворота глаз, устойчивости удерживания проекции изображения движущихся объектов в центральной области сетчатки и других факторов, без знания которых невозможно создать стандартизированный метод измерения ДОЗ.

Цель исследования — изучить зависимость ДОЗ от величины СОЗ, размеров движущегося визуального объекта, координат проекции его изображения на сетчатку глаза и связь снижения ДОЗ с возможными нарушениями функции структур центральной нервной и зрительной систем, вовлеченных в контроль движения глаз и формирование зрительных изображений.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 115 здоровых испытуемых в возрасте 14—30 лет. Проанализированы результаты проведенных ранее исследований 80 пациентов с нарушениями

функций центральной нервной и зрительной систем [26].

Для определения СОЗ и последующего учета ее величины при измерении ДОЗ использовали оригинальную компьютерную программу формирования на экране монитора аналога стандартных таблиц с кольцами Ландольта (кЛ) для измерения СОЗ (рис. 2).

Таблица предъявлялась испытуемым с компьютерного экрана, расположенного на расстоянии 50 см от глаз. Размеры высококонтрастных кЛ в таблице были рассчитаны такими, чтобы угол, под которым они воспринимались испытуемыми оставался таким же, как и для стандартных таблиц при определении СОЗ на расстоянии 5 м.

Правильность распознавания направления дефекта кЛ испытуемыми верифицировалась компьютером.

Исследование ДОЗ проводили на том же компьютере, что и СОЗ. Использовали метод, описанный нами ранее [24]. В его основе заложен принцип, примененный исследователями для анализа движения объектов [27]. На темном экране монитора с помощью оригинальной программы Lines формировался движущийся визуальный объект в виде кЛ на фоне круглого пятна красного цвета, размер которого выбирался с учетом величины СОЗ испытуемого (рис. 3).

$D=10.00$								$V=0.5$
$D=8.33$								$V=0.6$
$D=7.14$								$V=0.7$
$D=6.25$								$V=0.8$
$D=5.56$								$V=0.9$
$D=5.00$								$V=1.0$
$D=3.33$								$V=1.5$
$D=2.50$								$V=2.0$

Рис. 2. Макет части таблицы с кЛ для измерения величины СОЗ

Пятно двигалось в одном из заданных направлений: слева направо, справа налево, сверху вниз, снизу вверх. Измерение ДОЗ обычно проводили при движении кЛ слева направо, учитывая привычное для человека направление перемещения взгляда при чтении.

На фоне равномерно движущегося пятна через случайный промежуток времени высвечивалось кЛ черного цвета, двигавшееся вместе с круглым пятном. Соотношение их диаметров сохранялось при изменении размеров. Угловое расстояние, на которое перемещался круг между крайними точками, составляло 20 град, а кЛ — 5 град. Направление дефекта кольца изменялось случайным образом в каждом следующем цикле движения. В начале измерения ДОЗ кЛ высвечивалось в течение 500 мс. Затем скорость его движения и длительность презентации увеличивались или снижались в зависимости от показываемых испытуемым результатов измерения ДОЗ. При этом продолжительность презентации кЛ в процессе тестирования изменялась в обратной зависимости от установленной скорости его движения.

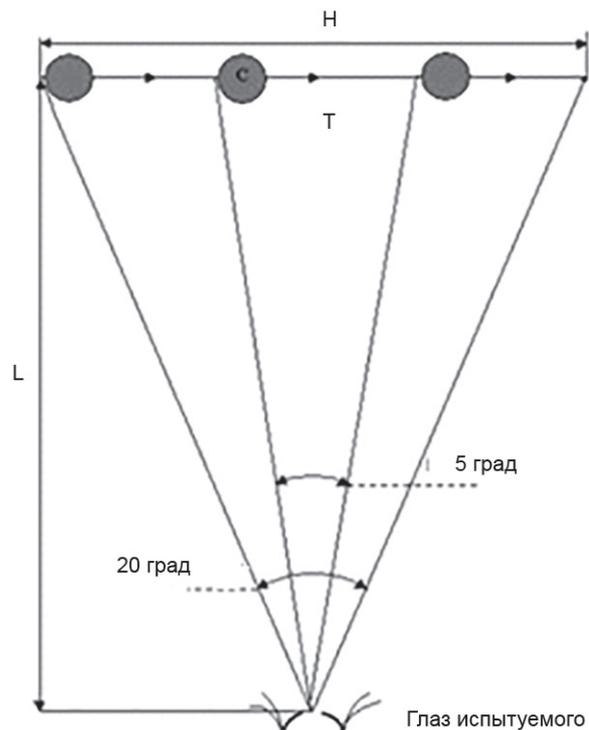


Рис. 3. Алгоритм движения на экране кЛ и следящих движений глаза испытуемого при измерении ДОЗ: L — расстояние до экрана (50 см); H — длина пути перемещения круглого пятна и кЛ по экрану; T — минимальное время презентации кольца

Измерение ДОЗ выполняли после адаптации зрения испытуемого в затемненной комнате в течение не менее 15 мин. Если по результатам определения СОЗ возникала необходимость, то проводилась ее коррекция с помощью соответствующих линз.

Испытуемый размещался на стуле перед экраном на расстоянии 50 см от глаз до экрана. Его просили отмечать направление дефекта движущегося кЛ нажатием одной из клавиш со стрелкой, соответствующей идентифицированному направлению дефекта кольца (влево, вверх, вправо, вниз). Правильность распознавания верифицировалась компьютером или врачом. При уверенном распознавании дефекта кЛ переходили к проверке восприятия кЛ на большей скорости его движения. Исследование проводили до достижения скорости движения кЛ, при которой испытуемый совершал повторяющиеся ошибки в распознавании направления его дефекта. За показатель ДОЗ принимали то минимальное время презентации кольца (или ту наибольшую скорость его движения), при котором испытуемый уверенно отмечал правильное направление дефекта.

Использовали также модифицированный метод измерения ДОЗ, когда испытуемым предлагалось определять направление дефекта кЛ черного цвета, движущегося на белом фоне экрана. Полученные результаты использовали в расчетах при сопоставлении скоростей следящих движений глаз и кЛ во время измерения ДОЗ. Расчеты проводили по данным анализа записей движений глаз и кЛ.

Запись движений глаз проводили методом электроокулографии — регистрации разности потенциала между роговицей и сетчаткой, величина которой составляет около 100 мкВ и зависит от угла поворота глазных яблок. Для записи в соответствии с требованиями стандартизации использовали усилитель биопотенциалов, аналогово-цифровой преобразователь и компьютер с оригинальной программой Lines [28, 29]. Пример записи одиночного цикла движений глаз приведен на рис. 4.

На записи ЭОГ отмечались координаты начала движения пятна, координаты начала и окончания движения кЛ, что позволяет рассчитать такие параметры движений, как латентный период (ЛП), продолжительность и угловую скорость поворота глаз, оценить устойчивость

фиксации взора (см. рис. 4). Эти данные применяли в расчетах координат захвата (Кз) взором изображения кЛ на экране в момент распознавания испытуемым его дефекта, используя выражение 1:

$$K_z = X_{2n} + V_2(X_{1n} + V_1 T_p - X_{2n}) / (V_2 - V_1), \quad (1)$$

где X_{1n} — начальная координата кЛ, равная около $X - 2$, Y_0 град;

X_{2n} — координата точки фиксации взора и начала движения глаз, равная $X - 10$, Y_0 град;

V_1 — средняя скорость кЛ, равная $5 / 0,095 = 53$ град/с при ДОЗ = 95 мс;

V_2 — средняя скорость поворота глаз, равная $20 \text{ град} / 0,068 = 294$ град/с при средней длительности саккады 68 мс;

T_p — латентный период поворота глаз, равный 0,24 с.

В отдельных случаях регистрировали движение глаз методом видеоокулографии.

Для определения координат проекции изображения на сетчатке глаз кЛ, движущихся из различных направлений к центру экрана, в момент распознавания направления их дефекта боковым зрением при фиксированном взоре в центре экрана, использовали оригинальное приложение программы Lines. С его помощью на фоне невидимой для испытуемых координатной сетки экрана монитора, соответствовавшей морфологическим XY координатам сетчатки, задавались движения кЛ с нарастающей яркостью по различным направлениям с периферии к центру экрана.

Нормальная (слева) и исправленная ошибочная саккада (справа)

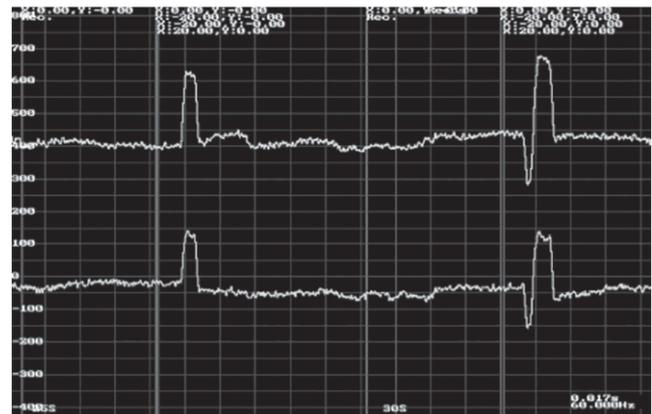


Рис. 4. Электроокулограмма двух одиночных циклов поворота глаз на 20 град в горизонтальной плоскости вслед за движением пятна и кЛ с координаты $X - 10$, Y_0 град и возврата в исходное положение.

Момент начала движения пятна на экране отмечен на записи вертикальными линиями

Соответственно этому движению кЛ в процессе слежения за их движением проекция изображения кЛ перемещалась с периферии к центру сетчатки. При нажатии клавиши со стрелкой в момент распознавания направления дефекта кольца проекция его изображения фиксировалась в конкретной координате сетки экрана, которая соотносилась с определенной координатой на сетчатке глаза (рис. 5).

Испытуемым предлагали фиксировать взор на точке в центре экрана и отмечать момент распознавания направления дефекта движущегося кЛ нажатием клавиши с соответствующей стрелкой. При этом на координатной сетке экрана после окончания тестирования отмечались координаты точек по осям ХУ, в которых испытуемый распознал направление дефекта колец и их пороговые яркости. Полученные координаты на сетке экрана позволяли определить координаты проекции изображения кЛ в момент восприятия их структуры при пороговой яркости в процентах от максимальной, принятой за 100 %.

В процессе исследования компьютером верифицировалась правильность распознавания направления дефекта кЛ и автоматически учитывалось время сенсомоторной реакции руки испытуемых на свет, измеренное перед тестированием.

Зная время реакции руки, координату начала, скорость движения кольца и время (около

70 мс), затрачиваемое мозгом на восприятие и анализ формы объекта, рассчитывали координату проекции изображения кЛ на сетчатке [24, 30, 31].

Результаты и обсуждение

Проведенное у 35 испытуемых в возрасте 14—18 лет исследование зависимости ДОЗ от размера кЛ показало не только ее существование, но и сложный характер зависимости (рис. 6).

Из представленного на рис. 6 графика зависимости ДОЗ от размеров кЛ видно, что чем меньше размер визуального объекта, тем при более низкой скорости его движения и, соответственно, большей длительности презентации различаются детали его структуры и для их различения требуется большее время, то есть величина ДОЗ испытуемого будет ниже. Одним из объяснений зависимости ДОЗ от размеров визуального объекта является известный факт, что чем больше размер объекта на экране, тем больше квантов света будет излучаться с большей площади проекции объекта на экране, при этом создаются лучшие условия для распознавания зрительной системой деталей структуры движущегося визуального объекта [32, 33].

На графике отмечается излом кривой и видно, что зависимость ДОЗ от размера кЛ в интервале 1—5 мм является более сильной, чем для кЛ больших размеров. Эти данные могут свидетельствовать о вовлечении в процесс различения структуры визуальных движущихся объектов различных механизмов зрительной и ЦНС.

В связи с существованием зависимости ДОЗ от размера движущегося визуального объекта правомочен вопрос, какой из размеров тестового объекта и какой критерий оценки результатов



Рис. 5. Диаграмма с координатами изображения движущихся кЛ на экране в момент восприятия направления их дефектов и цифровым обозначением яркости колец

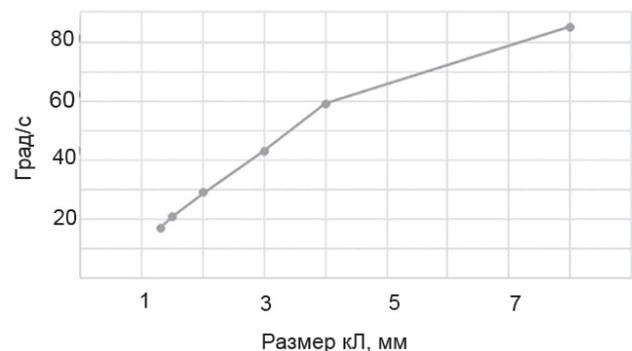


Рис. 6. Зависимость ДОЗ здоровых испытуемых от размеров кЛ

измерений ДОЗ будут наиболее объективно отражать ее величину у человека?

Для поиска ответа на этот вопрос проведено измерение ДОЗ у 15 здоровых испытуемых в возрасте 18—40 лет с предъявлением кЛ с размерами, используемыми в стандартных таблицах для измерения СОЗ. Применяли также различные критерии отсчета ДОЗ, когда за ее величину принималось значение после двух последовательных или четырех суммарных ошибок в правильности распознавания направления дефекта кЛ. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Полученные результаты не только подтвердили существование сложной зависимости ДОЗ от размеров кЛ, но и зависимости ДОЗ от критерия ее отсчета. Из табл. 1 видно, что наилучшая корреляция между ДОЗ и размером кЛ достигается при измерении с кольцом диаметром 4,25 мм и наиболее низкие значения стандартного отклонения от средних величин ДОЗ наблюдаются при использовании критерия отсчета ДОЗ после совершения испытуемыми четырех суммарных ошибок в распознавании дефекта кЛ.

Возникал вопрос, почему при использовании кЛ диаметром 4,25 мм достигаются лучшие результаты измерения ДОЗ? Одним из подходов к ответу на этот вопрос было выяснение, какими областями сетчатки воспринимались изображения на ней кЛ разного размера. Для этого рассчитывали площадь проекции изображения кЛ на сетчатку. Расчет проводился с использованием известного из оптики глаза выражения (2):

$$b = \frac{\alpha f}{z - f}, \quad (2)$$

где: b — диаметр проекции изображения кЛ на центральной (макулярной) области сетчатки;

α — диаметр использовавшегося для определения ДОЗ кольца (для расчета взят диаметр 4,25 мм);

f — фокусное расстояние преломляющих сред глаза, равное у взрослого человека 2 см;
 z — расстояние между экраном и глазом испытуемого, равное 50 см.

Расчеты показали, что в случае использования кольца размером 4,25 мм диаметр его изображения на центральной (макулярной) области сетчатки составит 0,173 мм. Диаметры проекции изображений для кЛ с размерами 1,7, 8,5 и 17 мм составят в области макулы 0,07, 0,35 и 0,71 мм, соответственно.

Сопоставление этих размеров проекции изображения кЛ на сетчатку с микроанатомическими размерами ее областей показали, что при условии фиксации изображения колец глазодвигательными механизмами в центре макулы, с учетом смещений в процессе постоянного микротремора глаз, изображение колец размером 1,7 и 4,25 мм укладывается в область фовеолы (диаметр около 0,35 мм) с максимальной плотностью фоторецепторов и наибольшим пространственным разрешением, обуславливающими наибольшую остроту зрения (рис. 7). При этом проекция изображения разрыва кЛ в 4,25 мм, равного 1 мм, составит на макуле 0,04 мм или 40 мкм. Она с учетом среднего размера колбочки 1—4 мкм будет восприниматься примерно 10—40 фоторецепторами. Этого числа активированных фоторецепторов, вероятно, достаточно для формирования рецептивных полей, сигналы от которых обеспечивают формирование в зрительной коре распознавание дефекта и его месторасположения в кЛ. Известно, что в фовеальной области сетчатки рецептивное поле может формироваться одним или несколькими фоторецепторами [34].

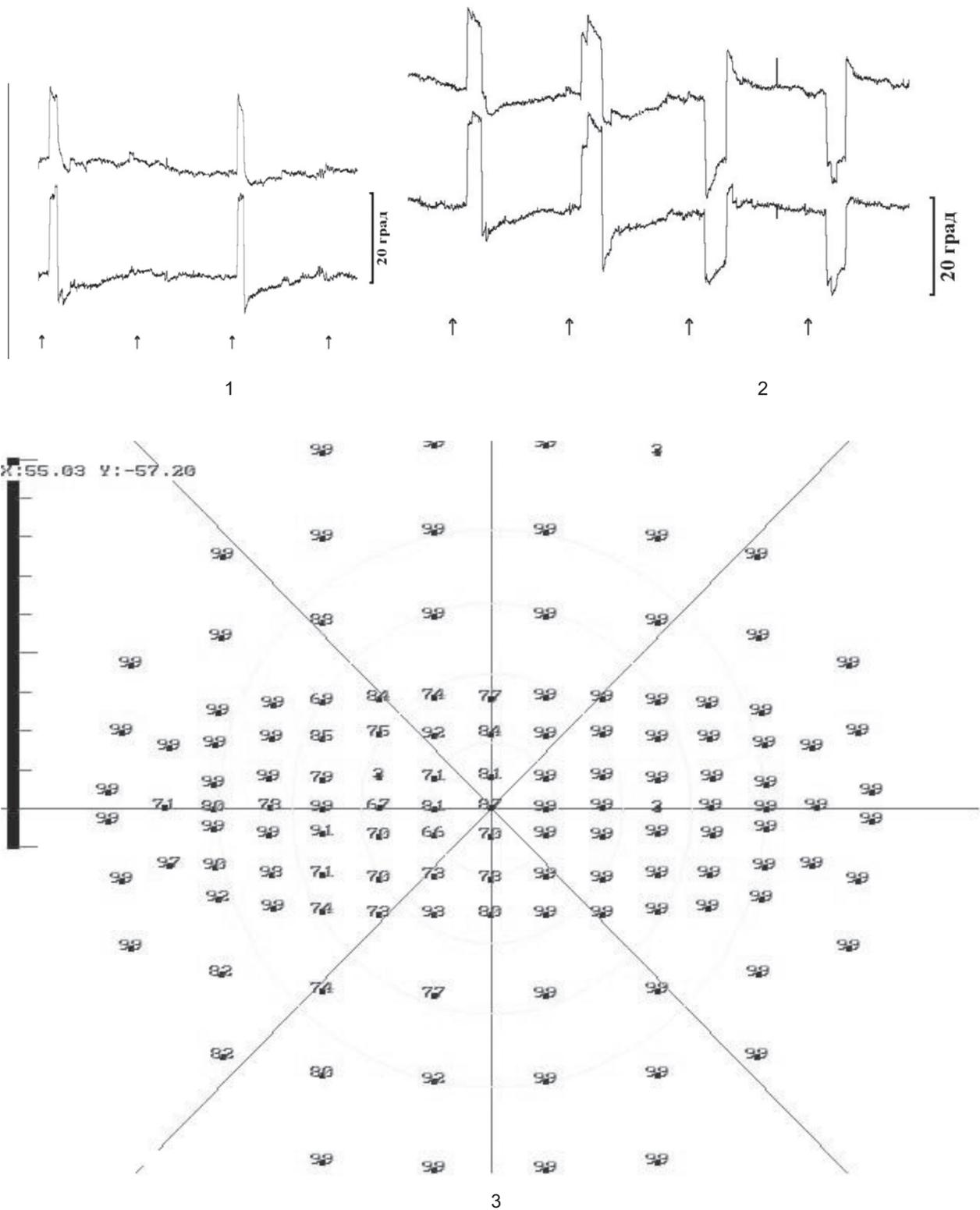
Однако их распознавание возможно при наличии таких условий, как нормальная световая, контрастно-цветовая чувствительность, достаточная яркость, длительность устойчивой фиксации проекции изображения кЛ на центральной области сетчатки, нормальная скорость

Таблица 1

Зависимость ДОЗ (мс) от размера кЛ в мм (угл. град) и критерия оценки (2 или 4 ошибки)

Размер Критерий	17 (2,13)	8,5 (1,27)	4,25 (0,61)	1,7 (0,24)
2 послед. ошибки	102,6±44,5	102,8±32,3	111,7±22,0	166,1±32,0
R корр.*	0,26	-0,07	-0,35	-0,34
4 суммарные ошибки	82,7±25,1	92,6±27,3	95,2±23,2	146,4±22,3
R корр.*	0,34	-0,12	-0,63	-0,41

Примечание. R корр. — коэффициент корреляции Пирсона между показателями ДОЗ испытуемых и размером кЛ.



3

Рис. 7. Левосторонняя гемианопсия: Отсутствие контрастно-цветовой чувствительности на яркие точечные вспышки красного цвета в левой половине поля зрения (отмечено на диаграмме 3 цифрами 99, означающими процент яркости вспышки от максимальной) и снижение этой чувствительности в правой половине поля зрения (отмечено цифрами преимущественно ниже 99) при левосторонней гомонимной гемианопсии. 1 — отсутствие на ЭОГ записи саккадического поворота глаз на световую вспышку слева (!) при сохранности реакции на такую же вспышку справа; 2 — сохранность саккадического поворота глаз на короткий звуковой сигнал, подаваемый отдельно в правое или в левое ухо. У пациента невозможно было определить ДОЗ при движении кЛ справа налево из-за отсутствия способности видеть его боковым зрением, что подтверждается невозможностью осуществления горизонтальных саккад влево (1) на визуальный стимул (!). ДОЗ, измеренная при движении кЛ слева направо, составила 280 мс

обработки и проведения визуальных сигналов в сетчатке, центрах зрительной и ЦНС.

Ряд параметров этих условий определен при выполнении настоящего и более ранних наших исследований и приведен другими авторами [32—35].

Так, измерение ДОЗ должно проводиться с учетом величины СОЗ субъекта, для чего размер кЛ должен быть равным размеру кольца в строке выше той в стандартной таблице, восприятие кЛ в которой было принято за величину СОЗ.

Исследование зависимости ДОЗ от СОЗ проведено у здоровых лиц и пациентов с заболеваниями зрительной и центральной нервной систем, у которых имелось снижение СОЗ. Рассчитанный по полученным данным коэффициент корреляции Пирсона (r) между величинами ДОЗ и СОЗ составил для здоровых глаз ($n=32$) $-0,54$, у пациентов при хронической ишемической оптической нейропатии ($n=37$) $-0,56$; у пациентов с рассеянным склерозом ($n=10$) $-0,34$ и перенесенным ретробульбарным невритом $-0,33$ ($n=33$). Восстановление у таких пациентов СОЗ составило $0,2—0,5$ и $0,6—1,0$ соответственно. Корреляция между СОЗ и ДОЗ для пациентов с оптико-хиазмальным арахноидитом составила $-0,24$ ($n=21$).

Из приведенных данных видно, что обычно чем лучше СОЗ, тем выше вероятность за меньшее время или при большей скорости перемещения происходит восприятие и различение структуры движущегося визуального объекта. Однако эта вероятность зависит от характера нарушений в зрительной системе и вида заболевания.

У пациентов с СОЗ менее $0,1$, а также при гемианопсии ДОЗ измерить было невозможно (см. рис. 7).

ДОЗ зависит не только от степени снижения величины световой и контрастно-цветовой чувствительности фоторецепторов, но и от топографии расположения и размеров формируемых ими очагов на сетчатке. При парацентральной (парафовеолярной) расположении очагов или скотом даже небольших размеров выявлялись низкие величины ДОЗ или определить ее, используя кЛ малого диаметра, было невозможно. Но ее определение можно было осуществить с кЛ диаметром более $4,25$ мм, внося поправку в результат измерения.

Парацентральные скотомы небольших размеров часто выявлялись у пациентов на ран-

них стадиях заболеваний зрительной и центральной нервной систем, в частности, при ретробульбарном оптическом неврите, рассеянном склерозе, сосудистой патологии сетчатки. Их определение важно для ранней диагностики этих заболеваний, а обнаружение низкой ДОЗ может сыграть ключевую роль в выявлении таких скотом, которые не проявляются снижением СОЗ и не беспокоят пациентов. Наличие парацентральных скотом может быть верифицировано при тщательном исследовании центральных полей зрения сетчатки методом компьютерной статической периметрии.

Вероятность нарушений ДОЗ и возможности определения величины ДОЗ увеличивает при расположении скотомы или очага существенно сниженной световой и контрастно-цветовой чувствительности в координате области захвата кЛ на сетчатке (K_3). Эта координата при нормальных параметрах движения глаз и кЛ в условиях соблюдения методики определения ДОЗ будет располагаться в точке:

$$\begin{aligned} K_3 &= X_{2n} + V_2 \cdot (X_{1n} + V_1 \cdot T_p - X_{2n}) / (V_2 - V_1) = \\ &= -10 + 232 \cdot (-2 + 23 \cdot 0,24 - 3) / 209 = \\ &= X - 2,76, Y_0 \text{ град} \end{aligned}$$

При пространственном разрешении сетчатки, равном $8,2$ град/мм, проекция изображения кЛ на сетчатке в момент его захвата взором на экране будет в точке $-2,76/8,2 = X_{0,34}, Y_0$ мм от центра сетчатки или в ее парафовеолярной области (рис. 8).

Важными условиями для объективной оценки ДОЗ должны быть ее измерение после 15 мин темновой адаптации для достижения максимальной световой чувствительности

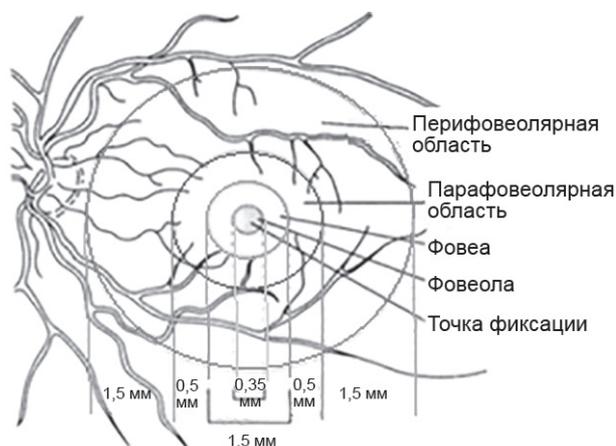


Рис. 8. Схема геометрических размеров (мм) центральной области глазного дна и сетчатки глаз человека

фоторецепторов и презентация контрастных кЛ (кольца черного цвета на фоне пятна красного цвета). Для нормального восприятия и предотвращения ослепления фоторецепторов яркость пятна должна быть выше пороговой, но не избыточной. Пороговая величина контрастно-цветовой чувствительности центральной области сетчатки для здоровых людей 18—20 лет создается световым потоком, составляющим на уровне роговицы глаза 1000—1100 ф/с, а на сетчатке — около 115 ф/с и менее [32, 33].

При проведении анализа результатов исследования и выявления причин снижения ДОЗ необходимо учитывать уровни зрительной системы, на которых осуществляется восприятие и обработка визуальной информации. Это периферический уровень — оптические среды и глазодвигательные механизмы. Здесь происходит фокусировка световых лучей для формирования изображения на сетчатке и удерживание проекции изображения в ее центре. Далее на уровне сетчатки глаза обеспечивается первичное восприятие, обработка и передача зрительных сигналов в зрительные центры по волокнам зрительного нерва. Затем на уровне последующих структур зрительных путей и центров головного мозга, вовлеченных в передачу, анализ и формирование зрительных образов [34]. Изменения зрительных функций на этих уровнях могут непосредственно или косвенно вести к снижению ДОЗ.

Причинами снижения ДОЗ, которые часто приводят к одновременному снижению СОЗ, могут быть нарушения прозрачности оптических сред глаза: помутнение роговицы, хрусталика, стекловидного тела [35]. Показано, что снижение ДОЗ, наблюдаемое при катаракте, частично или полностью устраняется после ее успешного хирургического лечения и имплантации искусственного хрусталика [36]. Снижение ДОЗ отмечается и при глаукоме [37].

Важным условием осуществления функции ДОЗ и объективного измерения ее параметров являются затраты времени на восприятие, передачу и обработку окуломоторных сигналов в сетчатке и зрительных центрах. Изображение на сетчатке кЛ в среднем через каждые 12 мс смещается в пределах 1—3 фоторецепторов вследствие постоянного физиологического микротремора глаз [38]. Следовательно, уже в течение 1/12 с или 80 мс должны успевать осуществиться процессы зрительного восприятия,

что достигается их высокими скоростями. Так, затраты времени на преобразование одиночных фотонов в рецепторные потенциалы составляют 2—5 мс, а при световой вспышке продолжительностью 10—50 мс, то есть на генерацию нормального окуломоторного сигнала затрачивается около 50 мс [34].

Известно, что минимальное время, через которое мозг может получить сигналы от сетчатки для организации ответной глазодвигательной реакции на смещение проекции изображений в центральной области сетчатки, составляет более 70 мс, что при частоте микротремора 12 Гц достаточно для коррекции микросмещений изображений на сетчатке и удерживания их в ее центре для формирования устойчивого зрительного восприятия [39].

Подсчитано, что временные затраты мозга на анализ дополнительных визуальных объектов, вносимых в зрительное поле (в нашем случае кЛ на фоне пятна), также составляют около 70 мс [40]. Через 70 мс после предъявления зрительного стимула регистрируются ранние волны зрительных вызванных потенциалов мозга человека [41].

Предполагается, что временной интервал в 70 мс включает затраты времени на обработку зрительных сигналов в сетчатке и их передачу в мозг по зрительным путям [21]. По данным функционального МРТ исследования временных затрат мозга на формирование реакции смещения зрительного внимания, здоровые испытуемые затрачивают около 100 мс [30, 31].

Повышение нейронной активности в первичной зрительной коре может быть зарегистрировано через 40—60 мс после презентации зрительного стимула в париетальной коре через 80 мс, через 100 мс визуальная информация достигает глазных полей коры лобных долей мозга [31].

Сопоставление приведенных данных литературы о затратах зрительной системой времени на передачу и анализ визуальных сигналов в зрительных областях мозга с полученными нами ранее значениями минимального временного интервала (МВИ) для дифференцирования двух быстро следующих друг за другом световых стимулов и величинами ДОЗ показывает (табл. 2), что мозг тратит больше времени на анализ более сложных процессов, которыми являются различение последовательности предъявления визуальных объектов и различение деталей строения движущихся объектов [24].

Величины ДОЗ и МВИ здоровых испытуемых в возрасте 18—20 лет

Таблица 2

Группа	ДОЗ, мс	МВИ, мс	R корр.
1-я (n=3)	89,3±10,1	89,9±10,0	1,0
2-я (n=11)	87,4±19,0	85,6±17,4	0,72
3-я (n=6)	92,5±53,2	107,2±39,4	-0,25

Данные табл. 2 демонстрируют наличие тесной связи между ДОЗ при ее среднем значении 87—89 мс и МВИ 86—90 мс ($r = 0,72—1,0$), выявленное у 70 % испытуемых из 20 человек. Это можно расценивать, как свидетельство в пользу того, что величина ДОЗ в существенной степени отражает затраты времени на обработку и анализ визуальных сенсомоторных сигналов в центрах мозга.

Можно предполагать, что усложнение визуальной информации при определении ДОЗ связано с тем, что ее величина включает в себя не только затраты времени на восприятие, анализ и передачу сенсомоторных сигналов о структуре такого простого визуального объекта, которым является кЛ, но и дополнительные затраты времени на анализ в ходе движения кольца на экране. Эти затраты включают длительность латентного периода (ЛП) — времени между возникновением визуального стимула и началом поворота глаз для захвата его проекции взором. Поворот глаз к кЛ на фоне светового пятна является условно-безусловной рефлекторной реакцией и, вероятно, как это следует из выражения, оказывает заметное влияние на величину ДОЗ при увеличении длительности ЛП. Последнее может наблюдаться при демиелинизации волокон зрительного нерва и зрительных путей [42].

Известно, что зрительная информация о структуре визуальных объектов передается от сетчатки в зрительные центры по парвоцеллюлярным путям, следующим от нейронов центральных участков сетчатки. Как уже обсуждалось выше, нарушение чувствительности фоторецепторов и/или демиелинизация, повреждение нервных волокон, следующих в первичную зрительную кору мозга, сопровождается снижением как СОЗ, так и ДОЗ. Известно также, что клетки периферии сетчатки обладают более низкой световой и контрастно-цветовой чувствительностью, но лучше воспринимают движение визуальных объектов. Сигналы о движении передаются от них по магноцеллю-

лярным нервным волокнам к нейронам латеральных колленчатых тел и далее в экстрастриарные поля зрительной коры мозга [37].

Выдвинуто обоснованное предположение, что повреждение нейронных структур, вовлеченных в восприятие и анализ движений визуальных объектов, может снижать ДОЗ [1, 43—46].

В частности, показано, что уже на ранних стадиях глаукомы развиваются процессы дегенерации и гибели ганглиозных клеток сетчатки, формирующих магноцеллюлярные волокна зрительного нерва, нейроны латеральных колленчатых тел и коры мозга, вовлеченные в анализ и проведение сигналов о движении [47, 48]. Однако результаты измерений ДОЗ при глаукоме пока не известны.

Подтверждением предположений о связи ДОЗ с параметрами сенсорных, глазодвигательных функций, скоростью передачи и обработки сенсомоторных сигналов в зрительных центрах мозга, при заболеваниях зрительной и центральной нервной систем, являются данные о снижении ДОЗ у пациентов с такими заболеваниями.

Хотя у пациентов с рассеянным склерозом не было выявлено корреляции между величинами ДОЗ и измененными параметрами саккадических движений глаз (удлинение ЛП и продолжительности саккад), при улучшении параметров движений глаз в период ремиссии после 2-недельного курса лечения наблюдалось улучшение ДОЗ с 340 до 190 мс (рис. 9).

О влиянии движений глаз на ДОЗ свидетельствуют ее изменения при заболеваниях зрительной системы, сопровождаемых двоением (например, при парезе отводящего нерва). При этом ДОЗ каждого глаза в отдельности (моноккулярно) может оставаться нормальной и значительно ухудшаться при бинокулярном зрении.

Во многих случаях у пациентов с оптически-ми нейропатиями выявлялось одновременное

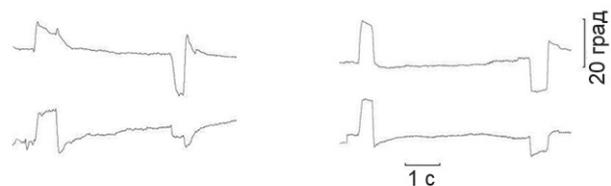


Рис. 9. Электроокулограммы саккадических движений глаз пациентки с рассеянным склерозом: слева — до лечения; справа — после лечения в фазу ремиссии

нарушение сенсорных функций зрительной системы и движений глаз. Частыми причинами этого было развитие диплопии, не было слитности движений глаз, наблюдались приобретенный нистагм и нарушение плавных следящих движений. Так, в случаях оптических нейропатий, когда по данным МРТ имело место повреждение парамадианных структур моста, у пациентов наряду с признаками межъядерной офтальмоплегии и пареза отводящего нерва, регистрировались нарушения слитности горизонтальных движений глаз, при которых возникала диплопия (рис. 10).

Снижение ДОЗ выявляется при заболеваниях мозжечка, сопровождаемых нарушениями координации движений глаз, в частности, нарушением плавных следящих движений, прерываемых саккадами (саккадические интрузии) (рис. 11). При этом пациенты ощущают нечеткость зрения, потерю начала строки текста при быстром переводе взора с окончания предыдущей строки,

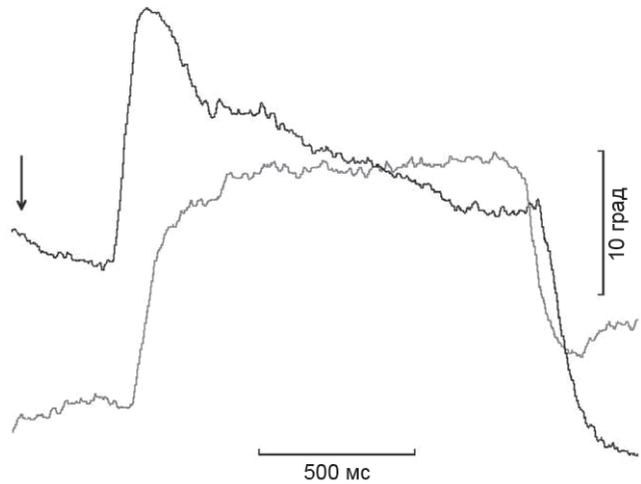


Рис. 10. Асинхронное начало и завершение саккад у пациентки с очагами демиелинизации в области моста. Стрелкой отмечен момент предъявления светового стимула. ДОЗ у пациентки была 320 мс при СОЗ, равной 0,6

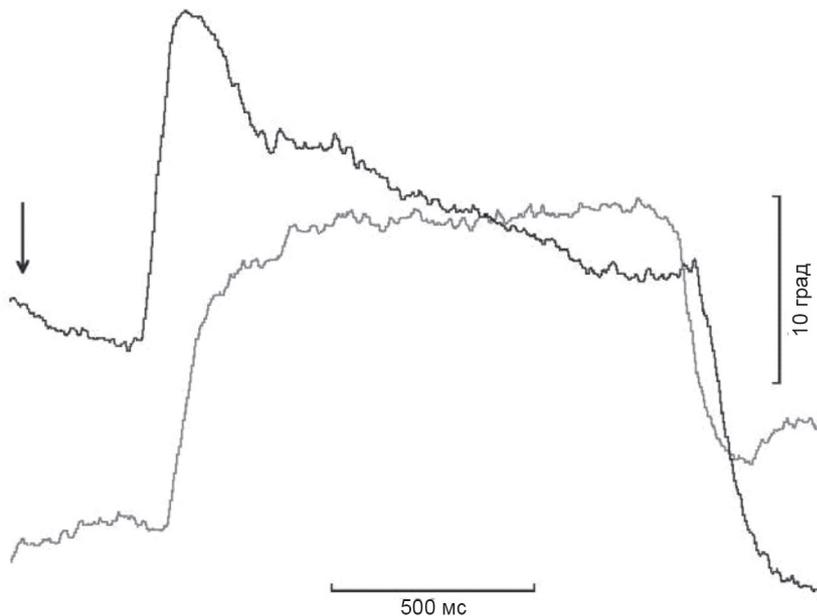


Рис. 11. Саккадические интрузии у пациентки с МРТ-признаками повреждения коры полушарий мозжечка. ДОЗ 240 мс правого глаза и 200 мс — левого, при нормальной СОЗ

замедление скорости и другие затруднения при чтении. У таких пациентов отмечалась существенно сниженная ДОЗ.

О снижении ДОЗ при заболеваниях мозжечка и вестибулярной системы, сопровождаемых развитием нистагма, головокружений, нарушением координации движений и дисметрией, сообщают ряд авторов, отмечая важность измерений ДОЗ для дифференциальной диагностики причин головокружений [49—51].

Таким образом, результаты нашего исследования и данные других авторов, свидетельствуют о реальной значимости измерений ДОЗ для оценки состояния зрительных функций у здоровых лиц и для диагностики их нарушений при заболеваниях зрительной и центральной нервной систем.

Для широкого внедрения в практику методов измерения ДОЗ, получения сопоставимых результатов и их трактовки требуется проведение дальнейших исследований ее механизмов и разработка стандартных методов и условий измерений ДОЗ, как это принято при исследовании СОЗ.

Контактная информация:

Кубарко Алексей Иванович — заслуженный деятель науки Беларуси, д. м. н., профессор кафедры нормальной физиологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск. Сл. тел. +375 29 150-23-73.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. И. К., Сбор и обработка материала: А. И. К., П. М. Г., Ю. А. К. Написание текста: А. И. К., Ю. А. К., П. М. Г. Редактирование: А. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu T. Y., Wang Y. X., Li X. M. Applications of dynamic visual acuity test in clinical ophthalmology. *Int. J. Ophthalmol.* 2021; 14 (11): 1771—78, doi:10.18240/ijo.2021.11.18.
2. Patterson J. N., Murphy A. M., Honaker J. A. Examining effects of physical exertion on the dynamic visual acuity. *Test in collegiate athletes. J. Am. Acad. Audiol.* 2017; 28 (1): 36—45. doi: 10.3766/jaaa.15110.
3. Gimmon Y., Schubert M. C. Vestibular testing-rotary chair and dynamic visual acuity tests. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2019; 82: 39—46
4. Tian J. R., Shubayev I., Demer J. L. Dynamic visual acuity during transient and sinusoidal yaw rotation in normal and unilaterally vestibulopathic humans. *Exp. Brain Res.* 2001; 137 (1): 12—25
5. Zhang Y. Z., Wei X. Y., Chen Z. C. et al. Functional vestibulo-ocular reflex test. 2019; 33 (3): 213—9. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.03.007.
6. Chen G., Zhang J., Qiao Q. et al. Advances in dynamic visual acuity test research. *Front Neurol.* 2023; 13: 1047876. doi: 10.3389/fneur.2022.1047876. eCollection 2022.
7. Palidis D. J., Wyder-Hodge P. A., Fookan J., Sperling M. et al. Distinct eye movement patterns enhance dynamic visual acuity. *PLoS One.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8569558/#b1>. 12 (2): e0172061.
8. Кубарко А. И., Лухачев С. А., Кубарко Н. П. Зрение (нейрофизиологические и нейроофтальмологические аспекты). Т. 2. Нейронные механизмы контроля установки и движений глаз и их нарушения при заболеваниях нервной системы. Минск, БГМУ; 2009, 352 с.
9. Goodale M. A., Milner A. D. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci.* 1992; 15 (1): 20—5.
10. Senanayake S. A., Carther-Krone T., Marotta J. J. Priming of the sander parallelogram illusion separates perception from action. *Exp. Brain. Res.* 2021; 239 (6): 1—14.
11. Gilaie-Dotan S., Saygin A. P., Lorenzi L. J. et al. The role of human ventral visual cortex in motion perception. *Brain.* 2013; 136 (Pt. 9): 2784—98.
12. Saleem A. B. Two hypothesis of visual processing for navigation in mouse. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2020; 64: 70—8
13. Мутькин А. А. Системная организация зрительных функций. 1988. М. 120 с.
14. Nassi J. J., Callaway E. M. Multiple circuits relaying primate parallel visual pathways to the middle temporal area. *J. Neurosci.* 2006; 26 (49): 12789—98.
15. Berman R. A., Wurtz R. H. Functional identification of a pulvinar path from superior colliculus to cortical area MT. *J. Neurosci.* 2010; 30 (18): 6342—54.
16. Sincich L. C., Park K. F., Wohlgenuth M. J. et al. Bypassing V1: a direct geniculate input to area MT. *Nat. Neurosci.* 2004; 7 (10): 1123—8.
17. VerMaas J. R., Gehringer J. E., Wilson T. W. et al. Children with cerebral palsy display altered neural oscillations within the visual MT/V5 cortices. *Neuroimage Clin.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>
18. Galletti C., Fattori P. The dorsal visual stream revisited: stable circuits or or dynamic pathways? *Cortex.* 2018; 98: 203—17. doi: 10.1016/j.cortex.2017.01.009.
19. Cheng C., Fan L. Z., Xia X. L. et al. Rostro-caudal organization of the human posterior superior temporal sulcus revealed by connectivity profiles. *Hum. Brain Mapp.* 2018; 39 (12): 5112—25.
20. Petit L., Pouget P. The comparative anatomy of frontal eye fields in primates. *Cortex.* 2019; 118: 51—64.
21. Leigh R. J., Kennard C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain.* 2003;7: 1—18.
22. Pitzalis S., Serra C., Sulpizio V. et al. Neural bases of self- and object-motion in a naturalistic vision. *Hum. Brain Mapp.* 2020; 41 (4): 1084—1111.
23. Marquez C., Lininger M., Raab S. Establishing normative change values in visual acuity loss during the dynamic visual acuity test. *Int. J. Sports Phys. Ther.* 2017; 12 (2): 227—32.
24. Кубарко А. И., Лукашевич И. В. Анализ механизмов динамической остроты зрения. *Медицинский журнал.* 2007; 1: 53—8.
25. Ротц Ю. А. Методика оценки динамической остроты зрения. *Изв. Вузов. Приборостроение.* 2012; 55 (6): 63—5.
26. Кубарко А. И., Кубарко Н. П., Кубарко Ю. А. Световая чувствительность у пациентов с демиелинизирующей оптической нейропатией при остром ретробульбарном неврите. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2014; 2: 40—7.

27. Haarmeier Th. Impaired analysis of moving objects due to deficient smooth pursuit eye movements. *Brain*. 1999; 122: 1495—505.
28. Constable P. A., Bach M., Frishman L. et al. Standard for clinical electro-oculography (3 update). *Documenta Ophthalmologica*. 2017; 34 (1): 1—9. doi:1007/S10633-017—9573-2.
29. Кубарко А. И., Чуприн Б. П., Кубарко Н. П., Кубарко Ю. А. Система компьютерного тестирования функций зрительного анализатора. Теория и практика медицины. Научно-практический ежегодник. Минск. 2002; Вып. 3: 195—7.
30. Kincade J. M., Abrams R. A., Astafiev S. V. et al. An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *J. Neurosci*. 2005; 25 (18): 4593—604.
31. Yasuo T., Fukuda H., Ugawa Y. et al. Visualization of the information flow through human oculomotor cortical regions by transcranial magnetic stimulation. *J. Neurophysiol*. 1998; 80: 936—46.
32. Koenig D., Hofer H. The absolute threshold of cone vision. *J. Vision*. 2011; 11 (1): 1—24.
33. Kubarko A. I., Firago V. A., Hotra O. Determination of colour-contrast sensitivity of the retina. *Acta Physica Polonica*. 2014; 125 (6): 1367—70.
34. Сомьен Дж. Кодирование сенсорной информации в нервной системе млекопитающих; Пер. с англ. Н. Ю. Алексеевко; Под ред. Е. Н. Соколова. Москва: Мир; 1975. 415 с.
35. Nakatsuka M., Ueda T., Nawa Y. et al. Effect of static visual acuity on dynamic visual acuity: a pilot study. *Percept Mot Ski*. 2006; 103 (1): 160—4.
36. Wang M. F., Ji X. X., Wang R. F. et al. The change of identifying dynamic optotypes after phacoemulsification combined with intraocular lens (IOL) implantation. *Med. Recapitulate*. 2015; 21 (20): 3797—800.
37. Wen W., Zhang P., Liu T. T. et al. A novel motion-on-color paradigm for isolating magnocellular pathway function in preperimetric glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Sci*. 2015; 56 (8): 4439—46.
38. Leigh R. J., Zee D. S. *The neurology of eye movements*. 3-rd ed. New York: Oxford University Press. 1999; 466 p.
39. Becker W., Fuchs A. F. Further properties of the human saccadic system: Eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. *Vision Res*. 1969; 9: 1247—58.
40. Gazzaniga M. S. Cerebral specialization and interhemispheric communication. *Brain*. 2000; 123: 1293—326.
41. Гнездийкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. 2003; Москва: МЕДпресс-информ. 246 с.
42. Кубарко А. И., Кубарко Н. П. Коррекционные глазные саккады у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 200; 6: 47—51.
43. Manago M. M., Schenkman M., Berliner J. et al. Gaze stabilization and dynamic visual acuity in people with multiple sclerosis. *J. Vestib. Res*. 2016; 6 (5—6): 469—77. doi: 10.3233/VES-160593.
44. Wang S. J., Jiang H., Gao Z. Q. et al. Clinical significance of bedside dynamic visual acuity test. *Chin. J. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Surg*. 2018; 53 (12): 893—7.
45. Denison R. N., Vu A. T., Yacoub E. et al. Functional mapping of the magnocellular and parvocellular subdivisions of human LGN. *Neuroimage*. 2014; 102 (Pt 2): 358—69.
46. Almasieh M., Wilson A. M., Morquette B., et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res*. 2012; 31 (2): 152—81.
47. Gupta N., Ang L. C., Noel de Tilly L. et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br. J. Ophthalmol*. 2006; 90 (6): 674—8.
48. Zhang P., Wen W., Sun X. H. et al. Selective reduction of fMRI responses to transient achromatic stimuli in the magnocellular layers of the LGN and the superficial layer of the SC of early glaucoma patients. *Hum. Brain Mapp*. 2016; 37 (2): 558—69.
49. Pfiesser M. L., Anthamatten A., Glassford M. Assessment and treatment of dizziness and vertigo. *Nurse Pract*. 2019; 44 (10): 29—36.
50. Shippman S., Heiser L., Cohen K. R. et al. Dynamic visual acuity: its place in ophthalmology? *Am. Orthopt. J*. 2005; 55: 139—43.
51. Manago M., Schenkman M., Berliner J. et al. Gaze stabilization and dynamic visual acuity in people with multiple sclerosis. *J. Vestib. Res*. 2016; 26 (5—6): 469—77. doi: 10.3233/VES-160593.

REFERENCES

1. Wu T. Y., Wang Y. X., Li X. M. Applications of dynamic visual acuity test in clinical ophthalmology. *Int. J. Ophthalmol*. 2021; 14 (11): 1771—78, doi:10.18240/ijo.2021.11.18.
2. Patterson J. N., Murphy A. M., Honaker J. A. Examining effects of physical exertion on the dynamic visual acuity. *Test in collegiate athletes*. *J. Am. Acad. Audiol*. 2017; 28 (1): 36—45. doi: 10.3766/jaaa.15110.
3. Gimmon Y., Schubert M. C. Vestibular testing-rotary chair and dynamic visual acuity tests. *Adv. Otorhinolaryngol*. 2019; 82: 39—46
4. Tian J. R., Shubayev I., Demer J. L. Dynamic visual acuity during transient and sinusoidal yaw rotation in normal and unilaterally vestibulopathic humans. *Exp. Brain Res*. 2001; 137 (1): 12—25
5. Zhang Y. Z., Wei X. Y., Chen Z. C. et al. Functional vestibulo-ocular reflex test. 2019; 33 (3): 213—9. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.03.007.
6. Chen G., Zhang J., Qiao Q. et al. Advances in dynamic visual acuity test research. *Front Neurol*. 2023; 13: 1047876. doi: 10.3389/fneur.2022.1047876. eCollection 2022.
7. Palidis D. J., Wyder-Hodge P. A., Fookan J., Sperling M. et al. Distinct eye movement patterns enhance dynamic visual acuity. *PLoS One*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8569558/#b1>. 12 (2): e0172061.
8. Kubarko A. I., Lichatchev S. A., Kubarko N. P. Vivion. Eye set and movement neuronal control mechanisms and its deteriorations in neuronal system diseases. *Minsk. BSMU*; 2009, 352 p. [(in Russian)]
9. Goodale M. A., Milner A. D. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci*. 1992; 15 (1): 20—5.
10. Senanayake S. A., Carther-Krone T., Marotta J. J. Priming of the sander parallelogram illusion separates perception from action. *Exp. Brain. Res*. 2021; 239 (6): 1—14.
11. Gilaie-Dotan S., Saygin A. P., Lorenzi L. J. et al. The role of human ventral visual cortex in motion perception. *Brain*. 2013; 136 (Pt. 9): 2784—98.
12. Saleem A. B. Two hypothesis of visual processing for navigation in mouse. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2020; 64: 70—8

13. Mithin A. A. System organization of visual functions. 1988. M.; 120 p. [(in Russian)]
14. Nassi J. J., Callaway E. M. Multiple circuits relaying primate parallel visual pathways to the middle temporal area. *J. Neurosci.* 2006; 26 (49): 12789—98.
15. Berman R. A., Wurtz R. H. Functional identification of a pulvinar path from superior colliculus to cortical area MT. *J. Neurosci.* 2010; 30 (18): 6342—54.
16. Sincich L. C., Park K. F., Wohlgenuth M. J. et al. Bypassing V1: a direct geniculate input to area MT. *Nat Neurosci.* 2004; 7 (10): 1123—8.
17. VerMaas J. R., Gehringer J. E., Wilson T. W. et al. Children with cerebral palsy display altered neural oscillations within the visual MT/V5 cortices. *Neuroimage Clin.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>
18. Galletti C., Fattori P. The dorsal visual stream revisited: stable circuits or dynamic pathways? *Cortex.* 2018; 98: 203—17. doi: 10.1016/j.cortex.2017.01.009.
19. Cheng C., Fan L. Z., Xia X. L. et al. Rostro-caudal organization of the human posterior superior temporal sulcus revealed by connectivity profiles. *Hum Brain Mapp.* 2018; 39 (12): 5112—25.
20. Petit L., Pouget P. The comparative anatomy of frontal eye fields in primates. *Cortex.* 2019; 118: 51—64.
21. Leigh R. J., Kennard C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain.* 2003; 7: 1—18.
22. Pitzalis S., Serra C., Sulpizio V. et al. Neural bases of self- and object-motion in a naturalistic vision. *Hum. Brain Mapp.* 2020; 41 (4): 1084—1111.
23. Marquez C., Lininger M., Raab S. Establishing normative change values in visual acuity loss during the dynamic visual acuity test. *Int. J. Sports Phys. Ther.* 2017; 12 (2): 227—32.
24. Kubarko A. I., Lukashevich I. V. Dynamic visual acuity mechanisms analysis. *Medicin. Zhurnal.* 2007; 1: 55—8. [(in Russian)]
25. Rotz J. A. Method dynamic visual acuity evaluation. *University News. Instrument making.* 2012; 55 (6): 63—5. [(in Russian)]
27. Kubarko A. I., Kubarko N. P., Kubarko J. A. Light sensitivity in patients with demyelinating optic neuropathy in acute retrobulbar neuritis. *Jurnal nevrologii i psichiatrii.* 2014; 2: 40—4. [(in Russian)]
27. Haarmeier Th. Impaired analysis of moving objects due to deficient smooth pursuit eye movements. *Brain.* 1999; 122: 1495—505.
28. Constable P. A., Bach M., Frishman L. et al. Standard for clinical electro-oculography (3 update). *Documenta Ophthalmologica.* 2017; 34 (1): 1—9. doi.1007/S10633-017—9573-2.
29. Kubarko A. I., Chuprin B. P., Kubarko N. P., Kubarko J. A. System of computer testing of visual analyzer. *Nauchno-prakticheskiy ezegodnik.* Minsk. 2002; 3: 195—7. [(in Russian)]
30. Kincade J. M., Abrams R. A., Astafiev S. V. et al. An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *J. Neurosci.* 2005; 25 (18): 4593—604.
31. Yasuo T., Fukuda H., Ugawa Y. et al. Visualization of the information flow through human oculomotor cortical regions by transcranial magnetic stimulation. *J. Neurophysiol.* 1998; 80: 936—46.
32. Koenig D., Hofer H. The absolute threshold of cone vision. *J. Vision.* 2011; 11 (1): 1—24.
33. Kubarko A. I., Firago V. A., Hotra O. Determination of colour-contrast sensitivity of the retina. *Acta Physica Polonica.* 2014; 125 (6): 1367—70.
34. Somjen G. Sensory coding in the mammalian nervous system. *Moskva: Mir; 1975.* 415 p. [(in Russian)]
35. Nakatsuka M., Ueda T., Nawa Y. et al. Effect of static visual acuity on dynamic visual acuity: a pilot study. *Percept Mot Ski.* 2006; 103 (1): 160—4.
36. Wang M. F., Ji X. X., Wang R. F. et al. The change of identifying dynamic optotypes after phacoemulsification combined with intraocular lens (IOL) implantation. *Surgery in age-related cataract patients. Med. Recapitulate.* 2015; 21 (20): 3797—800.
37. Wen W., Zhang P., Liu T. T. et al. A novel motion-on-color paradigm for isolating magnocellular pathway function in preperimetric glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Sci.* 2015; 56 (8): 4439—46.
38. Leigh R. J., Zee D. S. The neurology of eye movements. 3-rd ed. New York: Oxford University Press. 1999; 466 p.
39. Becker W., Fuchs A. F. Further properties of the human saccadic system: Eye movements and correction saccades with and without visual fixation points. *Vision Res.* 1969; 9: 1247—58.
40. Gazzaniga M. S. Cerebral specialization and interhemispheric communication. *Brain.* 2000; 123: 1293—326.
41. Gnezdicri V. V. Evoked brans potentials in clinical practice. 2003. Moscow: MEDpress-inform. 246 s. [(in Russian)]
42. Kubarko A. I., Kubarko N. P. Correction eye saccades in patients with multiple sclerosis. *Zurnal neurologii i psichiatrii.* 200; 6: 47—51. [(in Russian)]
43. Manago M. M., Schenkman M., Berliner J. et al. Gaze stabilization and dynamic visual acuity in people with multiple sclerosis. *J. Vestib. Res.* 2016; 6 (5—6): 469—77. doi: 10.3233/VES-160593.
44. Wang S. J., Jiang H., Gao Z. Q. et al. Clinical significance of bedside dynamic visual acuity test. *Chin. J. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2018; 53 (12): 893—7.
45. Denison R. N., Vu A. T., Yacoub E. et al. Functional mapping of the magnocellular and parvocellular subdivisions of human LGN. *Neuroimage.* 2014; 102 (Pt 2): 358—69.
46. Almasieh M., Wilson A. M., Morquette B., et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2012; 31 (2): 152—81.
47. Gupta N., Ang L. C., Noel de Tilly L. et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (6): 674—8.
48. Zhang P., Wen W., Sun X. H. et al. Selective reduction of fMRI responses to transient achromatic stimuli in the magnocellular layers of the LGN and the superficial layer of the SC of early glaucoma patients. *Hum Brain Mapp.* 2016; 37 (2): 558—69.
49. Pfeiffer M. L., Anthamatten A., Glassford M. Assessment and treatment of dizziness and vertigo. *Nurse Pract.* 2019; 44 (10): 29—36.
50. Shippman S., Heiser L., Cohen K. R. et al. Dynamic visual acuity: its place in ophthalmology? *Am. Orthopt. J.* 2005; 55: 139—43.
51. Manago M., Schenkman M., Berliner J. et al. Gaze stabilization and dynamic visual acuity in people with multiple sclerosis. *J. Vestib. Res.* 2016; 26 (5—6): 469—77. doi: 10.3233/VES-160593.

Поступила 09.10.2023.

Принята к печати 24.11.2023.

¹Н. Ф. СИВЕЦ, ²Я. А. ТОЛКАЧ

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
²5-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Представлены современные данные по вопросам этиопатогенеза, диагностики, классификации пищевода Барретта. Описаны методы лечения как консервативные, включающие наиболее эффективные лекарственные препараты, так и хирургические вмешательства. Подробно отражены эндоскопические методы лечения с анализом их эффективности и возможными рисками осложнений.

Ключевые слова: *пищевод Барретта, этиопатогенез, диагностика, виды лечения.*

The article presents modern data on the issues of aetiopathogenesis, diacrisis and classification of Barrett esophagus. Treatment methods are described, both conservative, including the most effective medications and surgical interferences. Endoscopic treatment methods are depicted in detail including the analysis of their effectiveness and possible risks of complications.

Key words: *Barrett's esophagus, aetiopathogenesis, diacrisis, types of treatment.*

HEALTHCARE. 2024; 1: 20—33.

CLINICAL PICTURE, DIACRISIS AND TREATMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS

N. F. Sivets, Y. A. Tolkach

Пищевод Барретта (ПБ) — приобретенная патология, возникающая в результате длительного патологического воздействия продуктов дуоденогастроэзофагеального рефлюкса на слизистую пищевода. При этом многослойный плоский эпителий терминального отдела пищевода превращается в цилиндрический эпителий, сходный с эпителием слизистой оболочки желудка или тонкой кишки [1, 2]. Данное состояние является предраковым и при прогрессировании может трансформироваться в аденокарциному пищевода. Заболевание названо в честь английского хирурга Н. Р. Барретта, который впервые описал цилиндрический эпителий в пищеводе в 1950 г. и ошибочно интерпретировал эту ситуацию как врожденное укорочение пищевода.

Но уже в 1953 г. П. Эллисон и А. Джонстон доказали, что описанные изменения относятся к слизистой оболочке пищевода и являются результатом замены плоского эпителия на цилиндрический. В 1970 г. К. Бремнер в научных исследованиях на животных продемонстрировал возникновение цилиндрической метаплазии эпителия пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе, вызванном экспериментально, и доказал приобретенные характеристики таких изменений и их связь с грыжей пищеводного

отверстия диафрагмы (ГПОД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это хроническое рецидивирующее заболевание, вызванное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием функциональных нарушений и дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия [3, 4].

В 1983 г. Д. Скиннер впервые на обширном клиническом материале продемонстрировал наличие последовательности патогенетических звеньев: гастроэзофагеальный рефлюкс — цилиндрическая метаплазия — аденогенный рак [5, 6].

Следовательно, имеются все основания рассматривать пищевод Барретта как важную хирургическую проблему, требующую комплексного подхода [7—9].

Актуальность проблемы пищевода Барретта обусловлена тем, что вероятность возникновения железистого рака пищевода у пациентов с цилиндрической (кишечной) метаплазией составляет 0,5—0,8 % в год или 5—8 %

в течение жизни [10]. Распространенность метаплазии пищевода у жителей Европы, по разным данным, колеблется от 2 до 5 %. В то же время при наличии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ГПОД или без нее, цилиндрическая метаплазия слизистой оболочки пищевода диагностируется у 10—15 % пациентов [11]. В настоящее время ГЭРБ является лидером по заболеваниям желудочно-кишечного тракта и встречается почти у половины взрослого населения. Мужчины болеют, в основном, в возрасте от 35 до 44 лет, женщины — в возрасте от 25 до 34 лет. Значительное увеличение заболеваемости ГЭРБ отмечается во многих странах мира, что приводит к увеличению основного осложнения ГЭРБ — пищевода Барретта, за которым может следовать аденокарцинома пищевода с 5-летней выживаемостью менее 20 %. Среди больных пищеводом Барретта риск опухолевого поражения выше в 30—120 раз [12].

Эпидемиология. Частота выявления пищевода Барретта среди населения варьирует от 2,4 до 4 % и приближается к 8 % у людей с эзофагитом. Большое количество пациентов, беспокоенных симптомами гастроэзофагеального рефлюкса, бесконтрольно и самостоятельно принимают различные лекарства в течение длительного времени, в результате чего на каждый известный случай заболевания приходится 20 нераспознанных случаев. Период от обнаружения пищевода Барретта до развития дисплазии низкой степени составляет 4 года, а риск дисплазии высокой степени увеличивается на 6—25 % [13, 14]. В настоящее время связь между пищеводом Барретта и аденокарциномой не вызывает сомнения, притом что частота возникновения аденокарциномы на фоне пищевода Барретта в 30—120 раз выше, чем в общей популяции [15]. Риск развития рака при пищеводом Барретта оценивается в 0,2—2,9 %, особенно высок риск развития дисплазии высокой степени (7 % в год), что может быть связано с увеличением длины абдоминального сегмента пищевода [16]. Прогноз на 5-летнюю выживаемость после постановки диагноза аденокарциномы не превышает 10—20 % [17].

Этиология и патогенез. Доказано, что основной причиной пищевода Барретта является гастроэзофагеальная или дуоденогастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, а также длительное воздействие агрессивных факторов реф-

люкса на многослойный плоский эпителий пищевода. Рефлюкс развивается из-за ослабления тонуса нижнего пищеводного сфинктера и его неспособности выполнять барьерную функцию относительно тока желудочного содержимого [17]. Ослабление нижнего пищеводного сфинктера может быть вызвано внешними факторами: употреблением в пищу продуктов, содержащих кофеин, мяту, перец или жирную пищу, приемом лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторов, теофиллина, нитратов, антагонистов кальция), курением, употреблением алкоголя. Внутренние факторы: нейропатия блуждающего нерва, беременность. Также существует связь развития рефлюкс-эзофагита с заболеваниями поджелудочной железы, желудка, двенадцатиперстной кишки, сопровождающимися повышением внутрижелудочного и внутридуоденального давления, нарушением моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В случае изменений в одном из органов пищеварительной системы это приведет к нарушению функций других органов или системы в целом. Например, при желчнокаменной болезни рефлексорные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и желчных путей приводят к нарушению эвакуации желчи — одного из факторов образования камней в желчном пузыре и протоках. Впоследствии конкременты становятся патологическим раздражителем, вызывающим дисфункцию различных органов, в том числе развитие патологического рефлюкса. При язвенной болезни возникают нарушения моторной и эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводит к повышению внутрижелудочного и внутридуоденального давления, дискинезии пищевода-желудочного перехода и пищевода и возникновению рефлюкса [18].

Эти нарушения сопровождаются замедлением восстановления pH в дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса, что может быть вызвано снижением секреции и ухудшением состава слюны, ослаблением перистальтики грудного отдела пищевода. По данным суточного мониторинга pH при ПБ у 80—90 % пациентов он был смешанный за счет кислотного и желчного рефлюкса после воздействия агрессивных факторов, таких как желудочный сок (соляная кислота, пепсин), желчных кислот, трипсина. Этот тип рефлюкса вызывает более серьезное повреждение клеточных мембран [19].

При таком длительном воздействии нормальный многослойный плоский эпителий разрушается, на его месте образуется цилиндрический эпителий, который более устойчив к соляной кислоте, пепсину и содержимому двенадцатиперстной кишки, а также менее чувствителен к боли. Поэтому, примерно 40—45 % пациентов с ПБ не имеют симптомов ГЭРБ (изжога, отрыжка, боль в груди), а у остальных симптоматика ГЭРБ выражена слабо. Из-за этой реакции пациенты чувствуют себя лучше и перестают обращаться к специалистам и следить за своим состоянием, ошибочно полагая, что они здоровы [6, 20].

Диагностика. Симптомокомплекс при ПБ в целом аналогичен симптомам при ГЭРБ — рефлюкс, изжога, загрудинные боли. Но нередко диагностика затрудняется из-за бессимптомного течения заболевания. В анамнезе пациенты описывают все симптомы ГЭРБ в течение длительного времени, но со временем они становятся менее выраженными или исчезают вовсе. Основным в диагностике ПБ является эндоскопическое исследование пищевода и гистологическое заключение. При эндоскопическом исследовании можно заподозрить наличие пищевода Барретта в случае появления красноватого или ярко розового, рыхлого (бархатистого) метапластического (цилиндрического) эпителия дистальной части пищевода, который поднимается над Z-линией (анатомический переход пищевода в кардию), различной протяженности, в виде пальцевидных выпячиваний, вытесняющих плоскоклеточный эпителий бледно-розового цвета, характерный для пищевода. Также стоит отметить, что примерно у 2/3 пациентов имеется ГПОД, у них выявляются признаки эзофагита различной степени тяжести [21].

Стандартом для подтверждения диагноза ПБ по «Сизтлскому биопсийному протоколу» является многократная (не менее 4 фрагментов) биопсия на расстоянии 2 см друг от друга (и при ранее выявленной дисплазии на 1 см друг от друга), на 2—4 см проксимальнее верхней границы желудочных складок до границы перехода метаплазированного эпителия в нормальную розовую слизистую пищевода. Однако доказано, что диагностическая эзофагоскопия позволяет только предположить наличие ПБ и обнаружить кишечную метаплазию, дисплазию и аденокарциному с вероятностью около 60 %. Учитывая это, для повышения точности

исследования следует проводить прицельную биопсию с использованием хромоэндоскопических методов и высокочувствительных эндоскопических технологий [8, 19, 22].

Хромоэндоскопия основана на исследовании пищевода после предварительного окрашивания слизистой оболочки раствором Люголя, метиленовым синим, индигокармином, уксусной кислотой. Эти красители значительно повышают точность исследования. Например, нормальный плоский эпителий пищевода становится темно-коричневым при использовании раствора Люголя, а метаплазированный эпителий не окрашивается. Однако недостатком раствора Люголя является то, что воспалительные изменения, опухоли, дисплазия, рубцевание и эрозивные изменения остаются неокрашенными, и эндоскопист должен проводить прицельную биопсию всех неокрашенных участков, что приводит к низкой точности диагностики ПБ — около 56 % [23]. При использовании метиленового синего, он окрашивает только цилиндрический эпителий, который не является специфичным для пищевода. Однако недавние исследования показали слабую чувствительность при диагностике ПБ, а также значительное увеличение времени обследования, что вызывает у пациента дополнительный дискомфорт. Аллергические реакции, ожоги слизистых оболочек и мутагенный эффект также могут быть добавлены к недостаткам хромоэндоскопии, что не делает ее приоритетной в диагностике ПБ. В настоящее время для повышения точности эндоскопической диагностики ПБ используются высокочувствительные эндоскопические технологии. Эндоскопы с высоким разрешением (до 1 млн пикселей) позволяют тщательно исследовать структуру слизистой оболочки сегмента с цилиндрической метаплазией благодаря 115-кратному увеличению ее поверхности и в сочетании с хромоскопией демонстрируют высокую специфичность и чувствительность (92 %) в диагностике метаплазии [6, 21].

Узкоспектральная эндоскопия (NBI — Narrow Band Imaging) основана на цифровом увеличении и оптическом усилении, принцип которой заключается в освещении слизистой оболочки световыми волнами 415 нм (синий) и 540 нм (зеленый), которые поглощаются гемоглобином, тем самым усиливают контраст капиллярного рисунка и архитектуру ямок слизистой оболочки ПБ без использования

красителей [24]. Лучшим результатом исследования является сочетание узкоспектральной эндоскопии с обработкой 1,5 % уксусной кислотой. При этом слизистая оболочка пищевода бледнеет, а эпителий желудка становится ярко-красным. Этот метод позволил описать различные структуры слизистой оболочки: 1-й тип выглядит как овальные беловатые рисовые зерна на фоне извилистых сосудов, что соответствует плоскому эпителию пищевода; 2-й тип («мозговидный») визуально напоминает мозговые извилины и соответствует слизистой кардиального отдела желудка; 3-й тип округлый — типичен для слизистой свода желудка; 4-й тип — виллезный (в виде «черепичек»), намного толще чем окружающая слизистая оболочка и может соответствовать кишечной метаплазии плоского эпителия, характерной для ПБ; 5-й тип нерегулярный (стертый), характерный для тяжелой дисплазии эпителия ПБ и ранней аденокарциномы на его фоне [25, 26]. Эндоскопия с сверхвысоким увеличением, к которой относится конфокальная лазерная эндомикроскопия, представляет собой метод, позволяющий получать изображение с увеличением в 1000 раз во время эндоскопического исследования аналогичное изображению при гистологическом исследовании, что значительно сокращает количество биопсий [27]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование определяет послойную структуру пищевода и визуализирует мельчайшие детали слизистой оболочки пищевода. ПБ при эндоскопическом ультразвуковом исследовании проявляется как утолщение слизистой оболочки. Это исследование является важным в определении глубины прорастания рака, который развился из метаплазированных участков эпителия, и для определения показаний к резекции слизистой с признаками дисплазии [28]. Еще один современный перспективный метод — эндоскопическая оптическая когерентная томография. Этот метод позволяет визуализировать внутреннюю структуру стенки органа толщиной до 2,5 мм в режиме реального времени с высоким пространственным разрешением на уровне клеточных слоев. Метод аналогичен ультразвуковой томографии, но вместо ультразвука используется низкоинтенсивное инфракрасное излучение с длиной волны 750—1300 нм. Он позволяет выявить патологию и оценить ее границы и глубину [29].

Все вышеперечисленные методы позволяют повысить точность диагностики очагов метаплазии и проводить более эффективные биопсии для подтверждения ПБ на гистологическом уровне. Гистологическое исследование проводится, если в пищеводе нет признаков воспаления, затрудняющих диагностику дисплазии. При наличии воспаления назначается антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы. Биопсия проводится из четырех точек по окружности пищевода на расстоянии 1—2 см друг от друга и на всех патологически измененных участках пищевода, обнаруживаемых с помощью хромоэндоскопии и других современных диагностических методов [8, 30]. Существуют также рекомендации по проведению биопсии выше визуальной границы метаплазии, обосновывается это тем, что здесь могут быть обнаружены очаги дисплазии и аденокарциномы.

Диагноз ПБ ставится при обнаружении кишечной метаплазии цилиндрического эпителия в гистологическом материале слизистой оболочки пищевода. Основываясь на результатах, можно обнаружить 3 типа металлизированного эпителия: кардиальный желудочный — идентичен с эпителием кардиального отдела желудка, фундальный — с эпителием желудка, кишечный — с цилиндрическим эпителием [31]. Именно присутствие последнего типа эпителия в настоящее время принято относить к ПБ и связывать его наличие с повышенной вероятностью развития аденокарциномы пищевода. Однако британское и японское общества гастроэнтерологов не согласны с этим и считают, что любая цилиндрическая метаплазия относится к ПБ.

Выявлено несколько стадий злокачественной трансформации: метаплазия, неопределенная дисплазия, дисплазия низкой и высокой степени. В случае дисплазии стандартом является повторный пересмотр микропрепаратов двумя морфологами и повторная ЭГДС в специализированных учреждениях с использованием высокочувствительных эндоскопических технологий с прицельными биопсиями. При отсутствии дисплазии повторная ЭГДС с биопсией проводится через 6 мес. Если дисплазия не обнаружена и в этом случае, то проводят повторно через 1 год. При обнаружении дисплазии низкой степени тяжести повторное обследование проводится через 3 мес, в последующем — каждые 6 мес с постоянным приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП) [4, 32, 33].

При ПБ важно определить характер рефлюкса и наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Для этого проводится суточная рН-метрия пищевода, рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с контрастированием и манометрия.

рН-метрия пищевода является одним из важных методов диагностики ГЭРБ — основного фактора развития ПБ. Это позволяет определить кислотность, продолжительность и высоту рефлюкса. Однако стандартная рН-метрия пищевода обнаруживает рефлюкс при кислотном рН-ответе выше 4, а рН-импедансометрия более информативна и регистрирует наряду с кислотным, нейтральный и щелочной рефлюкс, наблюдаемые при сочетании гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюкса, что особенно важно у пациентов с ПБ. рН-импедансометрия позволяет сделать вывод о начальных признаках заболевания пищевода, когда слизистая оболочка еще не изменена. Уровни рН также связаны с длиной дистального сегмента пищевода. При длинном сегменте отмечаются рефлюксы более длительные и высокие [4, 21, 34, 35].

Манометрия — это исследование моторики пищевода, которое позволяет изучить показатели движения стенки пищевода и работу сфинктерного аппарата. У пациентов с ПБ в основном отмечается снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере и уменьшение амплитуды перистальтики стенки пищевода.

Рентгенологическое исследование пищевода и желудка позволяет оценить функционирование органов, контуры и состояние слизистой оболочки (возможно наличие язв и эрозий). В случае ПБ исследование определяет характер пищеводного рефлюкса, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также наличие язв и стриктур пищевода [19, 36]. Дисплазия слизистой при ПБ является основным признаком злокачественной трансформации нормального эпителия, и риск ее развития увеличивается на 14 % с каждым сантиметром по мере увеличения длины абдоминального сегмента пищевода. В зависимости от протяженности сегмента, подвергавшегося дисплазии, различают следующие типы ПБ: ультракороткий сегмент ПБ расположен на уровне Z-линии; короткий сегмент ПБ составляет менее 3 см; длинный сегмент ПБ составляет более 3 см.

В 1983 г. Д. Скиннер доказал связь «гастроэзофагеальный рефлюкс — цилиндроклеточная

метаплазия — аденогенный рак». Эндоскопическое заключение основано на Пражских «С» — «М» критериях (Европейская гастроэнтерологическая неделя в Праге, 2004). По Пражской классификации в сантиметрах указывается длина циркулярного цилиндроклеточного сегмента — «С» и максимальная длина «языков» метаплазии — «М» [37]. Расчет циркулярного (С) и максимального (М) размеров выполняется следующим образом: С = разность расстояния между пищеводно-желудочным соединением и проксимальным краем циркулярного сегмента ПБ; М = разность между позициями, зарегистрированными для пищеводно-желудочного соединения и проксимальным краем максимально длинного линейного сегмента ПБ. Если «С» менее 1 см, «М» менее 1 см — циркулярный сегмент ПБ менее 1 см выше пищеводно-желудочного перехода и максимальное линейное распространение менее 1 см выше пищеводно-желудочного перехода — это эквивалентно нерегулярной Z-линии.

Пражская система классификации стандартизировала эндоскопическую диагностику цилиндроклеточных изменений слизистой оболочки пищевода, но не включает описание очаговых поражений и ультракороткого (менее 1 см) цилиндроклеточного сегмента. Поэтому следует дополнительно указывать наличие и локализацию очаговых изменений в соответствии с Парижской классификацией, предложенной в 2005 г. [22]. Парижская классификация: 0—Ip — выступающие на ножке; 0—I_s — выступающие на широком основании; 0—IIa — поверхностные приподнятые; 0—IIb — плоские; 0—IIc — поверхностные с депрессией; 0—III — углубление [37].

Лечение. Основная цель лечения ПБ — это минимизация риска развития аденокарциномы пищевода, которая достигается путем снижения повреждающих свойств рефлюктата, уменьшения секреции соляной кислоты в желудке, регулирования пролиферации эпителиальных клеток. Для этих целей используются медикаментозная терапия, хирургическое антирефлюксное лечение и эндоскопическое лечение по отдельности или в комбинации. Медикаментозная терапия, направленная на снижение агрессивности рефлюктата, назначается всем пациентам с ПБ в течение длительного времени. Антисекреторная терапия пятью поколениями ингибиторов протонной помпы (омепразол,

лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) дает положительные результаты. При этом допускается, что вводимые дозы могут превышать стандартные для лечения ГЭРБ, поскольку у пациентов с ПБ наблюдается выраженный кислотный рефлюкс [38—40]. Эффективность ИПП в купировании симптомов ГЭРБ составляет 50—60 %. Известно, что кислотный рефлюктат характерен для 50 % пациентов с ГЭРБ, и у 39,7 % наблюдается кислотный рефлюктат со щелочным компонентом, который является ключевым фактором патогенеза ПБ, а у остальных 10,3 % наблюдается желчный рефлюкс. Тем не менее, ведутся споры о целесообразности использования лекарств при отсутствии симптомов ПБ, а Американский колледж гастроэнтерологии рекомендует их прием всем пациентам без исключения. Существуют также противоречия в отношении эффекта ИПП. Согласно некоторым исследованиям, длительное применение высоких доз лекарств приводит к регрессии цилиндрического эпителия и снижению риска дисплазии на 70 %, а по другим данным — терапия ИПП не влияет на риск дисплазии и малигнизации [4, 41, 42].

Также есть наблюдения об увеличении в 2 раза интенсивности роста полипов фундальных желез при длительной терапии ИПП. У пациентов, принимающих ИПП от 2 до 5 лет, она выше в 2 раза, чем в среднем в популяции, а принимающих более 5 лет — в 4 раза [43]. Как следствие, повышается риск развития гиперпластических процессов, рака желудка и толстой кишки. Другие возможные осложнения этой группы лекарств включают повышенный риск острых кишечных инфекций, хронической почечной недостаточности и нарушение всасывания [44, 45].

Из других препаратов отмечают положительное действие аспирина (но в высокой дозе 325 мг в день) для профилактики аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ. Нестероидные противовоспалительные препараты также могут подавлять пролиферацию клеток, но есть свидетельства поражений пищевода, связанных с НПВС [46]. Поэтому ни один из этих препаратов не включен в рекомендации по лечению ПБ. При медикаментозном лечении ПБ причины рефлюкса все равно сохраняются. Остается недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. И даже после подавления желудочной сек-

реции сохраняется агрессивное действие желчи при рефлюксе. Если с помощью рентгенологических и манометрических исследований доказано, что медикаментозная терапия неэффективна, проводятся антирефлюксные операции, которые включают ликвидацию грыжи и реконструкцию структуры и функции пищеводно-желудочного перехода [47]. Цель этого вмешательства — воссоздать замыкательную (антирефлюксную) функцию кардиоэзофагеального перехода и острый угол Гиса.

Антирефлюксный барьер в норме обеспечивается нижним пищеводным сфинктером. Это собирательное понятие, включающее пищеводно-диафрагмальную связку, ножки диафрагмы, циркулярные мышечные волокна пищевода и кардиального отдела желудка, наличие острого угла Гиса и клапана Губарева [1, 48]. Вследствие ослабления и растяжения связок в области пищеводного отверстия диафрагмы происходит постепенное смещение абдоминального отдела пищевода и кардиального отдела желудка в средостение и, как следствие, нарушение антирефлюксного барьера. Также из-за разницы в давлении в грудной и брюшной полостях, которая может увеличиваться при физической нагрузке, беременности и ожирении, происходит заброс рефлюктата в пищевод [49].

Основной задачей при хирургическом лечении гастроэзофагеального рефлюкса является восстановление физиологического размера пищеводного отверстия диафрагмы и формирование антирефлюксной манжеты [50]. Первая операция по поводу ГПОД была проведена А. Сорези в 1919 г. Крурорафия была впервые предложена П. Р. Эллисоном (1951) и С. В. Харрингтоном (1952) [3, 46, 50]. Позже хирурги пришли к выводу, что создание угла Гиса является важной частью антирефлюксного вмешательства. Хирургическим вмешательством, отвечающим этим требованиям, был метод фундопликации по Ниссену, который заключался в формировании циркулярной манжеты и фиксации стенок фундального отдела желудка впереди пищевода тремя-четырьмя узловыми швами. В 1959 г. Р. Ниссен выполнил тотальную трансплевральную фундопликацию из задней стенки дна желудка, сшивая ее края впереди пищевода. Розетти формировал манжету из задней и передней стенок дна желудка и фиксировал их вдоль правой стенки пищевода. Позже

была предложена фундопликация по Ниссену — Розетти, при которой короткие желудочные вены не пересекались, а позади пищевода проводилась передняя стенка дна желудка [51, 52].

Однако одним из осложнений операции была дисфагия, которая значительно снижала качество жизни пациента. Решение этой проблемы было предложено А. Тупе в 1963 г. и Дж. Дором в 1968 г. Используя метод А. Тупе, кардиальную фундопликацию и формирование манжеты выполняли методом задней двухсторонней фиксации стенки желудка к пищеводу, не охватывая пищевод циркулярно. Дж. Дор создавал манжету из задней и передней стенки дна желудка и оборачивал ею пищевод на 180 град., оставляя свободной часть передней поверхности и зону прохождения левого блуждающего нерва. Эта операция получила название частичной фундопликации [33, 53, 54]. В. А. Кубышкин и Б. С. Корняк сформулировали в 1999 г. требования, которым должны соответствовать эти операции: восстановление анатомического положения и функциональной способности кардии при сохранении нормальной способности пациента глотать, сохранение аэрофагии, возможность проведения искусственного или самопроизвольного опорожнения желудка через рот по мере необходимости [55].

Основной проблемой фундопликации по Ниссену является высокая частота дисфагии, связанной с гиперфункцией манжеты, которая, согласно исследованиям, у 50 % пациентов развивается в течение года после операции [45, 52, 56]. К возможным осложнениям следует отнести соскальзывание манжеты, требующее повторной операции. После пластики грыж местными тканями риск повторного образования ГПОД составляет 1—5 % [57]. Чтобы избежать этих осложнений, участки пищевода отверстия диафрагмы были укреплены сетчатыми имплантатами, впервые этот метод был применен в 1993 г. Г. Кустером и С. Гилроем и в 1995 г. Д. Эдельманом [22, 58].

К. Т. Франзидес и М. А. Карлсон использовали герниостеплер для фиксации имплантата к диафрагме [59]. Данные методы показали хорошую эффективность, но также связаны с возможными интраоперационными и послеоперационными осложнениями, такими как пролежни стенки пищевода и их стриктура, а также повреждение сердца и перикарда во время фиксации имплантата.

Другим методом антирефлюксного хирургического лечения является трансоральная фундопликация, при котором антирефлюксная манжета создается с помощью эндоскопического трансорального доступа [60]. Процедура основана на сшивании фундальной части желудка с дистальной частью пищевода на 1 см выше пищеводно-желудочного перехода с помощью полипропиленовых или металлических скрепок с использованием устройства, которое вводится в желудок параллельно с эндоскопом. Образуется манжета высотой 3—5 см, которая закрывает пищевод на 250—300 град. Мобилизация пищевода и фундального отдела желудка не проводится [61]. Показаниями для этого метода являются ГЭРБ с небольшим изменением pH при условии отсутствия ГПОД, поскольку существует высокий риск рецидива грыжи. Результаты трансоральной фундопликации показали уменьшение симптомов рефлюкса и дали возможность прекратить прием ИПП. Существует ряд осложнений, связанных с введением скрепок «вслепую»: кровотечение, перфорация пищевода, пневмоторакс, гнойный медиастинит, двусторонняя эмпиема плевры и тяжелая дыхательная недостаточность, которые наблюдались в 10 % проведенных операций. Поэтому трансоральные антирефлюксные вмешательства в настоящее время не могут заменить лапароскопическую операцию.

Медикаментозное и хирургическое лечение не приводит к регрессии кишечной метаплазии, поэтому основными методами лечения ПБ являются абляция патологически измененной слизистой оболочки эндоскопическим методом.

При эндоскопическом лечении ПБ задача состоит в восстановлении нормального многослойного плоского эпителия пищевода путем контролируемого разрушения метаплазированного с последующей регенерацией и характеризуется низкой смертностью и невысокой частотой развития осложнений по сравнению с хирургическими вмешательствами [21].

Основными методами эндоскопического лечения являются: аргон-плазменная коагуляция, радиочастотная абляция, электрокоагуляция, криоабляция, фотодинамическая и лазерная терапия, а также эндоскопическая резекция слизистой и эндоскопическая подслизистая резекция.

С эффективностью в 80—90 % применяется метод аргон-плазменной коагуляции. Этот

показатель был достигнут благодаря возможности регулировать форму, размер и энергию плазматической дуги, что позволяет удалять небольшие участки метаплазированного эпителия в пищеводе без значительного повреждающего воздействия на окружающие ткани [47, 62, 63].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в сочетании с интенсивной антисекреторной терапией позволяет воздействовать на более длинные (3 см и более) участки дисплазированного эпителия с последующим образованием нормального плоского эпителия. Метод ФДТ отличается тем, что разрушение метаплазированной ткани достигается путем низкоинтенсивного облучения лазерным излучением, что исключает риск неконтролируемого термического повреждения стенки органа, высокую селективность повреждения тканей, отсутствие тяжелых местных и системных осложнений и возможность повторения процедуры лечения. Одним из преимуществ метода является возможность сочетать лечение и флюоресцентную диагностику в одной процедуре. Механизм действия ФДТ можно представить следующим образом: фотосенсибилизирующая молекула, поглощающая квант света, переходит в возбужденное триплетное состояние и вступает в два типа фотохимических реакций. В реакциях первого типа взаимодействие происходит непосредственно с молекулами биологического субстрата, что в конечном итоге приводит к образованию свободных радикалов. Во втором типе реакций возбужденный фотосенсибилизатор взаимодействует с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода, который является цитотоксичным для живых клеток. Благодаря своему свойству сильного окислителя биомолекул ФДТ оказалась эффективной при лечении пациентов онкологического профиля. Однако этот метод возможен только в специализированных онкологических учреждениях, поскольку требует точного расчета энергии лазера и дозы фотосенсибилизирующего препарата (порфирина), который вводится внутривенно и накапливается в метапластически измененных тканях. Ряд исследований продемонстрировал эффективность ФДТ в качестве паллиативного лечения стенозирующего рака пищевода. Дж. Д. Луктич и соавт. представили результаты проспективного исследования применения ФДТ с фотофином в дозе

1,5—2,0 мг/кг с последующим фотооблучением через 48 ч с помощью лазера и длиной волны 630 нм при лечении стенозирующего рака пищевода. В исследование включена группа из 77 пациентов с неоперабельным стенозирующим раком пищевода (у 64 — была аденокарцинома, у 13 — плоскоклеточный рак). Через 4 нед значительное улучшение проходимости пищевода по шкале оценки дисфагии было отмечено у 90,8 % пациентов. Стабильный гемостаз наблюдался у 6 пациентов, среднее время отсутствия дисфагии составило 80 дней, медиана выживаемости — 5,9 мес [64]. Однако при дальнейшем наблюдении рецидив заболевания возникает в 14,3 % случаев, что может быть связано с сохранением скоплений злокачественных клеток под образовавшимся плоским эпителием.

Радиочастотная абляция представляет собой регулируемый термический ожог и позволяет работать с очагами большой площади за счет глубины воздействия в пределах мышечной пластинки слизистой оболочки, которая регулируется изменением силы и частоты тока, автоматически выполняемым компьютером аппарата. Абляционный катетер, который представляет собой биполярный электрод, подключается к устройству, которое генерирует электрические импульсы.

В лечебных целях могут использоваться баллонные, фокальные катетеры или их комбинации. Баллонные катетеры позволяют проводить одновременную абляцию на циркулярном сегменте большой площади, но их использование связано с более высокой частотой стриктур и перфорации. Электрический ток проходит через ткань между полюсами биполярного электрода. Это высвобождает тепло в ткани, которая непосредственно контактирует с электродом, вызывая ее коагуляционный некроз. Существует несколько технических описаний процедуры. Вначале применялся РЧА аблятор Barrx HALO Flex Flex (Medtronic). Были использованы фокальные катетеры 90 RFA (при 34 процедурах) и 60 RFA (при 12 процедурах). В литературе имеются свидетельства большей эффективности и безопасности фокальных катетеров. В пищевод вводился эндоскоп с катетером, так что очаг коагуляции находился на 12 ч, чем и достигался контакт между катетером и слизистой. В субкардии в области складок слизистая оболочка была

натянута на электрод. Устройство позволяет измерять сопротивление тканей и сигнализирует о достаточном контакте с электродом. Настройки были автоматически установлены на 104 Вт и 12 Дж/см². Сила тока и частота были рассчитаны устройством автоматически. Действие аппарата распространялось на мышечную пластинку слизистой оболочки на глубину 800—1000 мкм (толщина многослойного плоского эпителия пищевода составляет 420—580 мкм, цилиндрического эпителия —390—590 мкм), что приводит к коагуляционному некрозу ткани. Абляция очагов производилась дважды. Скоагулированная ткань счищалась со стенки пищевода и выполнялась повторная абляция необходимых участков [40, 63, 65]. Во втором варианте применялись специальные катетеры, подключенные к биполярному генератору радиочастотной энергии, который использовался для контроля глубины и равномерности распределения энергии в тканях (система радиочастотной абляции Barrx).

Баллонные катетеры (HALO-360) использовались у 7 (30,5 %) пациентов с длинными сегментами ПБ. Вначале измеряется диаметр пищевода с помощью измерительного баллона. На основании полученных данных генератор автоматически подбирает баллон нужного диаметра (от 18 до 31 мм). В зависимости от степени дисплазии регулируется мощность (плотность) энергии от 10 до 12 Дж/см². В пищевод вводится баллонный катетер выбранного диаметра и по стандартной методике проводится однократная радиочастотная терапия. При этом сначала обрабатывается проксимальный отдел измененной слизистой оболочки, затем баллон перемещается в дистальном направлении, для лучшей визуализации и оценки обработанных участков. После очистки зоны абляции и катетера процедуру повторяют. Каждый участок метаплазированного эпителия обрабатывается дважды.

Существует упрощенная РЧА, при которой абляция (12 Дж/см²) каждого очага поражения выполняется дважды без этапа очистки. Упрощенную методику можно использовать при отсутствии рубцовых изменений на слизистой оболочке пищевода. Фокальный катетер для РЧА (HALO-90, HALO-60) используется при наличии языков ПБ менее 2 см, большой грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Основным осложнением РЧА является образование стриктур, которые возникают при воздействии на слизистую оболочку глубже, чем мышечная пластинка, и образуются в 0—5,6 % случаев и до 10 % — при использовании баллонных катетеров. Возможные осложнения также включают кровотечение в 0,5—1 % случаев и перфорацию в 0,1 % случаев [39, 64].

Противопоказаниями являются: воспаление слизистой оболочки (язвы, эрозии), наличие злокачественных новообразований, рубцовые стриктуры пищевода, наличие металлических крепок после фундопликации.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки применяется при дисплазии высокой степени с ПБ и на ранней стадии аденокарциномы. Физиологический раствор вводят в подслизистый слой стенки пищевода в зоне поражения и производится иссечение слизистой оболочки с помощью диаметальной петли. Удаленный материал направляется на морфологическое исследование, и при обнаружении опухолевых клеток в крае резекции или лимфоваскулярного поражения процедура признается нерадикальной. Пациент отправляют на хирургическое лечение. При поражениях более 2 см или опухолевых инвазиях в подслизистый слой стенки пищевода рекомендуется эндоскопическая электрорезекция с диссекцией в подслизистом слое [20, 59]. Этот метод высоко эффективен при лечении дисплазии высокой степени при ПБ и раннего рака на фоне ПБ, но имеет высокий риск осложнений: перфорации, стриктуры, кровотечения. Поэтому после вмешательства следует обязательно продолжить мониторинг больных и терапию ИПП.

В настоящее время появляются работы, посвященные применению лазерной деструкции измененных очагов слизистой пищевода. Приводятся данные о применении лазерных аппаратов с длиной волны — 1,34 мкм и мощностью 15—20 Вт. Авторы указывают на более эффективную деструкцию метаплазированной слизистой пищевода с минимальным риском осложнений [66].

Таким образом, для повышения эффективности лечения пациентов с ПБ необходим комплексный подход, включающий использование медикаментозных средств и современных физических факторов, в том числе антирефлюксную лапароскопическую хирургию и эндоскопическую антирефлюксную терапию.

Контактная информация:

Сивец Николай Федорович — д. м. н., профессор кафедры общей хирургии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 380-01-04.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Ф. С.

Сбор и обработка материала: Я. А. Т.

Написание текста: Н. Ф. С., Я. А. Т.

Редактирование: Н. Ф. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гришин И. Н., Воробей А. В., Чур Н. Н. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Минск: Вышэйшая школа, 2007. 219 с.
2. Черноусов А., Хоробрых Т., Ветшев Ф. Рефлюкс-эзофагит. М.: Практ. медицина, 2017. 383 с.
3. Башилов Н. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: показания к хирургическому лечению. Эффектив. фармакотерапия. 2018. № 3. С. 16—23.
4. Бова А. А., Рудой А. С., Губкин С. В., Макаревич А. Э. Внутренние болезни: учебник. В 2 ч. 2-е изд., испр. Минск: Новое знание. 2020; Ч. 1: 703 с.
5. Петенева Е. С., Салмина А. Б., Бердников С. И. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода: биомаркеры пролиферации, апоптоза, аутофагии и ангиогенеза (обзор литературы). Бюл. сиб. медицины. 2020. 19 (4): 226—34.
6. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. Пищевод Барретта: клин. рекомендации. М., 2014. 31 с.
7. Василевский Д. И., Баландов С. Г., Давлетбаева Л. И., Тарбаев И. С. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. Существует ли проблема? Рос. биомед. исслед. 2018. 3 (2): 28—35.
8. Бердников С. И., Салмина А. Б., Салмин В. В. и др. Эволюция подходов к диагностике и лечению пациентов с пищеводом Барретта. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2020; 3: 102—7.
9. Окорков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов : руководство: в 10 т. М.: Мед. лит., 2014. Т. 1: Диагностика болезней органов пищеварения. VI, 548 с.
10. Кайбышева В. О., Кашин С. В., Карасев А. В. и др. Пищевод Барретта: современное состояние проблемы. Доказат. гастроэнтерология. 2020; 9 (4): 33—54.
11. Никонов Е. Л., Кашин С. В., Видяева Н. С., Крайнова Е. А. Пищевод Барретта: современные возможности диагностики, терапии и снижения риска развития рака. Доказат. гастроэнтерология. 2017; 6 (4): 4—19.
12. Старостин Б. Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть 1). Эпидемиология: факторы риска. Гастроэнтерология СПб. 2014; (1—2): 2—14.
13. Калинин А. В., Логинова А. Ф., Хазанова А. И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 848 с.
14. Аллахвердян А. С., Праздников Э. Н. Пищевод Барретта как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и современные методы лечения (взгляд хирурга). Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 55—61.
15. Gopal D. V., Lieberman D. A., Magaret N. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. Digestive diseases and sciences. 2003; 48 (8): 1537—41.
16. Fock K. M., Talley N., Goh K. L. et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. Gut. 2016; 65 (9): 1402—15.
17. Арутюнян К. В., Тер-Ованесов М. Д., Шостка К. Г., Роман Л. Д. Диагностика и лечение пищевода Барретта как профилактика развития аденокарциномы пищевода (научный обзор). Профилактикт. и клин. медицина. 2016; 4: С. 65—9.
18. Королев М. П., Федотов Л. Е., Оглоблин А. Л. и др. Пищевод Барретта [Электронный ресурс]: метод. рекомендации Рос. эндоскоп. о-ва. СПб.: [б. и.], 2017. Режим доступа: <https://endoexpert.ru/stati/pishchevod-barretta>. Дата доступа: 21.06.2023.
19. Shaheen N. J., Falk G.W., Iyer P. G. et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. American J. Gastroenterology: 2022; 117 (4): 559—87.
20. Кляритская И. Л., Мошко Ю. А., Максимова Е. В., Шелихова Е. О. Диагностика, врачебная тактика, скрининг и наблюдение при пищеводе Барретта. Крым. терапевт. журн. 2019; 4: 23—31.
21. Shaheen N. J., Falk G. W., Iyer P. G. et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG Guideline. Amer. J. of Gastroenterology. 2022; 117 (4): 559—87.
22. Чамсутдинов Н. У., Ахмедова П. Н., Абдулманапова Д. Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Вестн. Даг. гос. мед. акад. 2019; 3: 46—56.
23. Шабанова Н. Е., Корочанская Н. В., Дурлештер В. М. и др. Пищевод Барретта: диагностические критерии и принципы терапии. Вестн. хирург. гастроэнтерологии. 2018; 1: 9—10.
24. Биленко Е. Д., Биленко А. А., Машуков А. А., Згура, А. Н. Современные эндоскопические методики в диагностике пищевода Барретта. Украин. радіол. журн. 2016; 14 (4), дод. 1: Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України, Кієв. 2016; С. 33.
25. Габриэль С. А., Корочанская Н. В., Хусаинова С. С., Дынько В. Ю. Современные технологии эндоскопической диагностики и малоинвазивного лечения пищевода Барретта [Электронный ресурс]: Науч. вестн. здравоохранения Кубани. 2014; (3). Режим доступа: <https://vestnik.kkb2-kuban.ru/storage/documents/321.pdf>. Дата доступа: 21.06.2023.
26. Гуламов О. М., Ахмедов Г. К., Бабажанов А. С. и др. Результаты эффективности применения разных эндоскопических исследований при диагностике и лечении эрозивных и диспластических изменений слизистой оболочки пищевода. Вестн. науки и образования. 2021; (5—2): 15—20.
27. Ляшенко Г. А. Комплексная эндоскопическая диагностика и лечение больных с пищеводом Барретта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Г. А. Ляшенко; Нац. мед.-хирург. центр. М., 2018. 23 с.
28. Лямина С. В., Кладовикова О. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные тенденции в диагностике и лечении. Consilium Medicum. 2018; (2): 33—8.
29. Пермьякова Е. С., Карпеева Ю. С., Невская Е. А. Методы выявления заболеваний пищевода у пациентов

в разном возрасте. Медицина: теория и практика. 2020; 5 (1): 102—11.

30. Перминова Н. Л. Пищевод Барретта: ошибки диагностики. Науч. форум. Сибирь. 2020; 6 (1): 43—5.

31. Чернеховская Н. Е., Повалаев А. А., Лайшенко Г., Кудзоева А. А. Лечебно-диагностический алгоритм при пищеводном Барретта. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2015; (10): 13—7.

32. Шамаль М. В., Воробей А. В., Маскалик Ж. Г. Современная диагностическая и лечебная тактика при пищеводном Барретта. Гепатология и гастроэнтерология. 2019; 3 (1): 103—8.

33. Хабарова Е. В. Оптимизация хирургического лечения больных с пищеводом Барретта: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. Рязань, 2020. 139 л.

34. Трухманов А. С., Сторонова О. А., Ивашкин В. Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (6): 55—68.

35. Петренко В. В., Бубякина В. Н., Аврамова В. М., Лукьянова Р. И. Особенности интрапищеводного рН у больных ГЭРБ с пищеводом Барретта: Материалы 18-го Славяно-Балтийского научного форума «СПб — Гастро-2016». Гастроэнтерология СПб. 2016; (1—2): М26.

36. Маев И. В., Зайратьянц О. В., Кучерявый Ю. А. и др. Клиническое значение функциональных методов исследования у пациентов с пищеводом Барретта. Доказат. гастроэнтерология. 2020; (1): 41—9.

37. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. Participants in the Paris Workshop. Gastrointestinal Endoscopy. 2003; 58 (6, suppl): 3—43.

38. Батырбеков К. У., Галиакбарова А. А. Успешный опыт внедрения эндоскопического лечения пищевода Барретта в Казахстане. Oncology.kz. 2022; 1 (1): 52—6.

39. Белова Г. В., Руденко О. С. Пищевод Барретта: 20 лет спустя (современный взгляд на проблему). Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2017; 4: 83—91.

40. Старостин Б. Д., Старостина Г. А. Комбинированная медикаментозная терапия пищевода Барретта: Материалы XXI Объединенной Российской Гастронедели. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Москва, 2015; 15 (5, прил. 46): 11.

41. Пучков К. В., Хабарова Е. В., Тищенко Е. С. и др. Результаты применения радиочастотной абляции в лечении пищевода Барретта. Моск. хирург. журн. 2019; (3): 10—9.

42. Дралкина О. М., Марцевич С. Ю. Гастропротекция в практике терапевта: что остается за кадром: VIII Национальный конгресс терапевтов. Эффектив. фармакотерапия. Москва. 2014; 8: 72—8.

43. Квач С. М. Безопасность и потенциальные риски длительного применения ингибиторов протонной помпы. Гастроэнтерология. 2014; 1: 102—9.

44. Хомерики Н. М., Хомерики С. Г. Возможна ли оптимизация применения ингибиторов протонной помпы в реальной врачебной практике? Альм. клин. медицины. 2022; 50 (6): 357—66.

45. Голофеевский В. Ю. Клиническая патофизиология и патоморфология ингибиторов протонной помпы. Гастроэнтерология СПб. 2018; 2: 47—52.

46. Гаус О. В., Ахмедов В. А., Зайцева И. С. Современная тактика ведения больных с пищеводом Барретта. Рус. мед. журн. 2019; 27 (5): 41—4.

47. Клименко М. С. Эффективность эндовидеохирургических вмешательств при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. М., 2021. 170 л.

48. Souza R. F. From reflux esophagitis to esophageal adenocarcinoma. Dig. Dis. Sciences. 2016; 34 (5): 483—90.

49. Василевский Д. И., Кулагин В. И. Хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: руководство. М.: Спец. изд-во мед. кн., 2015. 214 с.

50. Баулина О. А., Ивачев А. С., Баулин В. А., Баулина А. А. Обоснование показаний к хирургическому лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Вестн. Иван. мед. акад. 2014; 19 (4): 77—8.

51. Разумовский А. Ю., Батаев С-Х. М., Алхасов А. Б. и др. Тактика лечения детей с ГЭРБ, осложненным пищеводом Барретта: Материалы съезда детских хирургов России. Рос. вестн. дет. хирургии, анестезиологии и реаниматологии. Москва. 2015. Прил.: 125.

52. Василевский Д. И., Тарбаев И. С., Давлетбаева Л. И., Баландов С. Г. История антирефлюксной хирургии в именах и портретах. Рос. биомед. исслед. 2018; 3 (1): 36—49.

53. Теричев А. Е., Курсин В. М., Курсина Е. В., Шалин В. В. Использование большого сальника в хирургическом лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы и пищевода Барретта. Клин. и эксперим. хирургия. 2022; 10 (3): 125—30.

54. Кубышкин В. А., Корняк Б. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, консервативное и оперативное лечение. М.: [б. и.], 1999. 189 с.

55. Чистяков Д. Б., Мовчан К. Н. Эндовидеохирургические технологии лечения больных грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, осложненной гастроэзофагеальным рефлюксом [Электронный ресурс]. Современ. проблемы науки и образования. 2016; (4). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/viewed=24891>. Дата доступа: 21.06.2023.

56. Тимербулатов М. В., Сендерович Е. И., Гришина Е. Е. и др. Повторные операции после лапароскопических фундопликаций. Хирургия. 2019; 10: 29—35.

57. Грубник В. В., Ильяшенко В. В., Грубник Викт. В. Повышение эффективности лапароскопической пластики больших грыж пищеводного отверстия диафрагмы путем использования самофиксирующихся сеток ProGrip. Хірургія України. 2018; 2: 48—51.

58. Арзуманян А. М., Денисенко А. А., Древетняк А. А., Усеинов Э. С. Современные методы оперативного лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [Электронный ресурс]: StudNet. 2022; (1). Режим доступа: https://stud.net.ru/wp-content/uploads/2022/02/Выпуск-1_2022.pdf. Дата доступа: 21.06.2023.

59. Chang K. J. Endoscopic foregut surgery and interventions: the future is now. The state-of-the-art and my personal journey. World J. of Gastroenterology. 2019; 25 (1): 1—41.

60. Черкасов Д. М., Черкасов М. Ф., Меликова С. Г., Скуратов А. В. Комплексный подход в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной метаплазией слизистой оболочки пищевода. Мед. вестн. Сев. Кавказа. 2022; 17 (1): 1—5.

61. Шишин К. В., Недолужко И. Ю., Бордин Д. С. и др. HybridAPC-новая технология аргонплазменной коагуляции в лечении пищевода Барретта. *Доктор.Ру*. 2015; (2—1): 6—10.

62. Дуванский В. А., Князев М. В., Праведников П. В. Современные аспекты фотодинамической терапии заболеваний пищевода. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2011; 10: 111—6.

63. Пучков К. В., Хабарова Е. В., Тищенко Е. С. Радиочастотная абляция в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Барретта. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2019; (S1): 117—22.

64. Лукьянчук Р. М., Дрозд У. А. Применение радиочастотной абляции в лечении пищевода Барретта. Современные аспекты диагностики и лечения доброкачественных заболеваний пищевода: сб. тез. III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, СПб., 9—10 нояб. 2018 г. / Первый С.-Петербург. гос. мед. ун-т; под общ. ред. М. П. Королева, А. А. Смирнова. СПб., 2018. С. 17—18.

65. Моргошья Т. Ш., Коханенко Н. Ю., Тер-ованесов М. Д., Сыроеждин Н. А. Этиопатогенез, диагностика и лечение пищевода Барретта: современные воззрения. Ч. 2. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра*. 2022; 17 (2): 82—6.

66. Сивец Н. Ф., Данович А. Э., Гузов С. А. и др. Комбинированное хирургическое и консервативное лечение пищевода Барретта. *Здравоохранение*. 2023; 5: 48—53.

REFERENCES

- Grishin I. N., Vorobey A. V., Chur N. N. Hiatal hernia and gastroesophageal reflux disease. Minsk: Vysheyshaya Shkola, 2007. 219 p. [(in Russian)]
- Chernousov A., Chernousov A., Khorobrykh T., Vetshev F. Reflux esophagitis. M.: *Prakt. medicina*, 2017. 383 p. [(in Russian)]
- Bashilov N. I. Gastroesophageal reflux disease: indications for surgical treatment. *Effective. pharmacotherapy*. 2018; (3): 16—23. [(in Russian)]
- Bova A. A., Rudoy A. S., Gubkin S. V., Makarevich A. E. Internal diseases: textbook: in 2 parts. 2nd ed., corrected. Minsk: Novoye znaniye. 2020; P. 1: 703 p. [(in Russian)]
- Peteneva E. S., Salmina A. B., Berdnikov S. I. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: biomarkers of proliferation, apoptosis, autophagy and angiogenesis (literature review). *Byul. sib. mediciny*. 2020; 19 (4): 226—34. [(in Russian)]
- Ivashkin V. T., Maev I. V., Trukhmanov A. S. Barrett's esophagus: clinical recommendations. M.: [w/e], 2014. 31 p. [(In Russian)]
- Vasilevsky D. I., Balandov S. G., Davletbaeva L. I., Tarbaev I. S. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Is there a problem? *Ross. biomed. research*. 2018; 3 (2): 28—35. [(in Russian)]
- Berdnikov S. I., Salmina A. B., Salmin V. V. et al. Evolution of approaches to the diagnosis and treatment of patients with Barrett's esophagus. *Experiment. i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020; 3: 102—7. [(in Russian)]
- Okorkov A. N. Diagnosis of diseases of internal organs: manual: in 10 volumes. M.: Med. lit., 2014. Vol. 1: Diagnosis of diseases of the digestive system. VI, 548 p. [In Russian]
- Kaibysheva V. O., Kashin S. V., Karasev A. V. et al. Barrett's esophagus: current state of the problem. *Dokazat. gastroenterologiya*. 2020; 9 (4): 33—54. [(in Russian)]
- Nikonov E. L., Kashin S. V., Vidyayeva N. S., Kraynova E. A. Barrett's esophagus: modern possibilities of diagnosis, therapy and reducing the risk of cancer. *Dokazat. gastroenterologiya*. 2017. 6 (4): P. 4—19. [(in Russian)]
- Starostin B. D. Gastroesophageal reflux disease (part 1). *Epidemiology: risk factors*. *Gastroenterologiya SPb*. 2014; (1—2): 2—14. [(in Russian)]
- Kalinin A. V., Loginov A. F., Khazaonov A. I. et al. *Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment: manual*. 4th ed. M.: MEDpress-inform, 2022. 848 p. [(in Russian)]
- Allahverdyan A. S., Prazdnikov E. N. Barrett's esophagus as a complication of gastroesophageal reflux disease: diagnosis and modern methods of treatment (surgeon's view). *Consilium Medicum*. 2015; 17 (8): 55—61. [(in Russian)]
- Gopal D. V., Lieberman D. A., Magaret N. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Digestive diseases a. sciences*. 2003; 48 (8): 1541.
- Fock K. M., Talley N., Goh K. L. et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut*. 2016; 65 (9): 1402—15.
- Harutyunyan K. V., Ter-Ovanesov M. D., Shostka K. G., Roman L. D. Diagnosis and treatment of Barrett's esophagus as prevention of the development of adenocarcinoma of the esophagus (scientific review). *Profilact. i klin. medicina*. 2016; 4: 65—9. [(in Russian)]
- Korolev M. P., Fedotov L. E., Ogloblin A. L. et al. Barrett's esophagus [ONLINE]: method. recommendations Ros. endoscope soc. SPb.: [6. u.], 2017. Available at: <https://endoexpert.ru/stati/pishchevod-barretta> (accessed 21.06.2023). [(in Russian)]
- Shaheen N. J., Falk G. W., Iyer P. G. et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *American J. Gastroenterology*; 2022; 117 (4): 559—87. [(in Russian)]
- Klyaritskaya I. L., Moshko Yu. A., Maksimova E. V., Shelikhova E. O. Diagnosis, medical tactics, screening and observation for Barrett's esophagus. *Crym therapevt. journal*. 2019; 4: 23—31. [(in Russian)]
- Shaheen N. J., Falk G. W., Iyer P. G. et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG Guideline. *Amer. J. of Gastroenterology*. 2022; 117 (4): 559—87.
- Chamsutdinov N. U., Akhmedova P. N., Abdulmanapova D. N. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Vestn. Dag. Gos. Med. Akad.* 2019; 3: 46—56. [(in Russian)]
- Shabanova N. E., Korochanskaya N. V., Durlshter V. M. et al. Barrett's esophagus: diagnostic criteria and principles of therapy. *Vestn. xirurg. gastroe'nterologii*. 2018; 1: 9—10. [(in Russian)]
- Bilenko E. D., Bilenko A. A., Mashukov A. A., Zgura A. N. Modern endoscopic techniques in the diagnosis of Barrett's esophagus. *Ukrainian. radiol. Magazine*. 2016; 14 (4, add. 1): Materials of the 13th edition of oncologists and radiologists of Ukraine, Kyiv. 2016: 33. [(in Russian)]
- Gabriel S. A., Korochanskaya N. V., Khusainova S. S., Dynko V. Yu. et al. Modern technologies for endoscopic diagnosis and minimally invasive treatment of Barrett's esophagus [ONLINE]. *Nauch. vestn. zdravooxraneniya Kubani*. 2014; 3. Available at: <https://vestnik.kkb2-kuban.ru/>

- storage/documents/321.pdf. (accessed: 21.06.2023). [(in Russian)]
26. Gulamov O. M., Akhmedov G. K., Babazhanov A. S. et al. Results of the effectiveness of using various endoscopic studies in the diagnosis and treatment of erosive and dysplastic changes in the mucous membrane of the esophagus. *Vestn. nauki i obrazovaniya*. 2021; (5—2): 15—20. [(in Russian)]
27. Lyashenko G. A. Complex endoscopic diagnosis and treatment of patients with Barrett's esophagus: abstract. *dis. ...cand. med. sciences: 01/14/17; National medical surgery center. M., 2018. 23 p.* [(in Russian)]
28. Lyamina S. V., Lyamina S. V., Kladovikova O. V. Gastroesophageal reflux disease: current trends in diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2018; 2: 33—8. [(in Russian)]
29. Permyakova E. S., Karpeeva Yu. S., Nevskaya E. A. Methods for identifying diseases of the esophagus in patients at different ages. *Medicina: teoriya i praktika*. 2020; 5 (1): 102—11. [(in Russian)]
30. Perminova N. L. Barrett's esophagus: diagnostic errors. *Scientific. forum. Siberia*. 2020; 6 (1): 43—5. [(in Russian)]
31. Chernekhovskaya N. E., Povalaev A. A., Layshenko G., Kudzoeva A. A. Treatment and diagnostic algorithm for Barrett's esophagus. *E'ksperim. i klin. gastroe'nterologiya*. 2015; 10: 13—7. [(in Russian)]
32. Shamal M. V., Vorobey A. V., Maskalik J. G. Modern diagnostic and therapeutic tactics for Barrett's esophagus. *Gepatologiya i gastroe'nterologiya*. 2019; 3 (1): 103—8. [(in Russian)]
33. Khabarova E. V. Optimization of surgical treatment of patients with Barrett's esophagus: *dis. ...cand. med. sciences: 01/14/17. Ryazan, 2020. 139 sheets.* [(in Russian)]
34. Trukhmanov A. S., Storonova O. A., Ivashkin V. T. Clinical significance of 24-hour pH-metry in the diagnosis and assessment of the effectiveness of drugs in patients with diseases of the esophagus and stomach. *Ros. zhurn. gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26 (6): 55—68. [(in Russian)]
35. Petrenko V. V., Bubyakina V. N., Avramova V. M., Lukyanova R. I. Features of intraesophageal pH in patients with GERD with Barrett's esophagus: *Materials of the 18th Slavic-Baltic Scientific Forum «SPb — Gastro-2016»*. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2016; (1—2): M26. [(in Russian)]
36. Mayev I. V., Zayratyants O. V., Kucheryavyy Yu. A. et al. Clinical significance of functional research methods in patients with Barrett's esophagus. *Dokazat. gastroe'nterologiya*. 2020; (1): 41—9. [(in Russian)]
37. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Participants in the Paris Workshop. Gastrointestinal Endoscopy*. 2003; 58 (6, suppl): 3—43.
38. Batyrbekov K. U., Galiakbarova A. A. Successful experience in introducing endoscopic treatment of Barrett's esophagus in Kazakhstan. *Oncology.kz*. 2022; 1 (1): 52—6. [(in Russian)]
39. Belova G. V., Rudenko O. S. Barrett's esophagus: 20 years later (modern view of the problem). *E'ksperim. i klin. gastroe'nterologiya*. 2017; (4): 83—91. [(in Russian)]
40. Starostin B. D., Starostina G. A. Combined drug therapy of Barrett's esophagus: *Materials of the XXI United Russian Gastroweek. Ros. zhurn. gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 15 (5 app. 46): 11. [(in Russian)]
41. Puchkov K. V., Khabarova E. V., Tishchenko E. S. et al. Results of the use of radiofrequency ablation in the treatment of Barrett's esophagus. *Mosk. xirurg. zhurn*. 2019; (3): 10—9. [(in Russian)]
42. Drapkina O. M., Martsevich S. Yu. Gastroprotection in the practice of a therapist: what remains behind the scenes: *VIII National Congress of Therapists. Effective. pharmacotherapy*. 2014; 8: 72—8. [(in Russian)]
43. Tkach S. M. Safety and potential risks of long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroe'nterologiya*. 2014; (1): 102—9. [(in Russian)]
44. Khomeriki N. M., Khomeriki S. G. Is it possible to optimize the use of proton pump inhibitors in real medical practice? *Al'm. klin. mediciny'*. 2022; 50 (6): 357—66. [(in Russian)]
45. Golofeevsky V. Yu. Clinical pathophysiology and pathomorphology of proton pump inhibitors. *Gastroe'nterologiya SPb*. 2018; 2: 47—52. [(in Russian)]
46. Gaus O. V., Akhmedov V. A., Zaitseva I. S. Modern tactics of managing patients with Barrett's esophagus. *Rus. med. zhurn*. 2019; 27 (5): 41—4. [(in Russian)]
47. Klimenko M. S. Efficiency of endovideosurgical interventions for gastroesophageal reflux disease in combination with hiatal hernia: *dis. ...cand. med. sciences: 01/14/17. M., 2021. 170 P.* [(in Russian)]
48. Souza R. F. From reflux esophagitis to esophageal adenocarcinoma. *Digestive Diseases a. Sciences*. 2016; 34 (5): 483—90.
49. Vasilevsky D. I., Kulagin V. I. *Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease: manual; edited by S. F. Bagnenko. M.: Special. publishing house of med book., 2015. P. 214.* [(in Russian)]
50. Baulina O. A., Ivachev A. S., Baulin V. A., Baulina A. A. Substantiation of indications for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Vestn. Ivan. med. akad.* 2014; 19 (4): 77—8. [(in Russian)]
51. Razumovsky A. Yu., Bataev S-Kh. M., Alkhasov A. B. et al. Treatment tactics for children with GERD complicated by Barrett's esophagus: *Materials of the Congress of Pediatric Surgeons of Russia. Ros. Vestn. det. Khir., anesthes. i reanimat.* 2015. P. 125. [(in Russian)]
52. Vasilevsky D. I., Tarbaev I. S., Davletbaeva L. I., Balandov S. G. History of antireflux surgery in names and portraits. *Ros. biomed. issled*. 2018; 3 (1): 36—49. [(in Russian)]
53. Terichev A. E., Kursin V. M., Kursina E. V., Shalin V. V. The use of the greater omentum in the surgical treatment of hiatal hernias and Barrett's esophagus. *Klin. i e'ksperim. xirurgiya*. 2022; 10 (3): 125—30. [(in Russian)]
54. Kubyshkin V. A., Korniyak B. S. Gastroesophageal reflux disease: diagnosis, conservative and surgical treatment. *M.: [w/e], 1999: 189.* [(in Russian)]
55. Chistyakov D. B., Movchan K. N. Endovideosurgical technologies for the treatment of patients with hiatal hernia complicated by gastroesophageal reflux [ONLINE]. *Sovrem. problemy' nauki i obrazovaniya*; 2016 (4): Available at: <https://science-education.ru/ru/article/viewed=24891>. (accessed 21.06.2023). [(in Russian)]
56. Timerbulatov M. V., Senderovich E.I., Grishina E. E. et al. Repeated operations after laparoscopic funduplications. *Xirurgiya*. 2019; 10: 29—35. [(in Russian)]

57. Grubnik V. V., Ilyashenko V.V., Grubnik Vikt. V. Increasing the effectiveness of laparoscopic repair of large hiatal hernias by using self-fixing Progrid meshes. *Xirurgiya Ukraini*. 2018; (2): 48—51. [(in Russian)]
58. Arzumanyan A. M., Denisenko A. A., Drevetnyak A. A., Useinov E. S. Modern methods of surgical treatment of hiatal hernias (HH) [ONLINE]. *StudNet*. 2022; 1. Available at: https://stud.net.ru/wp-content/uploads/2022/02/Выпуск-1_2022.pdf. (accessed 21.06.2023). [(in Russian)]
59. Chang K. J. Endoscopic foregut surgery and interventions: the future is now. The state-of-the-art and my personal journey. *World J. of Gastroenterology*. 2019; 25 (1): 1—41.
60. Cherkasov D. M., Cherkasov M. F., Melikova S. G., Skuratov A. V. An integrated approach to the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease complicated by metaplasia of the esophageal mucosa. *Med. vestn. Sev. Kavkaza*. 2022; 17 (1): 1—5. [(in Russian)]
61. Shishin K. V., Nedoluzhko I. Yu., Bordin D. S. et al. HybridAPC — a new technology of argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's esophagus. *Doktor.Ru*. 2015; (2—1): 6—10. [(in Russian)]
62. Duvansky V. A., Knyazev M. V., Pravednikov P. V. Modern aspects of photodynamic therapy of diseases of the esophagus. *E'ksperim. i klin. gastroe'nterologiya*. 2011; 10: 111—6. [(in Russian)]
63. Puchkov K. V., Khabarova E. V., Tishchenko E. S. Radiofrequency ablation in the treatment of gastroesophageal reflux disease complicated by Barrett's esophagus. *Vestn. Ros. voen.-med. akad*. 2019; S1: 117—22. [(in Russian)]
64. Lukyanchuk R. M., U. A. Drozd Application of radiofrequency ablation in the treatment of Barrett's esophagus: Modern aspects of diagnosis and treatment of benign diseases of the esophagus: abstracts of III All-Russian scientific-practical conf. with international participation, St. Petersburg, November 9—10. 2018. First St. Petersburg. state med. University; under general ed. Of M. P. Korolev, A. A. Smirnov. St. Petersburg., 2018. P. 17—18. [(in Russian)]
65. Morgoshia T. Sh., Kokhanenko N. Yu., Ter-ovanesov M. D., Syroezhin N. A. Etiopathogenesis, diagnosis and treatment of Barrett's esophagus: modern views. Part 2. *Vestn. Nacz. med.-xirurg. centra*. 2022; 17 (2): 82—6. [(in Russian)]
66. Sivets N. F., Danovich A. E., Guzov S. A. et al. Combined surgical and conservative treatment of Barrett's esophagus. *Zdravooxranenie*. 2023; 5: 48—53. [(in Russian)]

Поступила 24.10.2023.

Принята к печати 24.11.2023.

¹К. А. АЙТБАЕВ, ²И. Т. МУРКАМИЛОВ, ⁴В. В. ФОМИН, ⁵З. Ф. ЮСУПОВА, ⁵Т. Ф. ЮСУПОВА, ⁵Ф. А. ЮСУПОВ

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ЦЕЛЕВЫХ ГЕНОВ КАК ПРОРЫВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: В ФОКУСЕ РНК-ТЕРАПИЯ

¹НИИ молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

Недавние достижения в области получения, очистки и клеточной доставки РНК в организм пациента позволили разработать терапевтические средства на основе РНК для лечения широкого спектра заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. РНК-терапия представляет собой новое, быстро развивающееся направление медицины, которое использует в качестве терапевтического средства различные молекулы РНК. Эти препараты экономически эффективны, относительно просты в производстве и могут воздействовать на ранее не поддающиеся медикаментозному лечению патологические процессы. В настоящее время все РНК-препараты подразделены на 5 групп и включают: антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) — antisense oligonucleotides (ASO); малые интерферирующие РНК (сиРНК) — small interfering RNAs (siRNAs); микроРНК (миРНК) — microRNAs (miRNAs); РНК-аптамеры (RNA aptamers) и мРНК (mRNAs). РНК-терапевтические препараты предназначены для регуляции активности генов и, в зависимости от избранной стратегии, могут заменять, дополнять, исправлять, подавлять или устранять экспрессию целевого гена. В данном мини-обзоре рассматриваются проблемы и преимущества, связанные с использованием препаратов на основе РНК, различные подходы к их доставке в клетки пациента, а также механизмы действия отдельных РНК-препаратов. Кроме того, приведены сведения об эффективности некоторых препаратов на основе РНК, которые в настоящее время проходят клинические испытания или уже получили одобрение регулирующих органов.

Ключевые слова: терапия на основе антисмысловых нуклеотидов (АСО), РНК-терапия, мРНК-терапия, си-РНК-терапия, РНК-аптамеры, сердечно-сосудистые заболевания.

Recent advances in the field of obtaining, purification and cellular delivery of RNA into the patient's body have allowed to develop RNA-based therapeutic tools for treatment of a wide range of diseases, including cardiovascular ones. RNA therapy is a new, rapidly developing area of medicine that uses various RNA molecules as therapeutic agent. These medications are cost-effective, relatively easy to manufacture and can treat previously untreatable pathological processes. Currently, all RNA medications are divided into five groups and include antisense oligonucleotides (ASO), small interfering RNAs (siRNAs), microRNAs (miRNAs), RNA aptamers and mRNAs. RNA therapeutic drugs are designed to regulate the activity of genes and, depending on the chosen strategy, can replace, supplement, correct, suppress or eliminate the expression of the target gene. This mini review considers the challenges and advantages associated with the use of RNA-based medications, various approaches to their delivery to the patient's cells, as well as the mechanisms of action of selected RNA medications. In addition, the review provides information on effectiveness of selected RNA-based drugs that are currently undergoing clinical trials or have already received regulatory approval.

Key words: antisense nucleotide-based therapy (ASO), RNA therapy, mRNA therapy, siRNA therapy, RNA aptamers, cardiovascular diseases.

HEALTHCARE. 2024; 1: 34—43.

REGULATION OF TARGET GENE EXPRESSION AS A BREAKTHROUGH DIRECTION IN TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES: FOCUS ON RNA THERAPY

K. A. Aitbaev, I. T. Murkamilov, V. V. Fomin, Z. F. Yusupova, T. F. Yusupova, F. A. Yusupov

Несмотря на определенные успехи в лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) находятся на первом месте в большинстве стран мира, унося ежегодно около 18 млн человеческих жизней [1]. Одна из причин этого состоит в плохой изученности молекулярной основы большинства ССЗ, что находит отражение в росте заболеваемости и смертности от них даже в странах с высокоразвитыми здра-

воохранением и биомедицинскими исследованиями. Другой, не менее важный фактор, — отсутствие эффективных лекарственных средств. Так, если проанализировать историю лечения большинства ССЗ, включая сердечную недостаточность, артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца, то выяснится, что она была ограничена, в основном, небольшими органическими молекулами, например,

сердечными гликозидами, бета-блокаторами, ангиотензинпревращающим ферментом, блокаторами рецепторов ангиотензина и кальциевых каналов, нитратами, статинами и т. д. [2]. Чаще всего самые последние новые лекарства от ССЗ представляли собой не что иное, как комбинацию уже одобренных и используемых терапевтических средств, а не новые соединения. В этой связи, усилия в этом направлении, предпринятые в последние годы, были направлены на создание альтернативных терапевтических средств, включая пептиды, антитела и нуклеиновые кислоты, которые открыли новые возможности в лечении ССЗ [3].

РНК-терапия — это новое направление медицины, которое в качестве лекарственных средств использует различные молекулы на основе РНК. Хотя РНК-терапия получила известность лишь недавно, тем не менее ее разработка продолжается в течение нескольких десятилетий [4—7]. В первых экспериментах изучалась возможность использования информационной (матричной) РНК (мРНК) с целью искусственной экспрессии белка *in vivo* [6, 7]. В этих первоначальных работах, где доставка *in vitro* транскрибируемой (IVT) мРНК в ткани мышечной осуществлялась путем внутримышечной инъекции, эффективность экспрессии белка из инъецированных мРНК оказалась столь же высокой (судя по уровням белка, экспрессируемого из инъецированной нуклеиновой кислоты), как и при использовании векторов, кодируемых ДНК [6]. В следующем ключевом исследовании уже была использована лабораторная мРНК вазопрессина для кратковременной коррекции несахарного диабета у крыс [7]. После этих первоначальных успешных экспериментов с мРНК в качестве терапевтических векторов начали применяться и другие молекулы на основе РНК. В настоящее время все они подразделены на 5 групп и включают: антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) — antisense oligonucleotides (ASO); малые интерферирующие РНК (ciРНК) — small interfering RNAs (siRNAs); микроРНК (миРНК) — microRNAs (miRNAs); РНК-аптамеры (RNA aptamers) и мРНК (mRNAs) [6—11]. Как свидетельствуют данные по разработке двух вакцин против COVID-19 от Moderna и Pfizer/BioNTech с использованием технологии мРНК, терапия на основе молекул РНК может быть спроектирована, разработана, оценена, произведена

и распространена в сравнительно короткие сроки. Однако более подробно эти вопросы, а также теория и функциональные аспекты различных методов РНК-терапии рассмотрены в других публикациях [8, 12, 13].

Цель исследования — описать и обобщить основные семейства РНК-терапевтических средств, используемых или разрабатываемых в настоящее время для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также рассмотреть механизм действия отдельных РНК-препаратов.

Терапия на основе антисмысловых олигонуклеотидов (АСО)

В настоящее время выделяют технологические аспекты, которые ускорили клиническое применение терапии на основе АСО в качестве терапевтических средств лечения ССЗ (более подробно читайте в литературе [14, 15]). АСО представляют собой короткие (длиной 18—30 нуклеотидов) синтетические одноцепочечные нуклеиновые кислоты, которые связываются с клеточной РНК-мишенью по принципу комплементарности [15], чтобы, во-первых, нарушать или корректировать сплайсинг (от англ. *splice* — сращивать или склеивать концы чего-либо) и/или процессинг пре-мРНК, во-вторых, подавлять трансляцию, в третьих, индуцировать деградацию мРНК-мишеней [16, 17]. Каждый из этих действий, в конечном итоге, модулирует уровни целевого белка [15]. Важно отметить, что хотя АСО считаются РНК-терапевтическими, они могут быть также моно- или смешанными полимерами, состоящими из оснований РНК, ДНК и/или LNA ((locked nucleic acid, замкнутая нуклеиновая кислота) [15]. Многие АСО, кроме того, запускают пути эндогенной деградации РНК, рекрутируя РНКазу H1, которая расщепляет цепь РНК дуплексов ДНК: РНК [18]. Небольшой размер и хорошо понятные принципы, лежащие в основе дизайна последовательности АСО, помогают предотвратить потенциальную токсичность, сопряженную с нецелевым связыванием [19]. *In vivo* АСО с немодифицированными фосфодиэфирными связями быстро разрушаются сывороточными нуклеазами и выводятся из кровотока почками [20]. Поэтому для улучшения фармакокинетики и фармакодинамики в состав АСО вводятся многочисленные химические модификации нуклеотидов [9]. Например, фосфодиэфирные связи

АСО могут заменяться фосфоротиоатными связями для усиления устойчивости к нуклеазам и снижения гидрофильности при сохранении устойчивой активности РНКазы H1 [9, 21]. Наконец, необходимо указать и еще на одно важное свойство АСО — в большинстве своем они не требуют специализированных транспортных средств для их доставки в ткани или клетки [9].

Некоторые мишени, такие как пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), липопротеин (а) (Lp(a)) и ANGPTL3 (angiopoietin-related protein 3, ангиопоэтин-подобный белок 3), генетически связаны с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями [22—24]. Как упоминалось выше, свойства АСО и олигонуклеотидных терапевтических средств позволяют им эффективно достигать каждой ткани, включая печень и сердце [9]. В настоящее время имеется довольно значительное количество АСО, одобренных FDA в качестве терапевтических соединений. Однако для лечения ССЗ одобрение FDA получили лишь 2 препарата: мипомерсен (торговое название *Kynamro*) и воланесорсен.

Мипомерсен предназначен для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГоСГ), редкого генетического заболевания, при котором мутированы оба аллеля рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [26]. Без лечения ГоСГ приводит к снижению клиренса циркулирующего холестерина ЛПНП в плазме [25]. Соединение *Kynamro* представляет собой 2'-О-метоксиэтилхимерную АСО второго поколения, который сконструирован с помощью фосфоротиоатных, а не фосфодиэфирных связей, характерных для природных РНК [25, 26]. Кроме того, АСО содержит нуклеотиды ДНК в центре молекулы с 2'-О-метоксиэтил-модифицированными нуклеотидами РНК на концах [26]. В печени этот препарат инициирует деградацию мРНК, кодирующей аполипопротеин (Аpo) В-100, ключевой структурный элемент ЛПНП и его метаболического предшественника, липопротеина очень низкой плотности [26]. Снижение уровня белка ApoB в свою очередь снижает содержание холестерина ЛПНП и липопротеина (а) (Lp(a)) в крови [26, 27]. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы III (NCT00607373), завершённое в 2010 г., показало, что мипомерсен эффективно ингибирует продукцию белка ApoB примерно на 25 % и сни-

жает уровень холестерина ЛПНП у пациентов с ГоСГ, которые уже получали гиполипидемическую терапию липидоснижающими препаратами [25, 28]. Тем не менее несколько последующих исследований выявили побочные эффекты применения мипомерсена у пациентов, включая серьезные реакции в месте инъекции и гриппоподобные симптомы [28, 29]. Кроме того, сообщалось о серьезном риске повреждения печени. По данным функциональных проб печени, примерно у каждого 3-го пациента, получавшего мипомерсен, обнаруживались измеримые признаки гепатотоксичности [30—33]. Поэтому в апреле 2021 г. этот препарат был снят с продажи на открытом рынке.

Другой известный препарат АСО (воланесорсен) эффективно снижает уровень триглицеридов в плазме. Он нацелен на мРНК, кодирующую печеночный аполипопротеин С-III (APOC3) [34, 35]. Разработан фирмами Ionis Pharmaceuticals и Akcea Therapeutics, зарегистрирован под торговой маркой *Waylivra*. У пациентов с синдромом семейной хиломикронемии (ССХ) еженедельные дозы воланесорсена заметно снижали уровень триглицеридов (1700 мг/дл против 90 мг/дл по сравнению с плацебо) [35]. В 2019 г. исследование III фазы APPROACH также показало, что средний уровень триглицеридов снизился на 77 % у пациентов, получавших воланесорсен, по сравнению с увеличением на 18 % у пациентов в группе плацебо [36]. Установлено, что воланесорсен снижает уровень триглицеридов ниже порога риска острого панкреатита, вызванного триглицеридами [36]. Однако поскольку большинство АСО могут широко распределяться и накапливаться в печени и почках с периодом полураспада 2—4 нед, у воланесорсена были обнаружены некоторые признаки побочных эффектов, связанных с тромбоцитопенией и риском кровотечения [37, 38]. Несмотря на эти побочные эффекты, значительное снижение уровня липидов в плазме явилось основанием для того, чтобы Европейская комиссия одобрила воланесорсен в 2019 г. в качестве единственно эффективного препарата для лечения пациентов с ССХ [39].

В настоящее время разрабатываются многочисленные АСО второго и третьего поколений для лечения не только ССЗ, но и других, опасных для жизни и редких генетических заболеваний, включая спинальную мышечную

атрофию (спинраза), мышечную дистрофию Дюшенна (виондис 53) и наследственный транстиретиновый амилоидоз (инотерсен) [40—43]. Хотя краткосрочная безопасность АСО изучалась в доклинических и клинических исследованиях, потенциальные последствия длительного применения АСО до сих пор остаются неясными [19]. Кроме того, некоторые возможные побочные эффекты могут возникать из-за химии АСО или последующих событий, связанных с вовлечением в процесс мишени. По этим причинам требуется длительное наблюдение за пациентами, получающими препараты АСО, чтобы определить их эффективность и побочные явления в долгосрочной перспективе. Несмотря на эти, не решенные до конца проблемы, АСО-терапия все же является большим шагом вперед в лечении пациентов с некоторыми ранее неизлечимыми заболеваниями.

РНК-интерференция для подавления генов

Открытие РНК-интерференции (РНКи) полностью изменило наше понимание процессов экспрессии и регуляции генов [44]. РНКи — это естественный процесс посттранскрипционной регуляции мРНК [44]. Помимо регуляции экспрессии эндогенных генов, РНКи также защищает организм от чужеродных нуклеиновых кислот [44]. Селективный эффект РНК-интерференции на экспрессию генов обеспечивает ей широкие возможности для применения, например, такие как определение функции (функций) вновь открытых генов, или же идентификация новых и терапевтически значимых генов. У млекопитающих РНКи запускается короткими двухцепочечными РНК (дцРНК) эндогенного или экзогенного происхождения (синтетические РНК, патогены). Существует два основных типа РНКи: малые интерферирующие РНК (сиРНК) и микроРНК (миРНК) [45]. Они оба нацеливаются на мРНК, используя распознавание пар оснований, и инициируют деградацию мРНК, которая затем снижает уровни соответствующего белка [45]. Однако имеются ключевые различия между этими двумя механизмами РНКи. Например, сиРНК полностью комплементарны целевой мРНК и вызывают ее расщепление и деградацию [46], тогда как последовательности миРНК содержат множественные несовпадения с их мРНК-мишенью и инициируют деградацию мРНК путем привлечения ферментов декэпирования и деаденилаз [47].

СиРНК

Стандартный препарат сиРНК представляет собой дцРНК длиной от 21 до 25 нуклеотидов с двумя неспаренными нуклеотидами на 3'-конце каждой цепи. Попадая в клетку она встраивается в комплекс RISC (RNA-induced silencing complex), после чего происходит удаление из комплекса одной из цепей сиРНК (цепи-спутницы, *passenger-strand*). Оставшаяся цепь (ведущая, *guide-strand*) связывается по принципу комплементарности со своей РНК-мишенью, и, если комплементарность полная, происходит разрезание целевой РНК, что приводит к деградации мРНК и снижению уровня экспрессии гена и соответствующего белка [48—51]. Первоначально терапевтические сиРНК сталкивались с множеством проблем, таких как иммуногенность, специфичность и нестабильность; однако было проведено множество исследований по оптимизации структуры и доставки лекарственных средств сиРНК. Многие препараты сиРНК получили одобрение FDA, в то время как другие в настоящее время проходят клинические испытания [8]. Большинство сиРНК-терапевтических средств или лекарств-кандидатов, ориентированных на сердечно-сосудистую систему, предназначены для лечения патологических состояний посредством доставки в печень. Инклизирин, продаваемый как леквио, одобрен в ЕС и США для лечения первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии в конце 2021 г. [52, 53]. Инклизирин представляет собой искусственную сиРНК, конъюгированную с GalNAc (N-ацетилгалактозамин) на смысловой цепи для обеспечения специфической доставки в печень [54]. При абсорбции гепатоцитами инклизирин нацеливается на мРНК, кодирующую PCSK9, снижая тем самым экспрессию белка PCSK9 [55]. При этом инклизирин увеличивает уровень рецептора ЛПНП на поверхности клеток за счет снижения его оборота, что в конечном итоге снижает уровень ХС ЛПНП в крови из-за увеличения поглощения ХС ЛПНП печенью [52].

МикроРНК (миРНК)

МиРНК представляют собой короткие некодирующие РНК, которые играют жизненно важную роль в клеточных функциях посредством посттранскрипционной регуляции генов [56, 57]. Как упоминалось выше, нуклеотидные последовательности миРНК содержат множественные

несовпадения с их мРНК-мишенью, что может привести к нежелательным (нецелевым) эффектам. Однако эти несоответствия могут быть также полезными, поскольку позволяют одновременно нацеливаться на несколько различных мРНК. МиРНК обычно связываются с 3'UTR (нетранслируемой областью) мРНК и подавляют их трансляцию или привлекают деаденилазы и/или ферменты декэпирования для облегчения деградации мРНК-мишеней [58]. Примечательно, что небольшая часть микроРНК, по сообщениям, может повышать экспрессию генов [59]. В настоящее время на рынке нет терапевтических средств с миРНК. Однако число патентов и клинических испытаний ингибиторов миРНК (анти-миР) и имитаторов миРНК (миРНК-миметики) растет.

Блокаторы миРНК (анти-миРНК). Поскольку нарушения в регуляции миРНК, в частности, их сверхэкспрессия, были ассоциированы со многими заболеваниями, репрессия миРНК быстро стала привлекательным подходом для терапии некоторых ССЗ. Анти-миРНК предназначены для специфического распознавания и ингибирования целевых миРНК, чтобы блокировать их связывание со своими мРНК-мишенями. С этой целью применяют различные подходы, которые основаны на использовании таких соединений, как антагомиР (анти-миР, конъюгированные с холестерином), закрытые нуклеиновые кислоты и АСО [60—62]. Все эти молекулы предназначены для связывания и секвестрации миРНК, предотвращая, таким образом, взаимодействие миРНК-мРНК [63].

МиРНК-миметики. Миметики миРНК представляют собой синтетические РНК, которые созданы по образцу эндогенных миРНК. В отличие от анти-миРНК, которые нацелены на ингибирование миРНК, сверхэкспрессирующихся при заболевании, миметики микроРНК предназначены, напротив, для замены или дополнения уровней полезных микроРНК. Терапевтические миметики миРНК, аналогично эндогенным миРНК, снижают уровень специфических генов [64]. Миметики миРНК в текущих клинических испытаниях предназначены, в основном, для терапии гепатита С и различных видов рака [65].

РНК-аптамеры

В отличие от других РНК-терапевтических средств, РНК-аптамеры используют свою трехмерную конформацию, а не специфичную последовательность оснований для распознава-

ния и спаривания со своими мишенями [67]. Подобно антителу, аптамеры (на основе ДНК, РНК или белка) связывают лиганд с очень высокой аффинностью и селективностью [66]. Хотя по функциям они аналогичны антителам на основе белков, производство РНК-аптамеров является более простым, выполняется полностью *in vitro* и более рентабельно по сравнению с изготовлением антител на основе белков [67]. РНК-аптамеры представляют собой одноцепочечные молекулы, которые выделяют с помощью метода систематической эволюции лигандов путем экспоненциального обогащения (SELEX, Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) [4, 5]. Процедура SELEX включает создание пула РНК, в котором те РНК, которые связываются с интересующими мишенями с высокой специфичностью, выделяются и обогащаются [4, 5, 67]. РНК-аптамеры демонстрируют гибкую направленность и, как было показано, связываются со специфическими молекулами, клетками и тканями [67]. В отличие от других РНК-терапевтических средств, РНК-аптамеры не ограничены внутриклеточной мишенью, и их можно сконструировать для связывания практически с любой молекулой в любом компартменте клетки [4, 5]. Связывающие свойства РНК-аптамеров позволяют им конъюгировать также с другими терапевтическими средствами или средствами для тканеспецифичной доставки [68].

В 2004 г. препарат пегаптаниб стал первым РНК-аптамером, одобренным FDA для лечения возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [69]. Пегаптаниб представляет собой 28-нуклеотидный РНК-аптамер и функционирует посредством связывания с белком, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), и последующим блокированием его провоспалительной активности у пациентов с ВМД, предотвращая тем самым самые серьезные осложнения зрения [69, 70]. Другие препараты-кандидаты на основе РНК-аптамеров в настоящее время проходят клинические испытания. Например, ВТ200 является кандидатом в пегилированные РНК-аптамеры, которые проходят испытания фазы I или II для лечения гемофилии А, атеросклероза и инсульта. ВТ200 показывает многообещающие результаты и действует как антитромботический агент, связывая домен А1 фактора фон Виллебранда (VWF) — фактора, критического для тромбообразования [71].

мРНК-терапия

Эксперимент по проверке концепции терапевтических средств, кодируемых мРНК, был проведен более 30 лет назад, когда J. A. Wolff и соавт. показали, что введение *in vitro* транскрибируемой (IVT)-мРНК в скелетные мышцы мыши приводит к экспрессии интересующего белка *in vivo* [6]. В течение 1990-х годов в ходе доклинических испытаний IVT-мРНК изучались различные области применения, включая замещение белков и разработки на основе вакцин для лечения или профилактики рака и инфекционных заболеваний [6, 11, 72]. Многочисленные исследования быстро выявили несколько основных недостатков терапии мРНК, включая короткий период полувыведения РНК и неспецифическую иммуногенность. За прошедшие десятилетия многие из этих проблем были решены, и терапевтические мРНК становятся предпочтительным подходом. Несколько университетов и фармацевтических компаний, включая Moderna, BioNTech, Novartis, CureVac, Sanofi Pasteur, Glaxo Smith Kline, AstraZeneca и Alexion, разрабатывают терапевтические средства на основе мРНК [8]. Концептуально многочисленные преимущества терапевтических подходов на основе IVT-мРНК делают их такими же или даже более универсальными, чем другие методы лечения на основе нуклеиновых кислот. IVT-мРНК полностью функциональны в цитоплазме и быстро транслируются с образованием желаемых белков [8, 9, 11]. Кроме того, терапевтические средства на основе IVT-мРНК имеют лучший профиль безопасности, поскольку, в отличие от плазмидной ДНК и некоторых вирусных векторов, мРНК-терапевтические препараты неспособны интегрироваться в геном и, таким образом, устраняется риск инсерционного мутагенеза [11]. Более того, производство IVT-мРНК относительно управляемо и недорого; все эти факторы способствовали проявлению широкого интереса со стороны фармкомпаний к этому новому классу препаратов для применения в онкологии, кардиологии, эндокринологии, гематологии, легочной медицине и в качестве вакцин против инфекционных заболеваний [8, 9, 11].

В настоящее время IVT-мРНК может быть доставлена в клетки пациента двумя способами. Первый способ — методом *ex vivo*, то есть сначала осуществляется забор клеток у паци-

ента, затем после введения в них IVT-мРНК клетки возвращаются обратно пациенту. Другой альтернативой является прямая доставка IVT-мРНК с использованием различных векторов доставки [8]. Значительные усилия были затрачены на улучшение трансляционной способности и продолжительности жизни препаратов на основе IVT-мРНК *in vivo*. Они включают улучшение структурных компонентов IVT-мРНК, включая 5'-кэп, 5'- и 3'-нетранслируемые области, кодирующие последовательности и полиаденилированный хвост мРНК. Иммуностимулирующий профиль IVT-мРНК можно изменять и настраивать в зависимости от терапевтических целей. Например, для стратегии вакцинации на основе мРНК иммуностимулирующий эффект, связанный с IVT-мРНК, можно считать преимуществом, поскольку он может способствовать антиген-специфическим клеточным и гуморальным иммунным ответам. Тем не менее активация врожденного иммунитета является основным препятствием для заместительной терапии белками; поэтому для решения этой проблемы уже разработаны и продолжают разрабатываться несколько подходов, направленных на создание «деиммунизированной» мРНК [73].

В стадии разработки находятся 10 мРНК-препаратов для лечения ССЗ, из которых клинические испытания прошел лишь один — мРНК VEGF-A (Moderna). В фазе I исследования внутривенное введение мРНК VEGF-A приводило к увеличению локальной экспрессии белка VEGF-A (по оценке с помощью микродиализа) и усилению кожного кровотока у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа [74]. Эти результаты явились основанием для продолжения клинических испытаний и в фазе 2a, EPICURE, планировалось определить, может ли данный мРНК терапевтический препарат восстановить ишемизированные, но жизнеспособные участки миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца [75]. Если поставленная задача увенчается успехом, то будут предоставлены доказательства того, что прямая инъекция мРНК в ишемизированную ткань может улучшить перфузию и функцию миокарда. Позитивные результаты клинического испытания фазы 2a EPICURE, представленные на конференции Американской кардиологической ассоциации в ноябре 2021 г., свидетельствуют о том, что первичная конечная точка безопасности

и переносимости была достигнута и что исследовательский анализ эффективности поддерживает дальнейшую клиническую разработку мРНК VEGFA (полный анализ данных и рукопись по результатам клинического испытания фазы 2a EPICURE находятся в стадии подготовки) [76].

Таким образом, несомненный успех двух мРНК-вакцин против COVID-19 продемонстрировал миру эффективность и универсальность терапевтических средств на основе РНК, что привело к небывалому притоку ресурсов для разработки новых РНК-препаратов. Однако, несмотря на то, что выполняются или уже завершены более 40 клинических испытаний по оценке эффективности и безопасности различных РНК-препаратов, нацеленных на ССЗ, РНК-терапевтические средства остаются в настоящее время сравнительно неиспользованным источником для лечения этих распространенных и опасных для жизни заболеваний. В определенной степени это связано с некоторыми текущими проблемами РНК-терапии. Главной среди них является проблема клеточно-специфической доставки РНК-препаратов, которую исследователям еще предстоит решить. Тем не менее, хотя доставка РНК-препаратов в органы-мишени и их эффективное введение в клетки остаются сложными, многие преимущества РНК-препаратов (способность нацеливаться на широкий спектр генетических молекул, быстрое и эффективное производство, долгосрочный терапевтический эффект, полезность при редких заболеваниях и отсутствие риска генотоксичности) делают разработку технологий лекарственных препаратов на основе РНК выгодным вложением средств. Вдохновленные разработкой различных новых РНК-препаратов, включая вакцины против COVID-19 в 2020 г., многие исследователи прилагают беспрецедентные усилия для разработки новых препаратов на основе РНК. Поэтому есть все основания ожидать, что в недалеком будущем имеющиеся проблемы РНК-терапии, в том числе и проблема доставки РНК-препаратов в органы мишени, будут успешно решены и в арсенале медицинских работников появится большое разнообразие препаратов на основе РНК, способных эффективно лечить пациентов с некоторыми ранее неизлечимыми заболеваниями, включая и страдающих определенными нозологическими формами сердечно-сосудистой патологии.

Контактная информация:

Муркамилов Илхом Торобекович — к. м. н., и. о. доцента, врач-нефролог, председатель правления общества специалистов по хронической болезни почек. Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева.

Ул. Ахунбаева, 92, 720020, Бишкек, Киргизия.

Сл. тел.: +996 55 722-19-83.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. Ф.

Сбор информации и обработка материала: И. Т. М., З. Ф. Ю., Т. Ф. Ю., Ф. А. Ю.

Написание текста: И. Т. М.

Редактирование текста: К. А. А.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Yancy Clyde W., Jessup M., Bozkurt B. et al. ACC/AHA/HESA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70: 776—803.
3. Gupta S. K., Foinquinos A., Thum S. et al. Preclinical development of a microRNA — based therapy for elderly patients with myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68: 1557—71.
4. Ellington A. D., Szostak J. W. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature*. 1990; 346 (6287): 818—22. Available at: <https://doi.org/10.1038/346818a0>.
5. Tuerk C., Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science*. 1990; 249 (4968): 505—10. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.2200121>.
6. Wolff J. A., Malone R. W., Williams P. et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990; 247 (4949 Pt. 1): 1465—8. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1690918>.
7. Jirikowski G. F., Sanna P. P., Maciejewski-Lenoir D., Bloom F. E. Reversal of diabetes insipidus in Brattleboro rats: intrahypothalamic injection of vasopressin mRNA. *Science*. 1992; 255 (5047): 996—8. Available at: [doi:10.1126/science.1546298](https://doi.org/10.1126/science.1546298).
8. Damase T. R., Sukhovshin R., Boada C. et al. The limitless future of RNA therapeutics. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021; 9: 628137. Available at: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.628137>.
9. Kulkarni J. A., Witzigmann D., Thomson S. B. et al. The current landscape of nucleic acid therapeutics. *Nat. Nanotechnol.* 2021; 16 (6): 630—43. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00898-0>.
10. Kariko K., Buckstein M., Ni H., Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 2005; 23 (2): 165—75. Available at: [doi:10.1016/j.immuni.2005.06.008](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008).
11. Sahin U., Kariko K., Tureci O. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014; 13(10): 759—80. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd4278>.
12. Polack F. P., Thomas S. J., Kitchin N. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(27): 2603—15. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.

13. Baden L. R., El Sahly H. M., Essink B. et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (5): 403–16. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
14. Crooke S. T., Baker B. F., Crooke R. M., Liang X. H. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021; 20 (6): 427–53. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00162-z>.
15. Crooke S. T., Liang X. H., Baker B. F., Crooke R. M. Antisense technology: a review. *J. Biol. Chem.* 2021; 296: 100416. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100416>.
16. Baker B. F., Lot S. S., Condon T. P. et al. 22-O-(2-Methoxy)ethyl-modified anti-intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) oligonucleotides selectively increase the ICAM-1 mRNA level and inhibit formation of the ICAM-1 translation initiation complex in human umbilical vein endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (18): 11994–2000. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.18.11994>.
17. Hua Y., Vickers T. A., Baker B. F. et al. Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. *PLoS Biol.* 2007; 5(4): e73. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050073>.
18. Minshull J., Hunt T. The use of single-stranded DNA and RNase H to promote quantitative 'hybrid arrest of translation' of mRNA/DNA hybrids in reticulocyte lysate cell-free translations. *Nucleic. Acids Res.* 1986; 14 (16): 6433–51. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/14.16.6433>.
19. Roberts T. C., Langer R., Wood M. J. A. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020; 19 (10): 673–94. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0075-7>.
20. Goodchild J., Kim B., Zamecnik P. C. The clearance and degradation of oligodeoxynucleotides following intravenous injection into rabbits. *Antisense Res. Dev.* 1991; 1 (2): 153–60. Available at: <https://doi.org/10.1089/ard.1991.1.153>.
21. Crooke S. T., Seth P. P., Vickers T. A., Liang X. H. The interaction of phosphorothioate-containing RNA targeted drugs with proteins is a critical determinant of the therapeutic effects of these agents. *J. Am. Chem. Soc.* 2020; 142 (35): 14754–71. Available at: <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04928>.
22. Tavori H., Christian D., Minnier J. et al. PCSK9 association with lipoprotein(a). *Circ. Res.* 2016; 119 (1): 29–35. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308811>.
23. Lim G. B. Dyslipidaemia: ANGPTL3: a therapeutic target for atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14 (7): 381. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.91>.
24. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J. Am. Col. Cardiol.* 2017; 69(6): 692–711. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>.
25. Raal F. J., Santos R. D., Blom D. J. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 375 (9719): 998–1006. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60284-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60284-X).
26. Geary R. S., Baker B. F., Crooke S. T. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (kynamro ((R)): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. *Clin. Pharmacokinet.* 2015; 54 (2): 133–46. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0224-4>.
27. Kastelein J. J., Wedel M. K., Baker B. F. et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation.* 2006; 114 (16): 1729–35. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606442>.
28. Laina A., Gatsiou A., Georgiopoulos G. et al. RNA therapeutics in cardiovascular precision medicine. *Front Physiol.* 2018; 9: 953. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00953>.
29. Thomas G. S., Cromwell W. C., Ali S. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (23): 2178–84. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.081>.
30. Swayze E. E., Siwkowski A. M., Wancewicz E. V. et al. Antisense oligonucleotides containing locked nucleic acid improve potency but cause significant hepatotoxicity in animals. *Nucleic. Acids Res.* 2007; 35 (2): 687–700. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkl1071>.
31. Visser M. E., Wagener G., Baker B. F. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (9): 1142–9. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs023>.
32. Duell P. B., Santos R. D., Kirwan B. A. et al. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2016; 10 (4): 1011–21. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.04.013>.
33. Fogacci F., Ferri N., Toth P. P. et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs.* 2019; 79 (7): 751–66. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01114-z>.
34. Ioanna Gouni-Berthold, Alexander V. J., Yang Q. et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2021; 9 (5): 264–75. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00046-2).
35. Crooke S. T., Witztum J. L., Bennett C. F., Baker B. F. RNA-targeted therapeutics. *Cell. Metab.* 2019; 29(2): 501. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.001>.
36. Witztum J. L., Gaudet D., Freedman S. D. et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (6): 531–42. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>.
37. Gaudet D., Digenio A., Alexander V. et al. The approach study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *Atherosclerosis.* 2017; 263: e10–e. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.059>.
38. Tremblay K., Brisson D., Gaudet D. Natural history and gene expression signature of platelet count in lipoprotein

- lipase deficiency. *Atherosclerosis*. 2017; 263: e100. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.325>.
39. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: first global approval. *Drugs*. 2019; 79 (12): 1349—54. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01168-z>.
40. Nusinersen (Spinraza) for spinal muscular atrophy. *Med. Lett. Drugs. Ther.* 2017; 59 (1517): 50—2.
41. Golodirsen (Vyondys 53) for Duchenne muscular dystrophy. *Med. Lett. Drugs. Ther.* 2020; 62 (1603): 119—20.
42. Keam S. J. Inotersen: first global approval. *Drugs*. 2018; 78 (13): 1371—6. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0968-5>.
43. Benson M. D. Inotersen treatment for ATTR amyloidosis. *Amyloid*. 2019; 26 (Sup1.): 27—8. Available at: <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1582497>.
44. Elbashir S. M., Harborth J., Lendeckel W. et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001; 411 (6836): 494—8. Available at: <https://doi.org/10.1038/35078107>.
45. Valencia-Sanchez M. A., Liu J., Hannon G. J., Parker R. Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. *Genes Dev.* 2006; 20 (5): 515—24. Available at: <https://doi.org/10.1101/gad.1399806>.
46. Lam J. K., Chow M. Y., Zhang Y., Leung S. W. siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing. *Mol. Ther Nucleic Acids*. 2015; 4: e252. Available at: <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>.
47. Huntzinger E., Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat. Rev. Genet.* 2011; 12 (2): 99—110. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrg2936>.
48. Zhang H., Kolb F. A., Jaskiewicz L. et al. Single processing center models for human Dicer and bacterial RNase III. *Cell*. 2004; 118 (1): 57—68. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.06.017>.
49. Bernstein E., Caudy A. A., Hammond S. M., Hannon G. J. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*. 2001; 409 (6818): 363—6. Available at: <https://doi.org/10.1038/35053110>.
50. Scherer L. J., Rossi J. J. Approaches for the sequence-specific knockdown of mRNA. *Nat. Biotechnol.* 2003; 21 (12): 1457—65. Available at: <https://doi.org/10.1038/nbt915>.
51. Meister G., Landthaler M., Patkaniowska A. et al. Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Mol Cell*. 2004; 15 (2): 185—97. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.07.007>.
52. Lamb Y. N. Inclisiran: first approval. *Drugs*. 2021; 81 (3): 389—95. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>.
53. Administration USFDA. FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults. *FDA Archive*. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>.
54. Nair J. K., Willoughby J. L., Chan A. et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J. Am. Chem. Soc.* 2014; 136 (49): 16958—61. Available at: <https://doi.org/10.1021/ja505986a>.
55. Raal F. J., Kallend D., Ray K. K. et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (16): 1520—30. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.
56. Rupaimoole R., Slack F. J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017; 16 (3): 203—22. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246>.
57. Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2019; 20 (1): 5—20. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>.
58. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 402. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>.
59. Vasudevan S. Posttranscriptional upregulation by microRNAs. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2012; 3 (3): 311—30. Available at: <https://doi.org/10.1002/wrna.121>.
60. Winkle M., El-Daly S. M., Fabbri M., Calin G. A. Noncoding RNA therapeutics — challenges and potential solutions. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021; 20 (8): 629—51. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00219-z>.
61. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R. et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature*. 2005; 438 (7068): 685—9. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature04303>.
62. Orom U. A., Kauppinen S., Lund A. H. LNA-modified oligonucleotides mediate specific inhibition of microRNA function. *Gene*. 2006; 372: 137—41. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.12.031>.
63. Li Z., Rana T. M. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2014; 13(8): 622—38. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd4359>.
64. Bader A. G., Brown D., Stoudemire J., Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer. *Gene Ther.* 2011; 18 (12): 1121—6. Available at: <https://doi.org/10.1038/gt.2011.79>.
65. Zhou L. Y., Qin Z., Zhu Y. H. et al. Current RNA-based therapeutics in clinical trials. *Curr. Gene Ther.* 2019; 19 (3): 172—96. Available at: <https://doi.org/10.2174/1566523219666190719100526>.
66. Zhou J., Bobbin M. L., Burnett J. C., Rossi J. J. Current progress of RNA aptamer-based therapeutics. *Front Genet.* 2012; 3: 234. Available at: <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00234>.
67. Talap J., Zhao J., Shen M. et al. Recent advances in therapeutic nucleic acids and their analytical methods. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2021; 206: 114368. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114368>.
68. Keefe A. D., Pai S., Ellington A. Aptamers as therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; 9 (7): 537—50. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd3141>.
69. Viores S. A. Pegaptanib in the treatment of wet, age-related macular degeneration. *Int. J. Nanomedicine*. 2006; 1 (3): 263—8.
70. Odeh F., Nsairat H., Alshaer W. et al. Aptamers chemistry: chemical modifications and conjugation strategies. *Molecules*. 2019; 25 (1). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25010003>.
71. Kovacevic K. D., Greisenegger S., Langer A. et al. The aptamer BT200 blocks von Willebrand factor and platelet function in blood of stroke patients. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 3092. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82747-7>.
72. Zangi L., Lui K. O., von Gise A. et al. Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular

regeneration after myocardial infarction. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31 (10): 898—907. Available at: <https://doi.org/10.1038/nbt.2682>.

73. Zimmermann O., Homann J. M., Bangert A. et al. Successful use of mRNA-nucleofection for overexpression of interleukin-10 in murine monocytes/macrophages for anti-inflammatory therapy in a murine model of autoimmune myocarditis. *J. Am. Heart. Assoc.* 2012; 1 (6): e003293. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003293>.

74. Gan L. M., Lagerstrom-Fermer M., Carlsson L. G. et al.: Intradermal delivery of modified mRNA encoding VEGF-A in patients with type 2 diabetes. *Nat. Commun.*

2019. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08852-4>.

75. Anttila V., Saraste A., Knuuti J. et al. Synthetic mRNA Encoding VEGF-A in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Design of a Phase 2a Clinical Trial. *Mol. Ther — Methods Clin. Dev.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.030>.

76. Collen A., Bergenhem N., Carlsson L. et al. VEGFA in RNA for regenerative treatment of heart failure. *Nat. Rev. Drug Discovery.* 2022; 21: 79—80. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00355-6>.

Поступила 04.09.2023.

Принята к печати 24.11.2023.

Читайте в следующих номерах:

Лекции и обзоры

- ✓ Дыбов О. Г. и соавт. Современные подходы к коллпроктэктомии при осложненном язвенном колите
- ✓ Воронецкий А. Н. Эпидемиологические аспекты ожогов пищевода у детей, вызванные проглатыванием химических веществ

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Чубрик А. С. и соавт. Моделирование влияния структуры и уровня потребления алкоголя на показатель потерянных лет здоровой жизни.

Обмен опытом

- ✓ Рагузин А. А. и соавт. Сакральная нейромодуляция в лечении нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга: тестовая фаза
- ✓ Батян А. Н. и соавт. Модельное исследование эффективности доз излучения при изменении графика лучевого лечения в ВЕБ-приложении

Оригинальные исследования

- ✓ Попель Г. А. и соавт. Морфологическая оценка воспалительного ответа в организме крыс при имплантации сосудистых протезов

К 100-летию журнала «Здравоохранение»(из архива)

- ✓ Кроть М. Б. Проблемы подготовки сельских врачей
- ✓ Дихтяр С. Р. К вопросу о научном усовершенствовании участкового врача



Н. М. ШЕПЕТЬКО

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ ПРИ ОЦЕНКЕ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска, Минск, Беларусь

Цель исследования. Показать различия в интерпретации степени детской ожоговой травмы врачами на различных этапах оказания медицинской помощи для выработки оптимальной тактики и улучшения результатов диагностики и лечения.

Материал и методы. В материал исследования вошли сведения о глубоких термических ожогах у 207 детей, подвергнутых хирургическому лечению, на базе детского ожогового отделения УЗ ГК БСМП с 2018 по 2022 г. Проанализированы записи в медицинской документации на этапах: скорой медицинской, амбулаторной, стационарной и специализированной комбустиологической медицинской помощи.

Результаты. В большинстве предоставленных направительных диагнозов отмечается недооценка глубины ожоговой раны и отсутствует указание на конкретную причину получения ожога. При оказании специализированной медицинской помощи при осмотре врачом-комбустиологом в диагнозе для всех поступивших детей была указана конкретная причина получения ожога, при этом на правильную трактовку глубины ожоговой раны пришлось более 80 % случаев.

Заключение. При визуальном клиническом осмотре интерпретация ожоговых ран на разных этапах оказания медицинской помощи представляет значительные трудности. Результат лечения и тяжесть последствий у детей с термическими ожогами зависит от сроков начала специализированного стационарного лечения, что вызывает необходимость максимально ранней госпитализации детей с ожогами в специализированное учреждение для оказания квалифицированной медицинской помощи врачами-комбустиологами.

Ключевые слова: ожог, дети, степень ожога, глубокие ожоги, травмирующий агент, диагноз, формулировка диагноза, госпитализация, кожная пластика, лечение.

Objective. To determine the differences in the assessment of the severity of a children's burn injury on the different stages of medical care.

Materias and methods. The material of investigation presented by data about deep thermal burns in 207 children underwent surgical treatment in children's burn department of the City Clinical Emergency Hospital from 2018 to 2022. Information in medical cards have been analyzed at the stages beginning from emergency medical care and follow up outpatient, inpatient and specialized combuстиological medical care.

Results. Predominantly numbers of referral diagnoses were an underestimation of the depth of the burn injury and without indication of the specific cause of the burn injury. When specialized medical care was provided by a combuстиologist the specific causes of the burn were indicated for all admitted children in the diagnosis. At the same time, more than 80 % of cases accounted for the correct interpretation of the depth of the burn injury.

Conclusion. Visually, during clinical examination, an adequate interpretation of burn wounds at different stages of medical care is very difficult. The result of treatment and the severity of the consequences in children with thermal burns depends on the start date of specialized inpatient treatment. This situation necessitates the earliest possible hospitalization of children with burns in a specialized department for the provision of qualified medical care by specialists-combuстиologists.

Key words: burn, children, degree of burn injury, traumatic agent, diagnosis formulation, skin grafting, treatment.

HEALTHCARE. 2024; 1: 44—51.

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN THE ASSESSMENT OF CHILDREN'S BURN INJURY ON THE DIFFERENT STAGES OF MEDICAL CARE

N. M. Shapetska

Детская ожоговая травма является тяжелым повреждением как физического, так и психоэмоционального состояния ребенка. Неадекватная оценка серьезности ожога родителями и медицинским персоналом на этапах скорой медицинской, амбулаторной и стационарной помощи вне специализированного медицинского уч-

реждения сказывается на задержке в оказании комбустиологической помощи. Эта ситуация влечет за собой замедление сроков заживления ожоговой поверхности, увеличение времени подготовки раны к хирургическому лечению, что оказывает влияние на косметические и функциональные отдаленные результаты. Согласно

данным литературы, в последние десятилетия при лечении «пограничных» ожогов получила распространение активная хирургическая тактика (ранняя некрэктомия, а при необходимости — первичная или отсроченная кожная пластика), однако остается спорным вопрос о ее необходимости для всех детей с такой характеристикой глубины ожоговой раны [1].

Цель исследования — показать различия в интерпретации степени детской ожоговой травмы врачами на различных этапах оказания медицинской помощи для выработки оптимальной тактики и улучшения результатов диагностики и лечения.

Материал и методы

В материал для исследования вошли сведения о детях с глубокими термическими ожогами (207 пациентов), проходивших лечение на базе ожогового отделения (детского) учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска (УЗ ГК БСМП) с января 2018 по декабрь 2022 г., которым проводили хирургическое лечение в различном объеме. В соответствии с имеющимися данными для определения глубины ожоговой раны были использованы две классификации: четырехстепенная классификация ожогов по глубине поражения: I степень — повреждение эпидермиса, II степень — отслойка эпидермиса с образованием пузырей, ША степень — некроз поверхностных слоев дермы без повреждения росткового слоя, ШБ степень — тотальное поражение кожи до подкожно-жировой клетчатки, IV степень — омертвление кожи на всю глубину и тканей, расположенных под ней; классификация ожогов по МКБ-10: 1 степень — эпидермальный ожог, 2 степень (дермальный), 3 степень — субдермальный ожог. Сопоставление классификаций ожоговых ран по глубине поражения представлено в табл. 1.

Рассмотрены записи в медицинской документации на этапах оказания скорой медицинской, амбулаторной и стационарной помощи вне специализированного медицинского учреждения. На госпитальном этапе оказания специализированной комбустиологической медицинской помощи проанализированы диагнозы при первичном осмотре врачом-комбустиологом и заключительные диагнозы при выписке па-

циента из стационара. Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA 7.0.

Результаты и обсуждение

С 2018 по 2022 г. в структуре госпитализаций по поводу глубоких ожогов в соответствии с полом преобладали мальчики: абсолютное количество госпитализируемых мальчиков составило 132 (63,8 %), девочек — 75 (36,2 %). Средний возраст детей на момент получения ожога — 5,32 ± 5,05 года (младшему — 2 мес, старшему — 17 лет).

Диагнозы в соответствии с травмирующим агентом при направлении в приемное отделение УЗ ГК БСМП представлены в табл. 2.

В большинстве направительных диагнозов формулировка была достаточно проста — термический ожог, которая встретилась почти в половине случаев (49,8 %) без указания конкретной причины получения ожога (см. табл. 1). Следующий по частоте направительный диагноз сформулирован в соответствии с очевидной причиной — термический ожог горячей

Таблица 1

Классификации ожоговых ран по глубине поражения

Четырехстепенная классификация	Классификация по МКБ-10
I степень	1 степень
II степень	(эпидермальный ожог)
IIIА степень	2 степень (дермальный ожог)
IIIБ степень	3 степень
IV степень	(субдермальный ожог)

Таблица 2

Формулировка диагнозов в соответствии с травмирующим агентом при направлении в приемное отделение УЗ ГК БСМП

Направительный диагноз	Абс. (%)
Без направления (самообращение)	8 (3,9)
Инфицированный термический ожог	2 (1,0)
Контактный термический ожог	4 (1,9)
Термический ожог	103 (49,8)
Термический ожог горячей жидкостью	66 (31,9)
Термический ожог пламенем	20 (9,7)
Электротермические ожоги	4 (1,8)
Всего	207

жидкостью, который встретился в направительном диагнозе у одной трети детей (31,9 %). Термический ожог пламенем был выставлен почти у 10 % направленных пациентов. Следует отметить, что даже диагноз «инфицированный термический ожог», сформулированный на этапе первичного осмотра вне специализированного учреждения, в нашем исследовании встретился в 1 % наблюдений, что косвенно свидетельствовало о позднем обращении за медицинской помощью и отсутствии адекватного лечения.

Проведен также анализ интерпретации степени ожога в диагнозе при направлении в приемное отделение УЗ ГК БСМП (табл. 3).

При анализе данных установлено, что в большинстве представленных направительных диагнозов отмечается недооценка глубины ожоговой раны. Несоответствия используемой практической классификации термических ожогов и классификации по МКБ-10, а также отсутствие согласования в применении единой классификации степени ожогов на разных этапах оказания медицинской помощи пациентам приводят к различиям в формулировке диагнозов, трудностям в их интерпретации и как следствие неточным конечным статистическим данным. В направительном диагнозе у 79 (38,2 %) пациентов степень термического ожога не установлена вообще. Несмотря на то что 8 (3,9 %) па-

циентов обратились самостоятельно без сопроводительной документации, у 71 (33 %) пациента указание степени ожоговой раны в диагнозе отсутствовало.

При анализе медицинской документации 207 пациентов с глубокими ожогами диагноз, указывающий на поверхностный ожог, соответствовал следующим записям направительного диагноза: I—II степень — у 24 (11,6 %) пациентов, I—II—IIIА степень — у 13 (6,3 %) детей, II степень — у 21 (10,1 %), II—IIIА степень — у 6 (2,9 %) пациентов и IIIА — у 1 (0,5 %) пациента. Также встречались некорректные записи направительных диагнозов, такие как ожоги 1—2—3А степени, которые косвенно указывают на обозначение поверхностного ожога, но ввиду путаницы в схожих обозначениях четырехстепенной классификации термических ожогов (обозначения в виде римских цифр и разделение III степени на А и Б) и классификации по МКБ-10 (обозначения только в виде арабских цифр), сформулированы не верно. Суммируя полученные данные, установлено, что в направительном диагнозе глубокий ожог трактовался как поверхностный у 65 (31,4 %) пациентов. Степень глубокого ожога была указана в виде следующих записей в направительном диагнозе: I—II—III степень у 31 (15,0 %) пациентов, I—II—III—IV степень у 2 (1,0 %), II—III степень у 25 (12,1 %) пациентов, III степень у 4 (1,9 %) детей и IIIБ у 1 (0,5 %) пациентов. Из представленных данных видно, что степень глубокого ожога указана в направительном диагнозе у 63 (30,4 %) пациентов. Степень глубокого ожога в направительном диагнозе, которая была указана правильно, соответствовала в большинстве случаев пациентам, переведенным из других стационаров, с длительно незаживающими ранами при амбулаторном лечении, а также во время предварительной консультации врача-комбустиолога. Таким образом, из представленных результатов видно, что степень глубокого ожога не была указана в 69,6 % случаев, включая ошибочную интерпретацию глубокого ожога как поверхностного и полное отсутствие указания степени ожога в направительном диагнозе.

При госпитализации в ожоговое отделение (детское) УЗ ГК БСМП формулировал диагноз врач-комбустиолог с указанием травмирующего агента (табл. 4).

Следует отметить, что при оказании специализированной медицинской помощи при

Таблица 3

Степень ожога в направительном диагнозе при направлении в приемное отделение УЗ ГК БСМП

Степень ожога в направительном диагнозе	Абс. (%)
I—II	24 (11,6)
I—II—III	31 (15,0)
I—II—III—IV	2 (1,0)
I—II—IIIА	13 (6,3)
II	21 (10,1)
II—III	25 (12,1)
II—IIIА	6 (2,9)
III	4 (1,9)
IIIА	1 (0,5)
IIIБ	1 (0,5)
Степень не установлена	79 (38,2)
Всего	207

Таблица 4

Формулировка диагноза в соответствии с травмирующим агентом при госпитализации в ожоговое отделение (детское) УЗ ГК БСМП

Диагноз при поступлении	Абс. (%)
Контактный термический ожог	23 (11,1)
Термический ожог горячей жидкостью	140 (67,7)
Термический ожог пламенем	37 (17,9)
Электротермические ожоги	7 (3,4)

первичном осмотре врачом-комбустиологом отмечались корректировки в формулировке направительного диагноза. При этом в диагнозе для всех поступивших детей была указана конкретная причина получения ожога (рис. 1). У 140 (67,7 %) детей глубокие термические ожоги были получены в результате воздействия горячей жидкости, повреждения кожи пламенем — 37 (17,9 %) случаев, контактные и электротермические ожоги — 23 (11,1 %) и 7 (3,4 %) случаев соответственно.

Данные по степени ожога, которая была выставлена при поступлении в ожоговое отделение (детское) УЗ ГК БСМП, представлены в табл. 5.

Диагноз, указывающий на поверхностный ожог при первичном осмотре врачом-комбустиоло-



Рис. 1. Девочка 9 мес, получила ожог в результате контакта правой верхней конечности с горячим утюгом. 3-и сутки от момента получения травмы — ожоговая рана в области правой верхней конечности с четкими границами от горячей поверхности от утюга и отверстиями для отпаривания, дно раны бледно-розовое с тонким слоем фибрина. Площадь поверхности ожога составляет 2 % и глубина II—IIIА степени

логом, соответствовал следующим формулировкам: I—II степень у 4 (1,9 %) пациентов, I—II—IIIА степень у 34 (16,4 %) и II—IIIА степень у 3 (1,4 %) детей (табл. 4). Глубоким ожогам соответствовали следующие диагнозы: I—II—III степень у 111 (53,6 %) пациентов, I—II—III—IV степень — у 11 (5,3 %), II—III степень 28 (13,5 %), II—III—IV степень у 3 (1,4 %) пациентов, III степень у 8 (3,9 %) детей, IIIБ степень у 4 (1,9 %), IIIБ—IV степень у 1 (0,5 %) ребенка. Проведя анализ полученных данных, установлено, что глубокий ожог, который впоследствии лечили хирургически, трактовался как поверхностный при первичном осмотре комбустиологом уже у 41 (19,7 %) пациента, тогда как на правильную трактовку глубины ожоговой раны пришлось 166 (80,3 %) случаев.

Тем не менее у 19,7 % детей с глубокими термическими ожогами при первичном осмотре врачом-комбустиологом в диагнозе была указана степень, относящаяся к поверхностным ожогам, в связи со сложностями визуального распознавания глубины ожогов именно в ранние сроки, и являющаяся в значительной степени субъективной и зависимой от клинического опыта врача [2].

Следует отметить, что специалисты-комбустиологи для определения глубины ожоговой раны при выписке пациента из стационара использовали четырехстепенную классификацию ожогов, суммарные данные представлены в табл. 6.

Таблица 5

Степень ожога при поступлении в ожоговое отделение (детское) УЗ ГК БСМП

Степень ожога при поступлении в специализированное отделение	Абс. (%)
I—II	4 (1,9)
I—II—III	111 (53,6)
I—II—III—IV	11 (5,3)
I—II—IIIА	34 (16,4)
II—III	28 (13,5)
II—III—IV	3 (1,4)
II—IIIА	3 (1,4)
III	8 (3,9)
IIIБ	4 (1,9)
IIIБ—IV	1 (0,5)

Таблица 6
Степень ожога в заключительном диагнозе при выписке пациента из ожогового отделения (детского) УЗ ГК БСМП

Степень ожога в заключительном диагнозе	Абс. (%)
I—II—III	148 (71,5)
I—II—III—IV	16 (7,7)
II—III	23 (11,1)
II—III—IV	2 (1,0)
III	6 (2,9)
IIIБ	11 (5,3)
IIIБ—IV	1 (0,5)

Немаловажным остается факт преимущественной локализации глубоких ожогов у детей в области туловища (17,78 %), правой верхней конечности (16,24 %), что косвенно подтверждает наиболее часто встречающийся механизм получения ожога в виде опрокидывания ребенком емкости с горячей жидкостью с горизонтальной поверхности выше его роста [3] (рис. 2).

При первичном осмотре для объяснения сложности установления степени ожога в качестве клинического примера приведены иллюстрации, отражающие гетерогенность ожоговой поверхности по глубине (рис. 3—6).

Показано, что полученная детская травма в виде ожога представляет собой повреждение



Рис. 2. Распределение локализации глубоких ожогов у детей

кожных покровов различной площади и глубины. При визуальном клиническом осмотре интерпретация ожоговых ран на разных этапах оказания медицинской помощи представляет значительные трудности в связи со сложностями распознавания глубины ожога и частым отсутствием явных клинических признаков глубокого ожога при первичном осмотре в момент получения ожога. Установлено, что по мере приближения к стационарному лечению в специализированном



Рис. 3. Мальчик, 1 год, получил ожог в результате того, что опрокинул на себя емкость с горячей жидкостью (кружку с кипятком). Диагноз: «Термический ожог горячей жидкостью головы, шеи, туловища, правой верхней конечности S=18 %/I—II—IIIАБ степени». 2-е сутки от момента получения ожоговой травмы — дно ран бледно-розовое с налетами фибрина, к центру поражения в области правого предплечья, плеча, надплечья, передней и задней поверхности туловища на площади до 9 %, сосочковый слой дермы бледный и багровый с отсутствием капиллярного пульса — раны III степени



Рис. 4. Состояние на 4-е сутки от момента получения ожоговой травмы в области правого предплечья, плеча, надплечья, передней и задней поверхности туловища на площади до 9 % поверхности тела, ожоговые раны с участками формирования влажного некротического струпа, по периферии поражения дно ран бледно-розовое с налетами фибрина, капиллярный пульс резко ослаблен

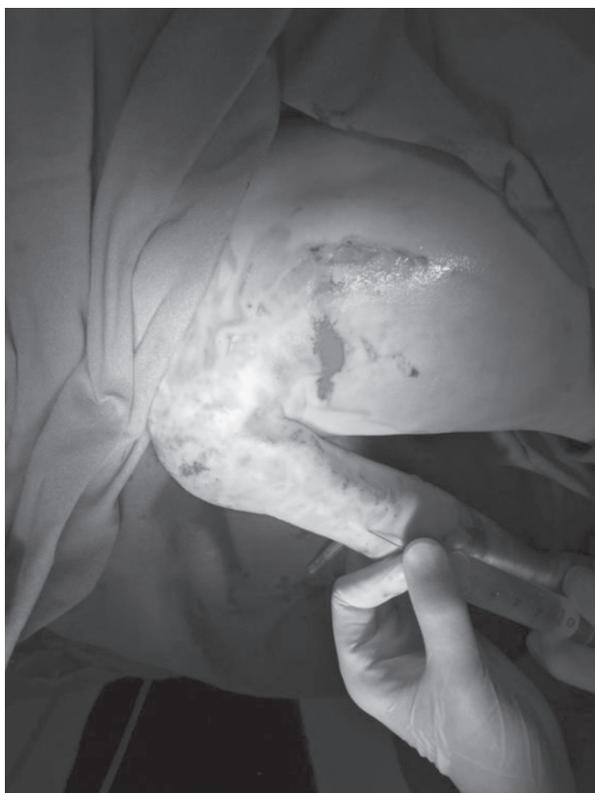


Рис. 5. На 7-е сутки от момента получения ожоговой травмы по передней и задней поверхности туловища, в области правой верхней конечности сохраняются ожоговые раны II и III степени с краевой эпителизацией, по центру ран на площади до 5 % сформировавшийся фиксированный влажный некротический струп. Острым путем (ножом Сильвера, ножницами, скальпелем) произведено иссечение участков сформировавшегося некротического струпа на площади до 5 % в пределах травмы в области грудной клетки справа, правого надплечья на площади до 2 % выполнена кожная пластика расщепленным лоскутом

учреждении процент ошибок в диагностике глубины ожоговой раны снизился с 70 % в направлении диагноза до 19,7 % случаев при первичном осмотре врачом-комбустиологом.



Рис. 6. 30-е сутки от момента получения ожоговой травмы: полное приживление трансплантатов после свободной пластики расщепленным перфорированным кожным лоскутом (аутодермопластики) ожоговых ран

В процессе лечения, когда четко становятся видны границы поверхностного и глубокого ожога, диагноз уточняется и консервативные методы лечения уже направлены не на заживление, а на подготовку раневой поверхности к хирургическому лечению — аутодермопластика ожоговых ран.

Если брать за основу практическую четырехстепенную классификацию глубины ожоговой раны, то в 31,4 % случаев глубокие ожоги в направлении диагноза трактуются как поверхностные. Но если учитывать то, что нет единой классификации ожогов по глубине, то в некоторых направительных диагнозах указывалась классификация по МКБ-10, которая имеет некоторые схожие обозначения. Несмотря на кажущуюся одинаковость двух классификаций, в них имеются некоторые различия, которые, на наш взгляд, не позволяют адекватно разграничить ожоги на поверхностные и глубокие при использовании классификации по МКБ-10 и как следствие выработать адекватную лечебную тактику.

Анализ данных литературы показывает, что принципы диагностики, лечения и реабилитации пострадавших от ожогов детей имеют большое значение для результатов лечения и заслуживают серьезного исследования. Результат лечения и тяжесть функциональных и косметических последствий у детей с термическими ожогами в значительной мере зависит от сроков начала специализированного стационарного лечения [4]. Следовательно, в зависимости от места проживания не все дети, получившие ожоги, оказываются в равных условиях. Жители районов в первые сутки от момента получения травмы часто лишены специализированной медицинской помощи, что приводит к увеличению продолжительности лечения, сроков пребывания в специализированном стационаре и ухудшению отдаленных последствий ожоговой травмы. Перевод детей с обширной термической травмой и глубоким поражением кожных покровов в специализированное учреждение необходимо осуществлять после проведения адекватной противошоковой терапии, относительной стабилизации общего состояния и с необходимым медицинским обеспечением во время транспортировки [5]. Эти обстоятельства вызывают необходимость максимально ранней госпитализации и концентрации детей

с ожогами в специализированном учреждении для оказания квалифицированной медицинской помощи врачами-комбустиологами, которые имеют наибольший опыт лечения детей с такой чрезвычайно сложной патологией как ожоговая травма.

Выводы

1. Результат лечения и тяжесть последствий у детей с термическими ожогами в значительной мере зависит от сроков начала специализированного стационарного лечения.

2. В связи с отсутствием единой классификации ожогов по глубине к направительным диагнозам применяли две классификации (четырёхстепенная классификация ожогов и классификация по МКБ-10), которые имеют некоторые схожие обозначения, при этом не указывается какая классификация использовалась.

3. Интерпретация глубины ожоговых ран на разных этапах оказания медицинской помощи представляет значительные трудности и по мере приближения к стационарному лечению в узкоспециализированном учреждении процент ошибок в диагностике глубины ожоговой раны снизился почти с 70 % в направительном диагнозе до 19,7 % случаев при первичном осмотре врачом-комбустиологом.

За предоставленную информацию и помощь в написании статьи автор благодарит коллектив детского ожогового отделения УЗ ГК БСМП г. Минска, заведующего детским ожоговым отделением И. Н. Зеленко.

Контактная информация:

Шепетько Наталья Михайловна — врач-детский хирург.
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска.
Ул. Кижеватова, 58, 220024, г. Минск.
Сл. тел. +375 29 558-72-68.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Афоничев К. А., Филиппова О. В., Цветаев Е. В. Оптимизация результатов и сроков лечения глубоких дермальных ожогов у детей. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2014; 2 (2): 9—11.
- Клеменова И. А., Стручков А. А. Использование дерматоскопии в оценке ожогов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 14 (6): 116—19.
- Patel D. D., Rosenberg L., Rosenberg M. et al. The epidemiology of burns in young children from Mexico treated at a U.S. hospital. *Burns*. 2016; 42 (8): 1825—30. doi: 10.1016/j.burns.2016.06.008.

4. Коваленко О. Н., Жернов А. А., Козинец Г. П., Соchienkova Л. С. Особенности хирургического лечения детей с термической травмой. В кн.: Проблемы термической травмы у детей и подростков: Материалы Межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию Ожогового центра 9-й детской гор. клин. больницы. Екатеринбург; 2003: 94—5.

5. Глуткин А. В., Ковальчук В. И., Ломонос Я. А. Современные методы лечения термических ожогов кожи у детей: от поступления до реабилитации. В кн.: Педиатрия: вчера, сегодня, завтра: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию педиатр. фак., Минск, 24—25 окт. 2019 г. Минск; 2019: 57—9.

REFERENCES

1. Afonichev K. A., Filippova O. V., Tsvetaev E. V. Optimization of results and treatment timing of deep dermal burns in children. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2014; 2 (2): 9—11. [(in Russian)]

2. Klemenova I. A., Struchkov A. A. Using dermatoscopy to assess burns. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2015; 14 (6): 116—19. [(in Russian)]

3. Patel D. D., Rosenberg L., Rosenberg M. et al. The epidemiology of burns in young children from Mexico treated at a U. S. hospital. *Burns*. 2016; 42 (8): 1825—30. doi: 10.1016/j.burns.2016.06.008.

4. Kovalenko O. N., Zhernov A. A., Kozinets G. P., Sochienkova L. S. Peculiarities of surgical treatment of children with thermal trauma. In: *Problems of thermal injury in children and adolescents: Materials of the Interregion. sci. and pract. conf. dedicated to the 10th anniversary of the Burn Center of the 9th Children's City Clinical Hospital. Ekaterinburg; 2003: 94—5. [(in Russian)]*

5. Glutkin A. V., Kovalchuk V. I., Lomonos Ya. A. Modern methods of treatment of thermal skin burns in children: from admission to rehabilitation. In: *Pediatrics: yesterday, today, tomorrow: Materials of scie. and pract. conf., dedicated 55th anniversary of the pediatr. fak., Minsk, 24—25 Oct. 2019. Minsk; 2019: 57—9. [(in Russian)]*

Поступила 17.10.2023.

Принята к печати 24.11.2023.



С. А. ЕСЬКОВ, С. А. КРАСНЫЙ, В. Т. МАЛЬКЕВИЧ, Я. А. САВИЧ

ТРЕХМЕРНОЕ КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЛЕГКОГО

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Демонстрация эффективности трехмерного (3D) моделирования в предоперационном планировании, контроле качества и мониторинге состояния оперированных структур после сложной трахеобронхоангиопластики по поводу рака легкого центральной локализации.

Материал и методы. Пациенту 67 лет выполнена сложная органосохраняющая реконструктивная операция на легком. Планирование операции осуществлено на 3D-модели, которая была построена с помощью программного продукта 3D Slicer на основании КТ-грамм органов грудной полости. Контроль качества выполнения операции производился интраоперационно путем сравнения удаленного препарата с его моделью. Мониторинг состояния оперированных структур осуществлялся путем анализа 3D-моделей, построенных на основании послеоперационных исследований.

Результаты. Операция проведена строго в соответствии с планом. Послеоперационный период протекал без осложнений. Период наблюдения составил 18 мес. Признаков прогрессирования заболевания не выявлено, артериальный и бронхиальный анастомозы проходимы. Отмечено увеличение оперированного легкого.

Заключение. 3D-моделирование является эффективным средством предоперационного планирования, контроля качества и мониторинга состояния оперированных структур после сложных трахеобронхоангиопластических операций по поводу рака легкого центральной локализации.

Ключевые слова: рак легкого, 3D-моделирование, хирургия, органосохраняющие операции, реконструктивные операции.

Objective. The main aim of the report is to demonstrate the effectiveness of three-dimensional (3D) modeling in preoperative planning, quality control and monitoring of the operated structures condition after a complex tracheobronchoangioplasty for centrally located lung cancer.

Materials and methods. A 67-year-old patient undergone a complex parenchyma-sparing reconstructive surgery on the lung. Operation planning was carried out on the 3D models, which had been built with the help of 3D Slicer software product based on chest CT scans. Quality control of the operation was implemented intraoperatively by comparing the removed specimen with its model. Monitoring of the operated structures was conducted by analyzing 3D models constructed on the basis of postoperative studies.

Results. The operation was performed strictly in accordance with the plan. The postoperative course was uneventful. The observation period constituted 18 months. Signs of the disease progression were not detected; arterial and bronchial anastomoses are permeable. An increase in the operated lung was noted.

Conclusion. 3D modeling is an effective tool in terms of preoperative planning, quality control and monitoring of the operated structures after complex tracheobronchoangioplasty for centrally located lung cancer.

Key words: 3D reconstruction, lung, digital anatomy, centrally located lung cancer, parenchyma-sparing surgery, reconstructive surgery.

HEALTHCARE. 2024; 1: 52—59.

THREE-DIMENSIONAL COMPUTER MODELING IN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF LOCALLY ADVANCED LUNG CANCER.

S. A. Yeskov, S. A. Krasny, V. T. Malkevich, Y. A. Savich

По данным GLOBOCAN, рак легкого занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [1]. По данным Белорусского канцер-регистра, рак легкого по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний находится на 2-м месте у мужчин (15,2 %) и вносит наибольший вклад в структуру их смертности — 25,4 % (16,8 % для всего населения). Методом выбора лечения пациентов с НМРЛ I—IIIА ста-

дий является хирургический [2]. При локализации опухоли в пределах доли легкого выполняется лобэктомия. При распространении опухоли легкого за пределы доли выполняется билобэктомия или пневмонэктомия. Пневмонэктомия признана золотым стандартом объема операции при центральном раке легкого [3]. Однако данный объем операции сопровождается высоким риском послеоперационных осложнений и летального исхода. Даже при тщательном отборе

пациентов 30-дневная послеоперационная летальность достигает 16—20 % [4]. 5-летняя общая выживаемость пациентов после пневмонэктомии составляет 32 % [5]. Основным трендом в торакальной онкохирургии последнего десятилетия стало широкое внедрение органосохраняющих реконструктивных оперативных вмешательств на легких как альтернативы пневмонэктомии [6]. В настоящее время точка зрения о целесообразности и предпочтительности органосохраняющего подхода даже у пациентов с сохранной функцией внешнего дыхания является доминирующей [7, 8]. При планировании такой операции необходимо учесть взаимное пространственное расположение опухоли, бронхов и легочных сосудов, а также точек их ветвления. Немаловажными являются объем и состояние сохраняемой паренхимы легкого.

Объективных критериев выполнимости органосохраняющего вмешательства на легком не существует, выбор объема операции субъективен и зависит от решения хирурга.

В настоящее время в нашем Центре при планировании хирургического лечения по поводу злокачественных новообразований центральной локализации рутинно выполняется трехмерное компьютерное моделирование с целью оценки целесообразности и выполнимости органосохраняющего реконструктивного бронхо-и/или ангиопластического оперативного вмешательства, выбора оптимального способа реконструкции, расположения линий резекции структур, прогнозирования рисков неблагоприятного течения, оценки качества и мониторинга состояния оперированных структур. В период с января 2021 г. по август 2023 г. у 82 пациентов данной категории операции выполнены на основании 3D-моделирования.

С целью демонстрации возможностей трехмерного моделирования в решении различных задач, касающихся выполнения сложных реконструктивных оперативных вмешательств на легких, приводится клинический пример.

Материал и методы

Пациент Ф., 67 лет, курильщик со стажем более 30 лет. Диагноз при обращении — плоскоклеточный рак правого верхнедолевого бронха с распространением на промежуточный и правый главный бронхи, нижнюю треть трахеи с метастазами в субкаринальных и правых нижних паратрахеальных лимфоузлах cT4N2M0

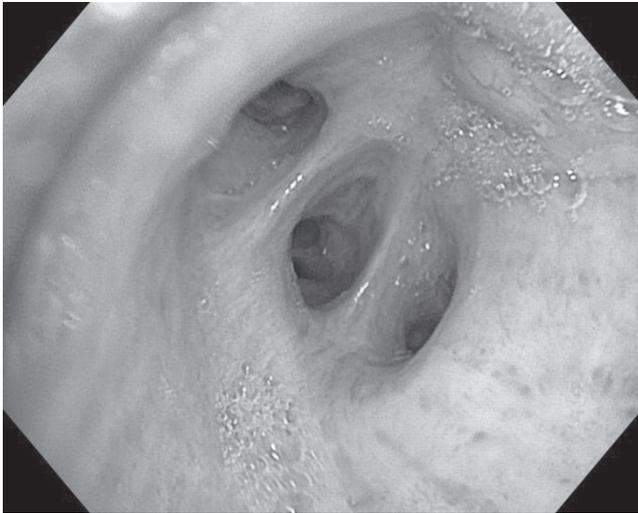
IIIB стадия. У пациента имелась выраженная сопутствующая патология: ИБС: стенокардия напряжения ФК 2. Постинфарктный (в 2005 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. Фиброз створок аортального клапана. Относительная недостаточность митрального клапана с регургитацией I степени, трикуспидального с регургитацией I степени. Атеросклероз аорты и венечных артерий, H2A (XCH NYHA ФК 2). Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (стенозы до 50 %). ЦВБ: стенозирующий атеросклероз брахеоцефальных артерий (стенозы до 45 %).

При фибробронхоскопии опухоль определяли в правом верхнедолевом бронхе. Она распространялась на главный бронх до нижней трети трахеи с верхней границей в 5 мм проксимальнее правого трахеобронхиального угла, дистальная граница опухоли располагалась в 7 мм от среднедолевого бронха. При морфологическом исследовании биоптата верифицирован неороговевающий плоскоклеточный рак, G2. С помощью трансbronхиальной пункционной биопсии субкаринальных лимфоузлов цитологически подтверждено их метастатическое поражение.

Эндоскопическая картина расположения опухоли в трахеобронхиальном дереве, а также способ кодирования расположения опухоли в трахеобронхиальном дереве с помощью логических и числовых переменных изображены на рис. 1. Данный способ позволяет не только кодировать границы опухоли относительно анатомических ориентиров, которыми являются устья бронхов, но и их взаимное расположение, что имеет немаловажное значение для выбора линии резекции бронхов.

По данным компьютерной томографии с ангиографией органов грудной полости и позитронно-эмиссионной томографии определялась опухоль правого верхнего долевого бронха (ВДБ) с переходом на главный бронх (ГБ) и нижнюю треть трахеи 30×31×40 мм, SUVmax до 15,5, опухоль тесно прилежала к правой легочной артерии, субкаринальные лимфоузлы увеличены до 18×24 мм с SUVmax 11,6. Правые паратрахеальные лимфоузлы верхние до 6 мм по короткой оси, SUVmax 2,2 и нижние 8×12 мм, SUVmax 5,4.

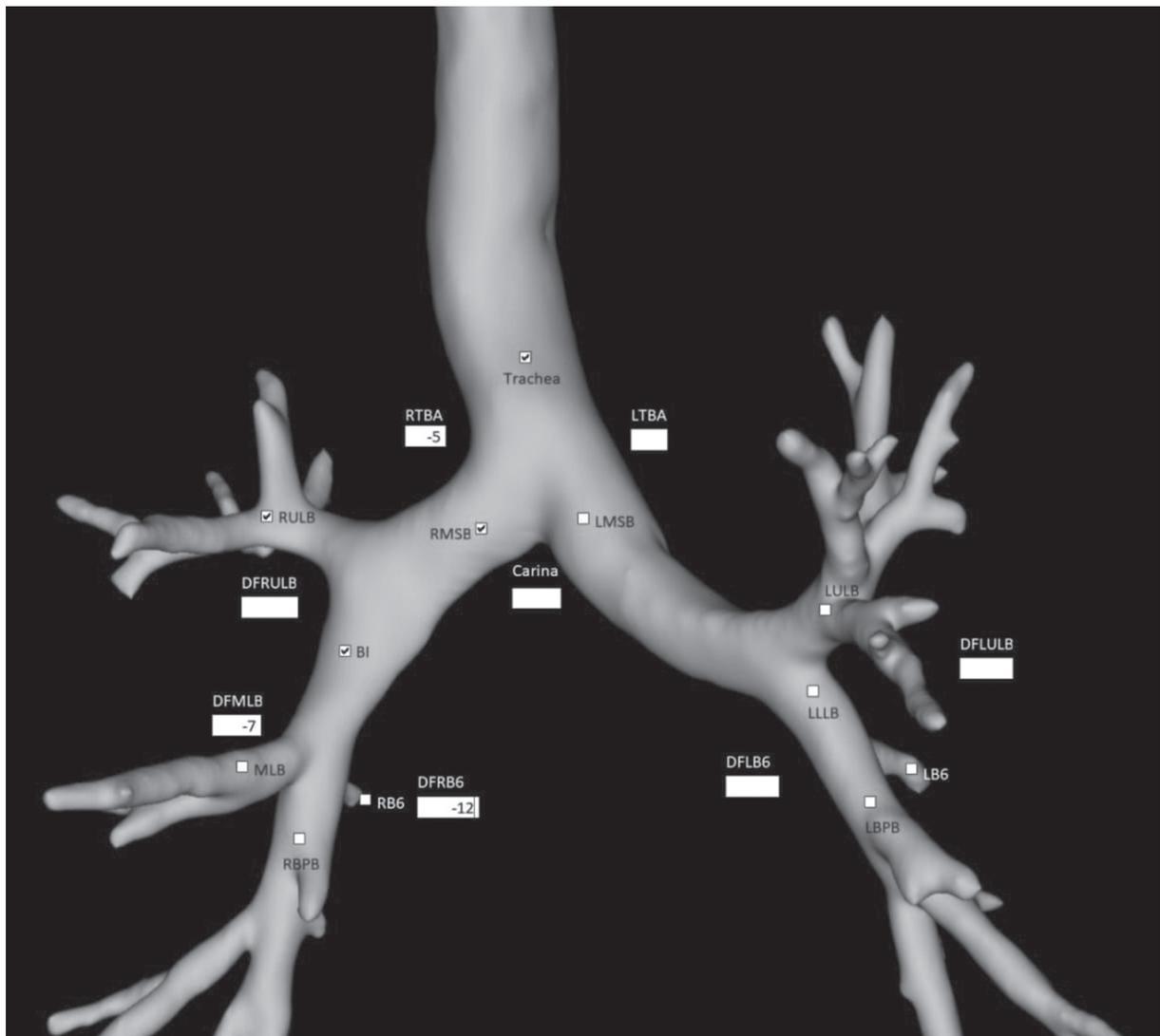
Принято решение о проведении двух курсов неoadъювантной полихимиотерапии по схеме: цисплатин+винарельбин, с последующей оценкой



А



Б



В

Рис. 1. Эндоскопическая картина расположения опухоли в трахеобронхиальном дереве: А — проксимальная граница опухоли в 5 см проксимальнее левого трахеобронхиального угла; Б — дистальная граница в 7 мм от устья среднедолевого бронха; В — преобразование данных эндоскопического исследования в цифровую форму. Устье среднедолевого бронха расположено в 5 мм от устья бронха шестого сегмента

эффекта и принятием решения о проведении хирургического лечения. В июне, августе 2021 г. проведено 2 курса неoadьювантной полихимиотерапии по указанной схеме. При контрольной позитронно-эмиссионной томографии отмечено уменьшение размеров опухоли до 31×27 мм, со снижением SUVmax до 12,2. Отмечено уменьшение размеров субкаринальных лимфоузлов до 10 мм. На данном этапе принято решение о целесообразности проведения хирургического лечения по поводу рака легкого.

При планировании оперативного вмешательства на легком констатирована необходимость этапной коррекции патологии сердца, что и было выполнено — на базе РНПЦ «Кардиология» проведено аортокоронарное шунтирование, удаление тромба аневризмы левого желудочка и ее пластика.

После завершения кардиохирургического этапа лечения пациенту проведено контрольное обследование. С помощью программного пакета 3D-Slicer версии 4.2 на основании КТ ангиографии произведено 3D-моделирование с построением моделей грудной клетки, бронхов, сосудов, паренхимы легких, лимфоузлов средостения, опухоли. При построении модели использовался авторский алгоритм, включающий последовательность операций преобразования двумерного изображения в трехмерное. Модель планирования операции с определением линии резекции структур — правой легочной артерии, нижней трети трахеи, нижнедолевого бронха отражена на рис. 2. Положение линий резекции определялось расстоянием не менее 12—15 мм от границ опухоли вдоль оси структуры.

Запланирована операция в объеме правосторонней верхней билобэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, при необходимости — циркулярной резекцией правой легочной артерии с последующей реимплантацией правого нижнедолевого бронха в медиальную стенку левого главного бронха. Разработка плана реконструкции бронхиального дерева отражена на рис. 3.

Диастаз между краями трахеи и левого главного бронха составил 22 мм, между правым нижнедолевым и планируемым местом его имплантации в медиальную стенку левого главного бронха — 45 мм. Планировали резецировать участок легочной артерии протяженностью не менее 40 мм. В качестве оперативного досту-

па избрана боковая торакотомия в пятом межреберье.

Построена 3D-модель препарата с определением длин участков, подлежащих резекции.

В декабре 2021 г. операция выполнена в запланированном объеме. Разделена косая междолевая щель, выполнена лимфодиссекция в корне нижней доли, лимфоузлы отправлены на срочное гистологическое исследование. Выделена артерия к нижней доле, нижнедолевой бронх. По данным срочного гистологического исследования лимфоузлы корня нижней доли не поражены, констатирована выполнимость органосохраняющей операции. Выполнена систематическая лимфодиссекция. Мобилизованы трахея, оба главных бронха, нижняя легочная вена. Имело место прилегание опухоли к легочной артерии без признаков инвазии. Перевязаны, прошиты и пересечены ветви легочной артерии к верхней и средней долям, верхняя легочная вена. Подготовлен стерильный контур наркозного аппарата для подключения к левому легкому через рану. Трахея пересечена в 5 кольцах от трахеобронхиального угла. Левый главный бронх пересечен у карины. Правый нижнедолевой бронх пересечен на уровне устья бронха 6-го сегмента. Препарат удален. Левый главный бронх интубирован трубкой 6 мм. Налажена искусственная вентиляция левого легкого через стерильный контур в ране (рис. 4).

Иссечены края отсечения, переданы на срочное морфологическое исследование, по результатам которого опухолевый рост в них отсутствовал.

Проведено сравнение удаленного препарата с его 3D-моделью. Констатировано полное соответствие модели полученному результату (рис. 5).

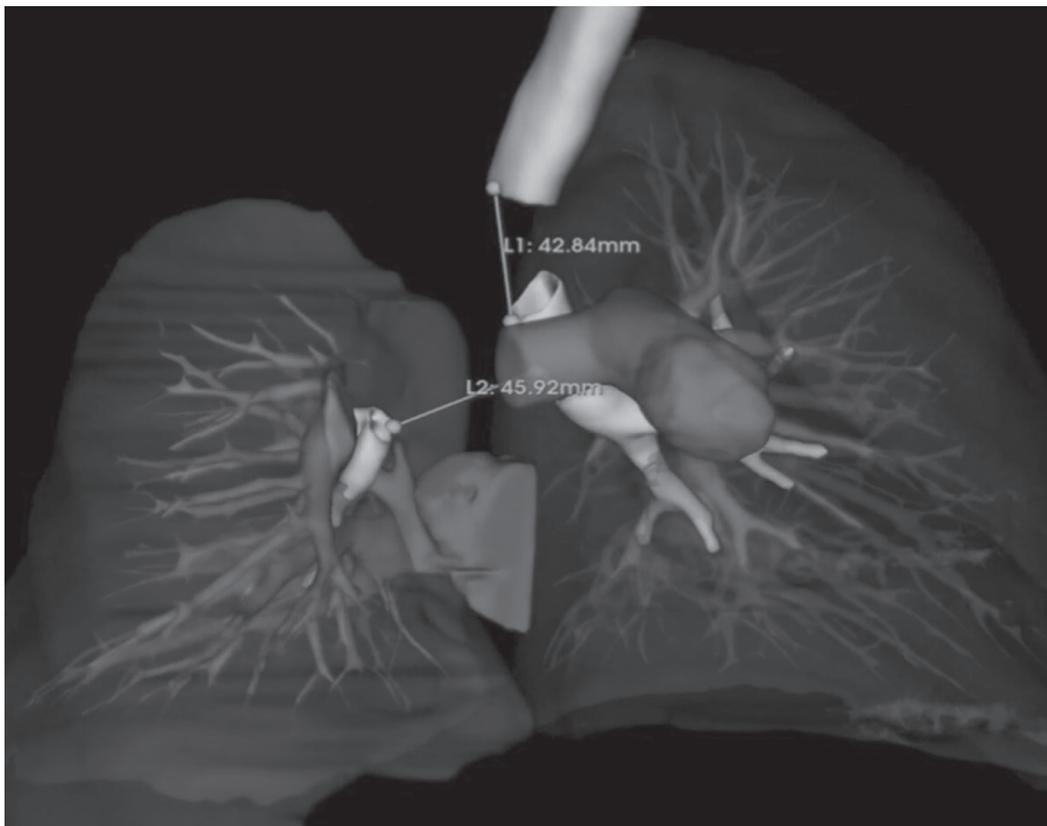
Сформирован трахеобронхиальный анастомоз (8-образные швы, полипропилен 3/0 N10). Контроль герметичности шва трахеобронхиального анастомоза (рис. 6).

Налажена высокочастотная искусственная вентиляция левого легкого через трахеальный катетер. Высечено окно в медиальной стенке левого главного бронха.

Сформировано соустье между правым нижнедолевым и левым главным бронхами. После реимплантации НДБ в левый ГБ возник избыток длины правой легочной артерии, она изогнулась дважды под острым углом (кинкинг



А



Б

Рис. 2. Линии резекции: А — нижняя треть трахеи, нижнедолевого бронха; Б — правая легочная артерия

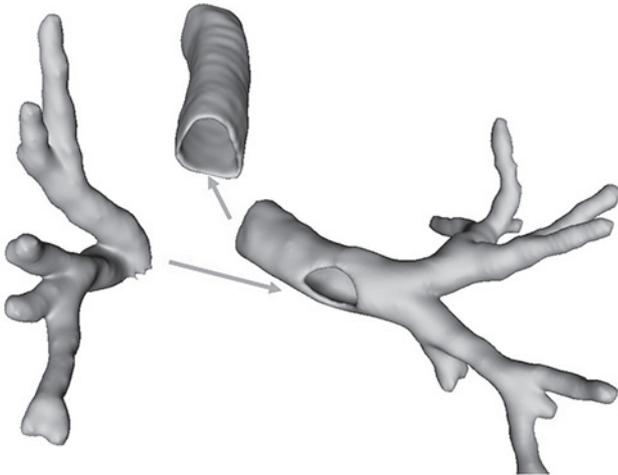


Рис. 3. План реконструкции бронхиального дерева

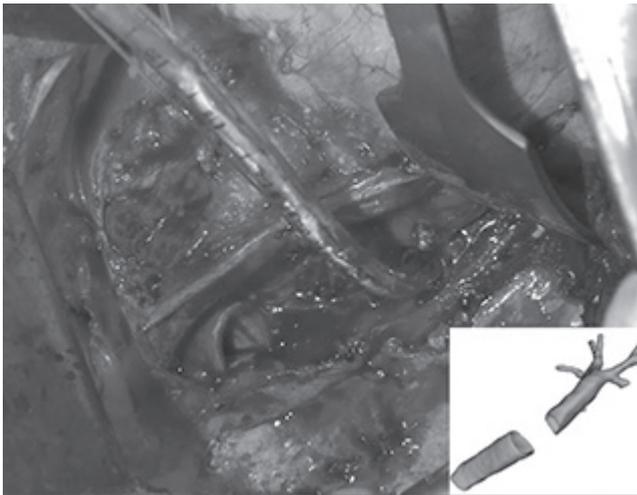


Рис. 4. Интубация левого главного бронха

легочной артерии). Проведена ее циркулярная резекция с формированием анастомоза (рис. 7).

Результаты и обсуждение

Послеоперационный период протекал без осложнений. При эндоскопическом исследовании в области трахеобронхиального анастомоза выявлены наложения фибрина.

По данным гистологического исследования препарата опухоль представлена плоскоклеточной карциномой GII с распространением на стенку трахеи и метастазом в лимфоузлах корня легкого (патоморфоз (ПТИ) 0—I стадии). В правом нижнем паратрахеальном лимфоузле выявлен очаг гиалиноза с фокусом некроза и перифокальной воспалительной реакцией (ПТИ IV стадии). Остальные присланные лимфоузлы и участок стенки легочной артерии без опухоли левого роста, pT4N2 GII R0.

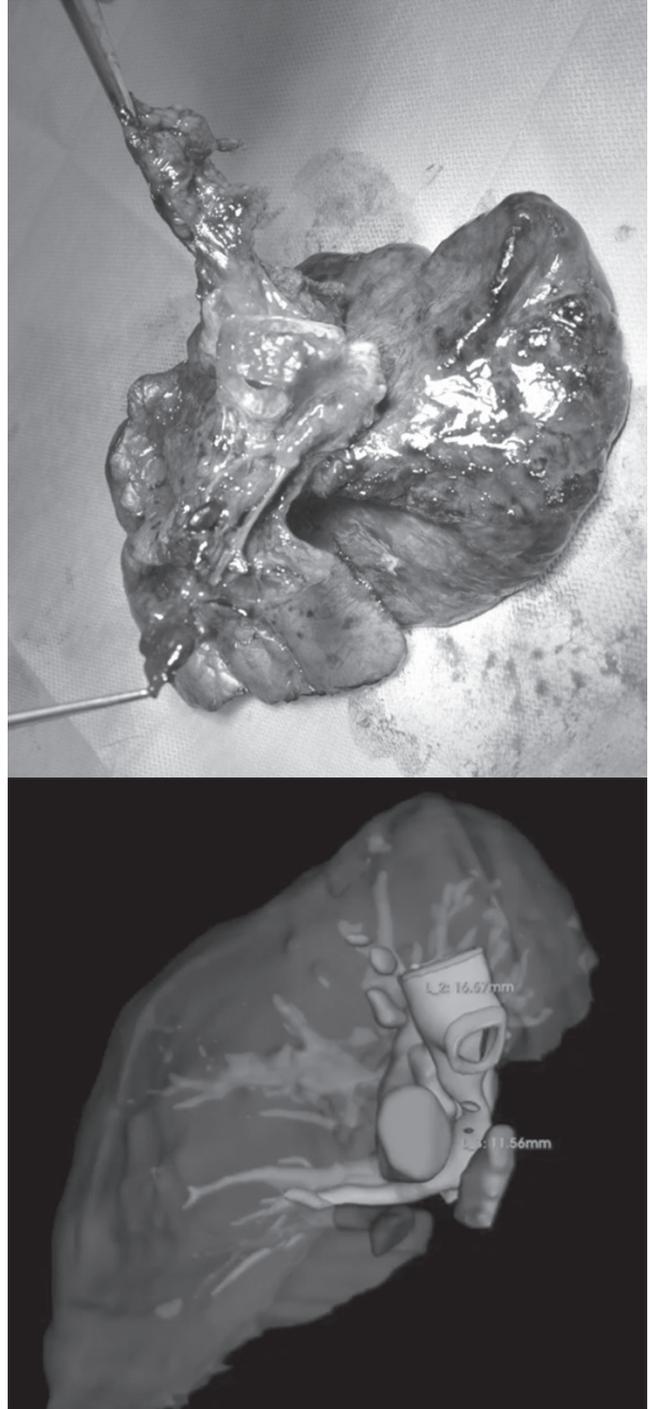


Рис. 5. Сравнение удаленного препарата с его 3D-моделью

Период наблюдения за пациентом составил 18 мес. Каждые 3—4 мес выполняли эхокардиографию, фибробронхоскопию и КТ-ангиографию.

По данным эхокардиографии патологии со стороны сердца выявлено не было, сократительная функция левого желудочка не нарушена.

По данным фибробронхоскопии патологических образований в просвете трахеобронхиального дерева не выявлено, анастомозы проходимы.



Рис. 6. Формирование трахеобронхиального анастомоза

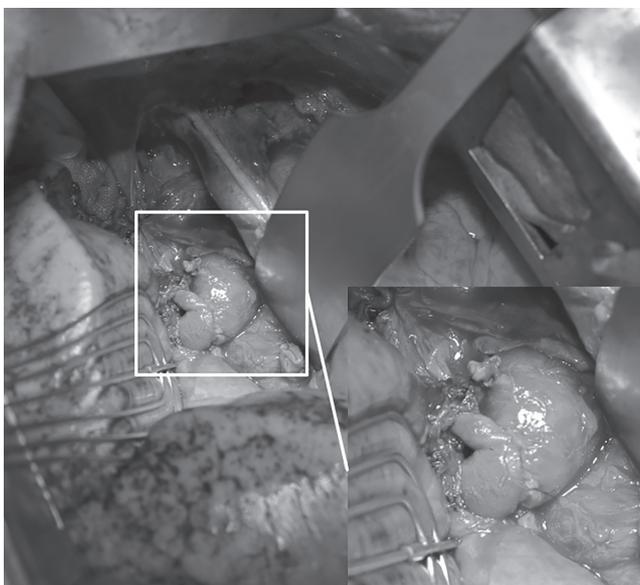


Рис. 7. Циркулярная резекция легочной артерии с формированием анастомоза

На основании двухмерных изображений КТ-ангиографии строились модели структур грудной полости. Виртуальная модель трахеобронхиального дерева оставалась неизменной, просветы анастомозов бронхов и легочной артерии достаточные, в динамике не изменялись. Отмечено постепенное увеличение объема паренхимы правого легкого с 1665 до 2330 мл уже за первые 12 мес (рис. 8).

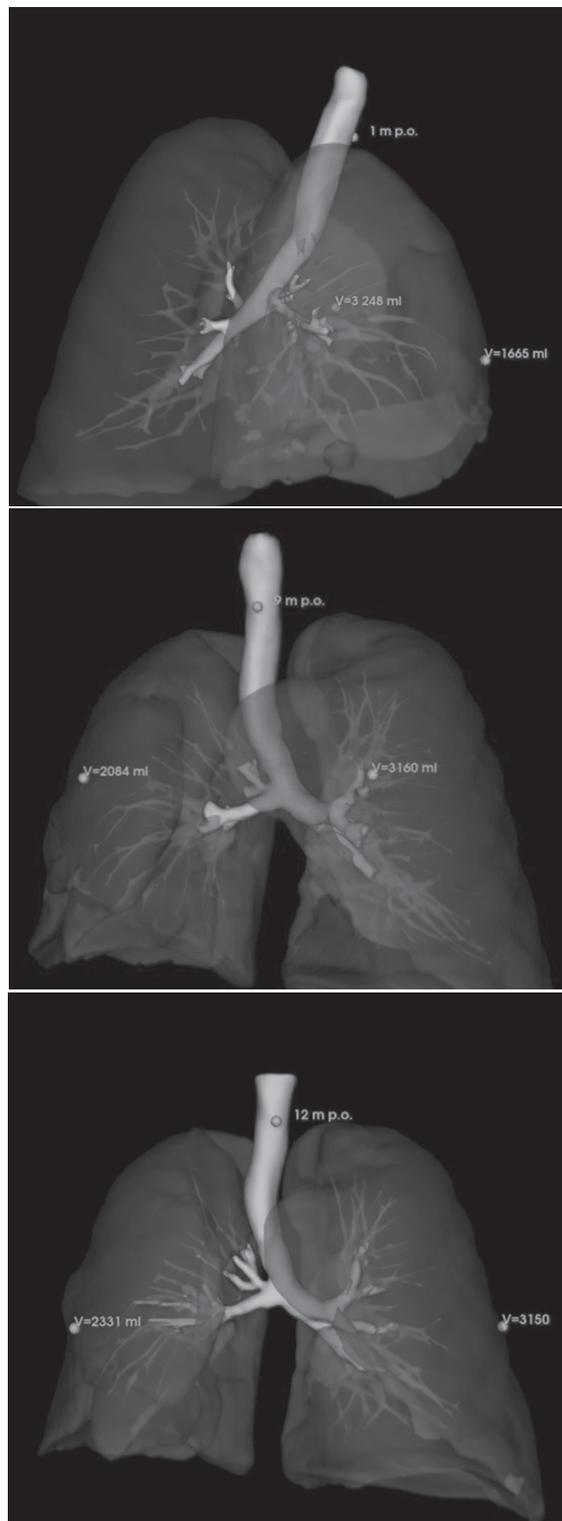


Рис. 8. Динамика увеличения объема паренхимы правого легкого за 12 мес

Кроме того, выполняли построение модели объема, расположенного между хорошо сегментируемыми структурами, которыми являются трахея, бронхи, контрастированные сосуды. Изменения этих объемов в динамике выявлено не было.

Рак легкого центральной локализации при стандартном подходе требует выполнения калечащей операции в объеме пневмонэктомии. В ряде случаев целесообразна и технически выполнима органосохраняющая бронхо-, ангиопластическая операция. Этому не может препятствовать даже распространение опухоли на трахею или другие структуры средостения. При этом необходимо соблюсти баланс между радикализмом и стремлением к сохранению непораженного участка легкого. Следует учитывать факторы, среди которых гистологическая принадлежность опухоли, взаимное пространственное расположение структур корня сохраняемого участка легкого и опухоли, состояние и объем его паренхимы легкого. Трехмерное компьютерное моделирование позволяет учесть все эти моменты и подвергнуть трехмерную модель, а не пациента виртуальной операции. При этом можно спрогнозировать натяжение по линии анастомозов и диаметры анастомозируемых структур. Известно, что эти факторы являются наиболее значимыми для неосложненного заживления бронхиального анастомоза.

Сравнение измерений трехмерной модели препарата с его фактическими размерами позволяет осуществить непосредственный контроль качества и соответствия операции плану во время нее. В отдаленном периоде трехмерное моделирование позволяет оценить динамику изменений со стороны оперированных структур — долгосрочную состоятельность просвета анастомозов и изменения объемов паренхимы легких. Построение 3D-моделей на основании послеоперационных исследований помогает произвести непосредственный контроль качества выполнения оперативного вмешательства и его соответствия плану, а также своевременно выявить изменения, требующие принятия мер по их коррекции.

Немаловажной деталью, требующей внимания при выполнении органосохраняющей операции на легком по поводу рака, является соблюдение критериев радикализма операции. В настоящее время процесс построения моделей достаточно трудоемкий и требует владения навыками работы со специализированным программным обеспечением, однако в будущем ожидается автоматизация этого процесса за счет внедрения технологий машинной обработки медицинских изображений. Благодаря этому технология станет доступна для рутинного

применения широкому кругу специалистов в различных областях хирургии. На данном этапе идет накопление опыта и разработка принципов применения технологии 3D-моделирования для решения различных прикладных задач в медицине.

Таким образом, 3D-моделирование является эффективным средством предоперационного планирования, контроля качества и мониторинга состояния оперированных структур после сложных трахеобронхоангиопластических операций по поводу рака легкого центральной локализации.

Контактная информация:

Еськов Сергей Александрович — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории торакальной онкопатологии. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н. Сл. тел.: +375 29 374-37-43.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. А. Е., С. А. К., В. Т. М. Сбор и обработка материала: С. А. Е., С. А. К., В. Т. М. Написание текста: С. А. Е. С. А. К., В. Т. М., Я. А. С. Редактирование текста: С. А. Е., Я. А. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 68 (6): 394—424.
2. Gorenstein L. A., Sonett J. R. The surgical management of stage I and stage II lung cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; (20): 701—20.
3. Ma Q. L., Guo Y.-Q., Shi B. et al. For non-small cell lung cancer with T3 (central) disease, sleeve lobectomy or pneumonectomy? *J. Thorac. Dis.* 2016; (8): 1227—33.
4. Melloul E., Egger B., Krueger Th. et al. Mortality, complications and loss of pulmonary function after pneumonectomy vs. sleeve lobectomy in patients younger and older than 70 years. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008; (7): 986—8.
5. Riquet M., Mordant P., Pricopi C. et al. A review of 250 ten-year survivors after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2014; (45): 876—81.
6. Deslauriers J., Gregoire J., Jacques L. F. et al. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004; (77): 1152—6.
7. Wang S., Wang X., Zhou Q. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: A systematic review. *Thorac Cancer*. 2018; (9): 337—47.
8. Nagayasu T., Yamasaki N., Tsuchiya T. et al. The evolution of bronchoplasty and broncho-angioplasty as treatments for lung cancer: Evaluation of 30 years of data from a single institution. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; (49): 300—6.

Поступила 18.10.2023.

Принята к печати 24.11.2023.



Г. СЕЛЬЕ

КТО ДОЛЖЕН ЗАНИМАТЬСЯ НАУКОЙ?

Если пытаться перечислить характеристики, представляющиеся мне наиболее важными для научной деятельности — любознательность, основанную на воображении, пронырливость, способность к критическим оценкам, абсолютную честность, хорошую память, терпение, доброе здоровье, щедрость и прочее, не следует взвешивать их относительную ценность. В любом случае это весьма затруднительно.

У. Кеннон

Если говорить коротко, то можно сказать, что при создании гипотезы ученым требуется столько же смелости, сколько щепетильности они вкладывают в экспериментирование.

Ш. Рише

Из всех вопросов, затрагиваемых мною в этих заметках, чаще всего приходится слышать следующий: «Считаете ли вы, что я обладаю качествами, необходимыми для научной работы?» Что это за качества? Вопрос принципиально важный. Когда человек решается заняться наукой или, когда его привлекают к исследовательской работе, то это совершается в уверенности, что человек обладает соответствующими способностями. Даже сложившийся исследователь порой должен спрашивать себя, какие черты в себе ему следует развивать, а какие подавлять. Я обсуждал этот вопрос с очень многими людьми (учеными, педагогами, психологами, служащими), и мнения их чрезвычайно разнятся. Интеллект, воображение, любознательность, настойчивость, дар наблюдения или абстрактного мышления, инициативность, технические навыки и множество других качеств были выделены как особенно важные. Уместны ли здесь обобщения? Морфолог нуждается в способности к визуальному наблюдению значительно больше, чем биостатистик; хирург-экспериментатор или создатель новых медицинских инструментов гораздо сильнее зависит от технических навыков, нежели историк медицины.

Я не настолько компетентен, чтобы обсуждать качества, необходимые для всех типов исследований, поэтому я займусь тем, что мне ближе. Например, я ощущаю настоятельную необходимость в сведении воедино огромного количества данных, публикуемых в настоящее время в медицинских журналах; но, чем больше публикаций, тем меньше людей, желающих

заниматься такой интеграцией данных. А ведь сущность науки заключается в упорядоченном сравнении и классификации знаний, а не в простой регистрации фактов. Непрерывный поиск все новых деталей будет и должен продолжаться наряду с совершенствованием методов разработки, но этот тип деятельности требует скорее специальных навыков, нежели подлинно научного таланта.

В любом случае, насколько это возможно, я предпочитаю говорить о вещах, известных мне по собственному опыту, а не из отвлеченных спекуляций. Для этого в качестве примеров я буду использовать открытия, сделанные нашей группой, даже если в литературе можно найти и более важные. Из опыта проведения наших семинаров я знаю, как порой бывает трудно восстановить цепь рассуждений, приводящую к какой-либо находке. Ретроспективный взгляд всегда склонен к идеализации, и при попытке реконструировать путь, по которому шли к своим открытиям другие исследователи, «ретуширование» может достигать чудовищных размеров. Всякого рода критики, выступавшие в медицинской литературе с анализом одного сделанного нами открытия, приписывали нам как необычайное предвидение, так и полное отсутствие такового. Возможность подобного непонимания увеличивается еще более, когда речь идет о наших предшественниках, творивших в прошлые столетия, ведь нам практически неизвестны ни особенности личности этих ученых, ни их коллеги, ни условия их работы.

Анализ природы научного таланта ничего не дает тем, у кого его просто нет. Гений же не нуждается

в поучениях. И все же если говорить об исследователях вообще — от самого посредственного до гения, то, имея объективное представление об их способностях, каждый может извлечь что-нибудь приемлемое для себя.

Как следует строить такой анализ? При изучении болезни принято сначала рассматривать ее синдромы в целом, а затем расчленять их на составные части.

Мы должны, к примеру, для начала научиться различать такие заболевания, как туберкулез, тиф или рак, прежде чем сможем определить индивидуальные проявления этих заболеваний в пораженных ими органах.

Почему бы и в нашем случае — анализе научного склада ума — не поступить точно так же? Для начала сделаем наброски нескольких наиболее характерных личностных типов, встречающихся в стенах лаборатории, а затем рассмотрим их основные индивидуальные способности (так же, как и неспособности).

Типы личности ученого

Если при попытке обрисовать различные типы людей испытываешь к предмету изображения сильные чувства, то такие наброски имеют тенденцию превращаться либо в карикатуры, либо в идеализированные портреты. Должен признаться, что не могу справиться со своим предвзятым отношением к некоторым типам ученых. Одни вызывают во мне любовь и восхищение, другие — ненависть и презрение. Позвольте мне начать с утрированного изображения наиболее несимпатичных для меня типажей, а затем нарисовать гипотетические портреты идеального руководителя и идеального сотрудника. Ни один из этих типов людей не существует в чистом виде, а для описания личностей ученых как они есть на самом деле, потребовался бы талант Толстого или Достоевского... Эти наброски низменных и величественных черт известных мне людей науки — лучшее, что я могу предложить с целью напомнить вам, чего следует избегать и чему подражать. Кстати, между нами: в себе самом я обнаруживаю (по крайней мере в зачаточном состоянии) все типы этих людей...

«ДЕЛАТЕЛИ»

1. Собиратель фактов. Его интересует только обнаружение новых фактов. Поскольку эти факты ранее не были опубликованы, все находки для него одинаково интересны (и в равной степени лишены смысла) и он не пытается подвергать их оценке.

Обычно он хороший наблюдатель и добросовестно относится к своей работе, но начисто лишен воображения. Он строго соблюдает распорядок рабочего дня, но не склонен «пересиживать». Его учителя или коллеги пытаются убедить его в необходимости активного анализа своих находок, но их речи обращены к глухому... Он в состоянии, к примеру, годами скрупулезно исследовать микроструктуру крохотной шишковидной железы у всех видов животных, даже не пытаюсь удалить ее операционным путем или сделать из нее вытяжку, дабы понять, зачем нужен этот орган. Он может добросовестнейшим образом определять влияние каждого вновь синтезированного стероидного гормона на железу крайней плоти, не проявляя ни малейшего интереса к другим эффектам препарата или же к функциям этой железы.

«Собиратели фактов» могут обнаруживать материалы, нужные впоследствии для других ученых... И все-таки я рад, что этот тип ученого в чистом виде встречается крайне редко.

2. Усовершенствователь. Эта разновидность ученого близко связана с предыдущей. Ее представитель постоянно пытается улучшить аппаратуру и методы исследования, настолько увлекаясь их совершенствованием, что руки у него так и не доходят до применения, достигнутого им по назначению. Подобно «собирателю фактов», он рассматривает исследовательский материал как «вещь в себе». Впрочем, «усовершенствователь» много оригинальнее, обладает большим воображением и больше увлечен работой. Он редко ограничивает свою деятельность рабочими часами.

«ДУМАТЕЛИ»

1. Книжный червь. Это наиболее чистая форма теоретика. Он — ненасытный читатель, обладающий порой познаниями энциклопедиста. «Книжный червь» обычно очень интеллигентен и демонстрирует большую предрасположенность к философии, математике или статистике; он прекрасно информирован о наиболее сложных теоретических аспектах биохимии и биофизики. Часы, проводимые им в библиотеке, лишают его руки сноровки, необходимой для лабораторной работы. Перед тем как решиться на эксперимент, он досконально все изучит в этой области, после чего решит вовсе не проводить эксперимента, поскольку тот уже проведен или бесперспективен.

«Кто может — делает. Кто не может — учит», — говорил Джордж Бернард Шоу. «Книжный червь» любит учить, и учит хорошо. Его занятия очень насыщены информацией, но безлики. Подобно отставному балетному танцору, он может обучать своему искусству других, с той лишь разницей, что «книжный червь» так никогда и не «выступал». Он безжалостен на экзаменах, которые использует в основном для демонстрации своих познаний. Его блестящая память и опыт по части индексации и каталогизации в сочетании с талантом ясно выражать свои взгляды могут превратиться в неценимое подспорье в деятельности различных комитетов и комиссий. «Книжный червь» согласен заседать во многих из них и заниматься преподавательской деятельностью, что служит пристойным оправданием его неуспехов в лаборатории.

2. Классификатор. Еще ребенком он занимался коллекционированием марок, спичечных коробков или бабочек, распределяя все это по альбомам. Свою научную деятельность он может сочетать с коллекционированием бабочек или растений в целях их систематизации по Линнею или же с классифицированием научной литературы, стероидных гормонов, фармакологических средств — всего, что может помочь устранить возможную путаницу при собирании похожих друг на друга объектов. «Классификатор» состоит в близком родстве с «собирателем фактов», но предпочитает только тесно связанные факты, которые можно выстраивать в ряды. До некоторой степени он теоретик, поскольку предполагает нечто существенно общее в создаваемых им группах объектов, но редко идет дальше и анализирует природу этой общности. Давая этим группам обозначения, он тем самым удовлетворяет свою потребность в этом отношении. Среди медицинских специальностей «классификаторы» более всего «обжили» дерматологию. По примеру зоологической, ботанической и микробиологической систем терминологии бесчисленные вариации кожных заболеваний получили ученые греко-латинские названия (нередко включающие имена их «крестных»).

«Классификаторы» внесли огромный вклад в создание современной науки, ибо идентификация естественных явлений и их систематическая классификация — это первый шаг на пути создания теории. У «классификатора» подлинно научная душа; он получает наслаждение

от созерцания совершенства природы, хотя редко идет дальше своей удачной попытки соединить взаимоподобные вещи. Иногда в своем увлечении «классификаторством» он доходит до упорядочения предметов по самым незначительным характеристикам и питает страсть к неологизмам, порой щедро сдобренную использованием в изобретаемых наименованиях собственной фамилии.

3. Аналитик. В детстве он разобрал на части наручные часы (и не смог собрать их снова), потому что хотел узнать, отчего они тикают. Позже, уже став ученым, он продолжает демонстрировать тот же тип любопытства. Одним из чистейших вариантов подобной личности является химик-аналитик, проводящий все время в поисках компонентов и не отягощающий себя мыслями о создании новых соединений путем синтеза. В области медицины «аналитик» предпочитает анатомию, гистологию и аналитическую биохимию (как показывают эти заметки, его интересует даже, какая «пружинка» заставляет «тикать» его самого и его друзей, и он испытывает острое желание анализировать психологию ученого).

Определенная аналитическая работа является обязательной предпосылкой всех видов классификации и синтеза, ибо без нее ни одно исследование не будет иметь должной полноты. К сожалению, однако, «аналитик» просто забывает, что разбирать вещи на составные части можно с единственной целью — узнать, как их потом собрать вместе, по возможности усовершенствовав.

4. Синтезатор. Ребенком он любил строить карточные домики или мосты и башни из пластилина и спичек. В науке его синтезаторский талант зависит в основном от практических и интеллектуальных навыков. Способность к синтезированию проявляется в самых разнообразных областях: химии, измерительных процедурах, теоретизировании или же в пластической хирургии. «Синтезатор» — это высший тип ученого, поскольку анализ и классификация служат только предпосылками для синтеза. Величайшая опасность для него заключается в том, что он может забыть спросить самого себя, на самом ли деле вещь, которую он пытается создать, заслуживает этого. Синтезирование, как и все прочие способности, может превратиться в самоцель и никогда не выйти за рамки карточных домиков.

«ЧУВСТВОВАТЕЛИ»

1. Крупный босс. В детстве он был капитаном команды — той, которая выигрывала. Позже он пошел в науку, потому что это — «класс». Он знал, что сможет победить и в этой игре, и был прав, потому что он — прирожденный лидер. Его главная цель — успех, успех в чем угодно, успех ради успеха. Его извращенный ум направляется монументальным комплексом неполноценности, который он презирает и вынужден скрывать за железным фасадом самоуверенности. Его глубокие раны приобретены в раннем детстве. Они могли быть вызваны унижающей бедностью, уродливой внешностью или социальным остракизмом, которому его семья подвергалась из-за расовой или религиозной принадлежности, алкоголизма и т. п. В любом случае он твердо решил выбраться наверх; он покажет всем, что в этом «вселенском казино» он обставит любого. Он мог бы сделать почти такую же карьеру в бизнесе, политике или в армии, но волей обстоятельств попал в «научную карусель», где, будучи игроком по природе, не намерен упускать свой шанс.

На первых ступенях своей карьеры в качестве рядового научного сотрудника он опубликовал несколько вполне приличных работ в соавторстве, но так и не ясно, какая часть этой работы сделана им самим.

У него было много любовных историй, которые он всегда прекращал достаточно грубо, и в конце концов удачно женился, улучшив при этом свое общественное и финансовое положение. Как превосходному политику, организатору и «заседателю» в различных комитетах ему не потребовалось много времени, чтобы стать заведующим научно-исследовательским подразделением.

Даже теперь его самое большое достоинство состоит в том, чтобы «нажимать на рычаги» и перекладывать на других свою работу. Его глаза никогда не смотрят прямо на вас, кроме тех случаев, когда он дает распоряжение, которое, как он знает, будет выполнено. Несмотря на его эгоистическую жесткость, он дружелюбен — в стиле соболезнующего похлопывания по плечу. Он легко переходит на «ты», особенно с подчиненными, и любит использовать научный жаргон. В зависимости от случая он либо сверхэрудирован, либо вульгарен, причем с одинаковой легкостью переходит от роли недоступного ученого мужа к роли демократиче-

ски настроенного «своего парня». Страдая комплексом примадонны и нарциссизмом, он очень горд своим «видением того, что важно в науке», хотя его показушный, самодовлеющий, железобетонный ум не в состоянии постигать истинные ценности, не лежащие на поверхности. Благодаря постоянному участию в работе различных советов и комиссий, а также в застольях «с сильными мира сего» он преуспевает в выбивании средств для своего научного учреждения. В итоге ему удастся увеличить размеры и штат вверенного ему научного подразделения ровно настолько, чтобы быть в курсе дел и сообщать о них (причем не всегда правильно) в соответствующие инстанции. У него уже нет времени для работы в лаборатории, но что касается материально осязаемых символов научного положения, он преуспевает не хуже «яйцеголовых», предающихся размышлениям в своих «башнях из слоновой кости». И он удовлетворен. Правда, в редкие минуты размышлений, когда он устал или слегка выпил, он спрашивает себя: а не лучше ли было... да нет, нет, все, что нужно, — это немного отдыха.

Как вы могли понять, мне не очень импонирует этот тип. Но не следует его недооценивать: под началом такого или подобного ему человека вы работаете в течение всей своей жизни.

2. Хлопотун. Он испытывает настолько сильное нетерпение сделать все побыстрее, что у него не остается времени подумать, а что же именно надо делать. Умея использовать случай и будучи трудягой, он исследует вопрос не потому, что тот его особенно интересует, а потому, что волею обстоятельств он располагает всем необходимым для получения быстрого ответа. В молодости он торопится достичь очередной ступеньки карьеры, потому что до вершины еще так далеко; достигнув же вершины, он торопится, потому что осталось слишком мало времени. На самом же деле он любит быстроту ради нее самой, наподобие спортсмена.

Эти вечно спешащие молодые люди не любят Природу, а лишь насилуют ее. Они, как и мы, способны овладеть ее телом, но не душой.

3. Рыбья кровь. Он демонстративно невозмутимый скептик. С отсутствующим видом он бормочет что-то вроде: «Ничего, не стоит расстраиваться», «Скорее всего это не будет работать», «Вы не доказали свою точку зрения, если ее вообще возможно доказать», «Вы не первый это обнаружили...». В общественной

жизни он руководствуется правилом: «Не проси об одолжениях и не делай одолжений». Конец же его пути сопровождается эпитафией: «Ни достижений, ни попыток, ни ошибок».

4. Высушенная лабораторная дама. Это резкий, недружелюбный, властный и лишенный воображения женский двойник «рыбьей крови». Как правило, она технический сотрудник, иногда даже имеет первую ученую степень, но порой получает и вторую. В любом случае она доминирует в своей подгруппе, очень плохо понимает человеческие слабости своих коллег и почти неизбежно влюбляется в своего непосредственного шефа. Может быть незаменимой при выполнении скрупулезной и нужной работы, не обращая за помощью к другим, но, как правило, создает атмосферу напряжения и неудовлетворенности среди окружающих. Из некоторых типов женщин могут получиться превосходные ученые, но из этого — никогда.

5. Самолюбователь. Воплощение чистого эгоцентризма, он пребывает в постоянном восторге от своих талантов и готов на любую жертву для их реализации. Проводя ту или иную операцию, он повествует всем и каждому о немислимых сложностях, с которыми ему пришлось столкнуться и которые, разумеется, он успешно преодолел. Каждый раз, когда он делает новое (или не такое уж новое), важное (или не такое уж важное) наблюдение, он перечисляет все далеко идущие последствия, которые его открытие может иметь для прогресса науки. Иногда он берет на себя нелегкий труд разъяснить величайшую сложность и оригинальность хода своих мыслей, а также почти непреодолимые технические трудности, с которыми надо было справиться, чтобы наблюдение стало возможным. Любопытно, что в другом случае он получает наслаждение от того, что делает то же самое с величайшей легкостью или даже случайно. Для «самолюбователя» покорение препятствий и «зигзаг удачи» — одинаково красноречивые свидетельства его величия. Поскольку его нельзя назвать неинтеллигентным, он иногда ощущает опасность вызвать насмешку (если не враждебность) своим неприкрытым тщеславием, но он этим не очень обеспокоен. С невинной улыбкой он предлагает считать свою очевидную нескромность просто игрой, милым преувеличением ради забавы, но, разумеется, факты есть факты, и нам позволительно читать между строк его скромные признания.

Уверенный в себе «самолюбователь» обычно не идет дальше этого, но существует два беспокойных варианта этого типа, постоянно обзирающих горизонт в поисках возможной опасности своему престижу и чести.

а) Мимозоподобный тип реагирует на большинство раздражителей, всем своим видом показывая полное безразличие. Он часто чувствует себя обиженным, обойденным и жалуется: «Мне никто никогда ничего не говорит...»

б) Сварливый тореадороподобный тип создает сложные ситуации намеренно, чтобы иметь возможность продемонстрировать, с какой мужественной отвагой он их парирует. «Никто не имеет права говорить мне, что делать» — всякий раз заявляет он, заваривая жуткую склоку при малейшем подозрении, что кто-то покушается на его авторитет.

6. Агрессивный спорщик. В школе он был умным всезнайкой и в научной лаборатории остается непреодолимо самоуверенным. В научных спорах его интересует лишь собственная правота, и для отстаивания своей позиции он нередко прибегает к сомнительным аргументам, а порой и к прямому блефу. Это опасная разновидность «самолюбователя»: «одной левой» он может разрушить гармонию даже самого сплоченного коллектива.

7. Первостатейная акула. Главная его забота — вставить свою фамилию в возможно большее число публикации. В лаборатории он постоянно раздражает своих коллег претензиями на то, что все их работы стимулированы его собственными ранее высказанными соображениями. При этом он может быть очень настойчивым, если чувствует, что прав, или же крайне осторожным, маскируя свои суждения ссылкой на их самоочевидность, если знает, что блефует. Он может с энтузиазмом восклицать, например: «Я буквально вчера говорил, что эта работа как раз для тебя!» или же: «Это прекрасное подтверждение моего тезиса о том, что...»

При вскрытии подопытного животного своим коллегой он первым спешит отметить анатомические изменения, которые и без того были бы замечены. Он пишет длинные казуистические введения к своим статьям, с тем чтобы доказать, что, хотя описываемые события уже наблюдались, он первым описывает и интерпретирует их в нужном ключе и этот его вклад имеет подлинно научное значение.

8. Святой. Воистину целомудренный в мыслях, словах и делах, он — Рыцарь Добра и Справедливости. Еще в школе он поклялся делать не одно, а десять добрых дел в день. Позднее он пошел в медицину только из-за ее гуманных целей. Поначалу «святой» изучал тропическую медицину, поскольку собирался работать в лепрозории, но по прочтении романа Синклера Льюиса «Эрроусмит» пришел к заключению, что в стенах лаборатории он добьется большего для страждущего человечества. Он не играет роль «святого»: он на самом деле таков. И хотя самоуничжительный альтруизм служит ему страшной помехой в работе, у меня не поднимается рука нарисовать карикатуру на такого действительно симпатичного и вызывающего уважение человека. Качества «святого» сослужили бы ему лучшую службу в лепрозории, нежели в лаборатории. Не следовало бы ему выбивать себе жизнь исследователя, но осквернять святыни неприлично, даже если они и не приносят особой пользы. Но встречаются они не чаще, чем один на миллион, так что оставим их образ незапятнанным, как символ чистоты, недосягаемый для нашей низменной критики...

9. Святоша. Он имитирует подлинно «святого». С нарочито скромными, ханжескими повадками он разыгрывает безупречного рыцаря медицины. Его улыбка излучает доброту и праведность, терпимость и сочувствие к своим коллегам, которые просто недостаточно хорошо понимают, что такое хорошо и что такое плохо. Этот тип почти так же редко встречается в лабораториях, как и настоящий «святой».

10. Добрячок. В начальной школе он был любимчиком учителя, в медицинском институте часто спрашивал профессора: «Что бы еще такое подготовить к экзамену?» После женитьбы стал добропорядочным «кормильцем» семейства, но его работа ученого серьезно страдает от его искреннего желания уделять своей жене все то внимание, которого она заслуживает. Он живет в основном ради нее и детей и горит желанием сделать для них что угодно или чем угодно пожертвовать для их счастья. Несмотря на поверхностное сходство, он совсем не похож на «святого», приносящего семью в жертву своим моральным идеалам. «Добрячок» может быть вполне интеллигентен, но его пресная невинность, полное отсутствие воображения и инициативы делают его непригодным для творческого научного исследования. Он

склонен извинять собственную непродуктивность своим добровольным самоограничением. Готов пожертвовать своей карьерой ради карьеры детей, которые должны иметь все, чего был лишен он. «Добрячок» не понимает, что в череде поколений именно его труд должен принести плоды. Желания его достойны уважения, но он забывает, что мог бы успешнее их осуществить, выбрав иной путь в жизни.

Основными недостатками десяти упомянутых личностных типов являются либо излишнее самоуничтожение, либо эгоцентризм и самовыпячивание, которые нивелируют все остальные мотивы научной деятельности. Эти личностные характеристики (независимо от того, хороши они или дурны) оказывают стерилизующее воздействие на творчество, поскольку фокусируют внимание на исследователе, а не на исследовании. И «святой», и «самолюбователь» (если брать две крайности) больше озабочены оценкой своего поведения, чем прогрессом знания. Мы можем восхищаться ими или презирать их, но в любом случае им не место в научной лаборатории.

ИДЕАЛЫ

1. Фауст — идеальный учитель и руководитель. Чистого ученого философского склада отличает религиозное преклонение перед Природой и глубокое убеждение в ограниченности возможностей человека при исследовании ее тайн. Он мудр и сочувствует человеческим слабостям, но его доброта не доходит до потакания нарушениям дисциплины, недобросовестности в работе или любой другой форме поведения, несовместимой с его призванием. Его несколько романтическое отношение к исследовательской работе можно назвать эмоциональным, но не сентиментальным. Его главными характеристиками являются: воодушевление от возможностей исследования, а не от собственных возможностей; уважение к интересам других; удивительная способность к выделению наиболее значимых фактов; острая наблюдательность; отсутствие ослепляющего предубеждения к людям и научным данным; железная самодисциплина: редкая оригинальность и воображение, соединенные ее скрупулезным вниманием к деталям как в технике лабораторной работы, так и при логическом осмыслении результатов.

Его не ломает неудача, не развращает успех. Рано определившись в жизни, он следует

твердым курсом, не поддаваясь сомнениям, искушению, страху и даже успеху. Несмотря на беспредельную сложность работы, он остается простым и достойным человеком, которого никакая лесть не способна превратить в «важную персону».

2. Фамулус — идеальный ученик и сотрудник. Я оставил его напоследок, поскольку он, как и его шеф, представляет собой совершенное сочетание всех других типов, а кроме того, он олицетворяет собой будущее. Фамулус соединяет в себе некоторое количество чистого идеализма «святого» с такими дозами каждого из «грешных» желаний, которые способны сообщить ему жизнелюбие и здоровый аппетит, необходимый для жадного и эффективного изучения мира внутри и вокруг нас. Идеальный молодой научный сотрудник отличается от своего учителя и руководителя только тем, что мы встречаемся с ним на ранней стадии его научной карьеры, когда он еще недостаточно зрел и опытен. Его ум не так развит, как у его духовного наставника, и совсем не обязательно он превосходит последнего своим юношеским задором. Смелость и упорство в работе обычно ассоциируются с энергией и силой юности. И все же молодой Фамулус может быть более озабочен своим благополучием, чем старый Фауст, а его менее тренированный ум может быть не так устойчив к напряжению, требующемуся для длительных абстрактных размышлений. Но его тело значительно лучше выдерживает трудности лабораторных работ, его взгляд острее, движения более уверенны; он может часами стоять у лабораторного стола, не испытывая усталости, и, что важнее всего, у него впереди достаточно много времени, чтобы сделать свои мечты реальностью. Вот почему Фамулус в действительности самый важный среди наших персонажей. Мне нет необходимости представлять его Вам, молодой человек, ибо Вы хорошо с ним знакомы. Вы так же хотите стать им, как я хочу стать Фаустом, хотя никому из нас не дано преуспеть в этом. Идеалы создаются не для того, чтобы их достигать, а для того, чтобы указывать путь.

ЭПИЛОГ

Ни один из названных прототипов не существует в чистом виде; их характеристики порой перекрывают друг друга, и вдобавок отдельные индивиды могут обладать дополнительными характеристиками, что послужило бы оправданием для бесконечного расширения этого пе-

речня типов. Здесь же я старался обрисовать лишь те типы людей, которые либо встречались наиболее часто, либо произвели на меня наиболее сильное впечатление (все равно, хорошее или плохое).

Если теперь снова взглянуть на наш список, то мы увидим, что названные типы ученых — преимущественно «делателей», «думателей» и «чувствователей» — настолько заняты собой, что их интерес к Природе отходит на второй план.

Идеальный ученый не лишен (или, наверное, не должен быть лишен) черт, которые приходится не по вкусу среднему гражданину. Если общество ориентируется на мнение большинства, то настоящие ученые составляют ничтожное меньшинство. Люди не созданы равными друг другу и не должны пытаться походить друг на друга. Жена спортсмена восхищается его великолепной мускулатурой, но вовсе не стремится иметь такую же; страсть ученого к объективности не является достоинством для необъективного по своей сути художника.

В течение всей моей научной жизни я не встречал ни одного выдающегося ученого, полностью свободного от эгоизма или тщеславия. Всецело поглощенные достижением своих целей, лишь некоторые из них проводили столько времени в кругу своей семьи или уделяли решению общественных проблем столько внимания, сколько следовало среднему добропорядочному гражданину. С моей точки зрения, наилучшим человеческим качеством является доброе отношение к ближнему, и в особенности сочувствие ко всем, кто страдает от болезней, нищеты или угнетения. И все же каждый из нас нуждается в различных дополнительных мотивах и навыках, чтобы внести как можно больший вклад в дело служения интересам человечества. Я не претендую на то, чтобы быть «судьей над добром и злом», а хочу лишь определить основные качества, характерные для известных мне ученых. Такой анализ мог бы помочь каждому из нас принять или отвергнуть то, что подходит или соответственно не подходит его личности. Все, что я могу сделать, — это выделить и описать качества, которые я научился различать, но выбирать или отвергать их читатель этих заметок должен сам, ориентируясь на свои потребности и возможности.

Теперь, когда мы ввели в повествование «действующих лиц» (в виде основных типов

ученых), можно приступить к анализу способностей и побуждений, сделавших их такими, каковы они есть.

Основные качества

Одно и то же слово — особенно обозначающее абстрактное понятие — имеет для разных людей различный смысл. Термины «оригинальность», «самостоятельность мышления», «воображение» и «интуиция» нередко взаимозаменяемы, но для наших целей нам придется различать их смысловые оттенки. Формальных определений здесь недостаточно, так как их интерпретация опять-таки зависит от смысла, вкладываемого в эти слова; кроме того, словари дают столько альтернативных определений абстрактных понятий, что порой крайне трудно выбрать подходящее значение. В дальнейшем мы будем использовать довольно много абстрактных терминов, и в качестве введения было бы бесполезным перечислить их, сопровождая небольшими пояснениями. В ходе более подробного обсуждения точное значение, приписываемое каждому термину, станет более очевидным.

С моей точки зрения, бесчисленные умственные и физические качества, присущие ученому как таковому, могут быть приблизительно классифицированы по шести важнейшим категориям:

- 1) энтузиазм и настойчивость;
- 2) оригинальность: независимость мышления, воображение, интуиция, одаренность;
- 3) интеллект: логика, память, опыт, способность к концентрации внимания, абстрагированию;
- 4) этика: честность перед самим собой;
- 5) контакт с природой: наблюдательность, технические навыки;
- 6) контакт с людьми: понимание себя и других, совместимость с окружающими людьми, способность организовать группы, убеждать других и прислушиваться к их аргументам (см. гл. 6).

На вопрос «какое из качеств наиболее важно?» ответить совсем не просто. В рамках обусловленных научной средой и предметом изучения, успех может в той или в иной степени зависеть от технических навыков ученого, его дара наблюдения или способности взаимодействовать с коллегами. Но вне зависимости от области интересов или социальных условий работы ученого ему необходимы и другие качества. Любая попытка расположить эти пос-

ледние по степени важности была бы произвольной, но лично для меня не подлежит сомнению, что самым редким даром является оригинальность личности ученого и его мышления. В приведенном списке на первом месте стоит энтузиазм, поскольку без мотивации к исследовательской работе остальные качества лишаются смысла. Впрочем, на практике недостаток энтузиазма редко составляет проблему: лень весьма необычна среди ученых. Что же касается оригинальности, то здесь справедливо обратное. Независимость мышления, инициатива, воображение, интуиция и одаренность — главные проявления оригинальности в науке — являются, несомненно, самыми редкими качествами, характерными для научной элиты. Просто удивительно, до какой степени одно это качество может компенсировать недостаток всех остальных.

ЭНТУЗИАЗМ И НАСТОЙЧИВОСТЬ

Энтузиазм означает интерес, рвение, пыл, страсть, возбуждение, направленных на реализацию замысла. Он создает мощную мотивацию к достижению определенных целей и настойчивость в преодолении препятствий. Важными ингредиентами научного склада ума являются стремление к достижению прогресса в научной работе и постоянная неудовлетворенность имеющимся состоянием дел. Ни одному невозмутимому и самодовольному человеку не удалось достичь реального прогресса в науке. Но мотивацию энтузиазма мы уже обсуждали ранее; здесь мы будем говорить только о настойчивости.

Настойчивость — это способность к длительному и упорному преследованию поставленной цели. Она зависит от умения сосредоточиться на решении поставленной задачи, сохранять спокойствие в случае неудачи, однообразной работы и даже успеха; она черпает свои силы в здоровом оптимизме, мужестве и вере.

Преданность цели

Хромой, идущий по верному пути, обгонит сбившегося с дороги скорохода.

Ф. Бэкон

...Наука требует все больших жертв. Она не желает ни с кем делиться. Она требует, чтобы отдельные люди посвящали ей все свое существование, весь свой интеллект, весь свой труд. ...Знать, когда следует проявить упорство, когда остановиться, — это дар, присущий таланту и даже гению.

Ш. Писсе

Как я уже говорил, обычная лень не свойственна ученым, хотя многие из них работают «запоями» и прерывают свою работу, когда нет творческого настроения. Порой им требуется значительная сила воли, чтобы преодолеть чувство опустошенности после завершения трудной работы или ощущение фрустрации, возникающее при длительной и безуспешной работе. Но, пожалуй, хуже всего — это парализующее чувство вины, если мы должны, но не хотим, не можем делать какую-то работу.

Как я уже говорил, обычная лень не свойственна ученым, хотя многие из них работают «запоями» и прерывают свою работу, когда нет творческого настроения. Порой им требуется значительная сила воли, чтобы преодолеть чувство опустошенности после завершения трудной работы или ощущение фрустрации, возникающее при длительной и безуспешной работе. Но, пожалуй, хуже всего — это парализующее чувство вины, если мы должны, но не хотим, не можем делать какую-то работу.

Ученый, увлекающийся накоплением библиографических ссылок, может лениться повторить вызывающий сомнение эксперимент, и наоборот. Исследователь, месяцами усердно работающий в лаборатории, может затем находить самые наивные и нелепые причины, чтобы объяснить задержку в сопоставлении и описании достигнутых результатов. В целом ученые крайне не расположены делать что-либо, что им особенно не нравится. Они готовы выполнять даже самую утомительную и скучную работу, но только в том случае, если полностью уверены в неизбежности ее для решения той или иной важной проблемы. Нередко они испытывают сознательные или подсознательные сомнения относительно того, стоит ли продолжать лабораторные исследования или уже настало время описывать свои результаты. В итоге такая нерешительность не дает им делать ни того, ни другого. Этот тип лени нередко встречается среди ученых, и для его преодоления нужны самоанализ и самодисциплина. Притом еще недостаточно сделать открытие или даже кратко описать его. Невзирая на все трудности, оно должно быть проработано до такой степени, чтобы и другие смогли воспринять идею и продолжить работу в этом направлении. В 1840 г. Штейнхойзер, например, обнаружил, что масло, полученное из печени трески, излечивает рахит, но этот колоссальной важности факт остался не более чем его личным мнением и поэтому не по-

лучал применения в течение последующих восьмидесяти лет [см. об этом: 32].

Настойчивости угрожает и многое другое. Нередко работа ученого может прерываться по настоянию жены, других членов семьи, друзей; при этом он испытывает куда меньшие угрызения совести, отказываясь от участия в заседаниях, лекционной работе и различных официальных мероприятиях. Исследователи, работающие в промышленности, а также инженеры, врачи, юристы, учителя или бизнесмены могут быть весьма компетентны в рамках своих профессий, и слишком большой настойчивости им для этого не требуется; большинство же ученых, достигших в науке реальных высот, имеют мало «внешних» или вненаучных интересов (с. 173).

Даже если достигнут некоторый баланс между научной и другими видами деятельности, остается нерешенной проблема чрезвычайной важности: как долго следует упорствовать в разработке исследовательского проекта, который попросту «отказывается» давать результаты? Граница между терпением и упрямством весьма расплывчата. Только подлинно великие исследователи поддаются искушению работать над несколькими совершенно не связанными между собой проблемами. Как правило, первое значительное открытие дает направление для всей последующей жизни его автора. Реализуя это непреклонное стремление оставаться верным одной избранной проблеме, куда бы это ни привело, ученый может проявить высокую степень приспособляемости; он способен изучить и даже изобрести новые методы, найти совершенно непредвиденные способы применения своего открытия, лишь бы не менять своих интересов.

Пастер, начавший с изучения процесса бактериального брожения, занимался этой проблемой всю жизнь и, хотя он не был врачом, фактически революционизировал медицину, продемонстрировав широкое участие микроорганизмов в биологических процессах. Он начал с изучения процесса брожения винограда и обнаружил, что то, что он считал «заболеванием вин», в действительности вызвано энзиматическим действием микроорганизмов. Затем он продолжил поиски микробов в качестве возможной причины заболевания шелковичных червей и в конечном счете заложил основы клинической бактериологии.

Аналогичным образом Клод Бернар, один из величайших физиологов всех времен, в 1843 г.,

еще очень молодым человеком, начал с определения содержания сахара в крови и моче, и в его последней статье, опубликованной после его смерти в 1878 г., все еще разрабатывалась та же тема. Такая целеустремленность обусловлена отнюдь не недостатком идей. Напротив, она отражает торжество одаренного богатым воображением ума, удерживающегося, несмотря на все препятствия и соблазны, на единственно плодотворном пути благодаря железной воле. Настойчивость такого рода характерна для гения. В результате даже кратковременных и внешне незначительных наблюдений высокоодаренный ум способен разглядеть зародыши огромной области знаний, требующей концентрированного внимания для того, чтобы сделать ее в будущем достаточно очевидной для массовой эксплуатации. Как говорил У. Липпман, «гениальность настоящего лидера состоит в том, чтобы оставить после себя ситуацию, доступную здравому смыслу и не отягощенную налетом гениальности».

Устойчивость к неудачам и однообразию

К вершинам величия ведет трудная дорога.

Сенека

...Но как раз в этом дрянном старом сарае протекли лучшие и счастливейшие годы нашей жизни, всецело посвященные работе. Нередко я готовила какую-нибудь пищу тут же, чтобы не прерывать ход особо важной операции. Иногда весь день я перемешивала кипящую массу железным прутом длиной почти в мой рост. Вечером я валилась с ног от усталости.

Мария Склодовская-Кюри

В общем и целом, оригинальные мыслители особенно чувствительны к однообразию. Одаренный воображением ум стремится лететь от открытия к открытию и возмущается, когда его постоянно «приземляет» необходимость проверять свой маршрут посредством скрупулезных измерений. Считается, что одной из характернейших черт исключительной одаренности является редкое сочетание яркого воображения с щепетильным вниманием к деталям при объективной проверке идей.

Трудно, особенно в молодости, устоять перед искушением, почувствовать себя усталым от пожирающих массу времени сложных проблем и не переключиться на многообещающую новую тематику, если ты наткнулся на легкодоступные, но не обладающие большой значимостью факты. Чтобы не сбиться с пути, требуется много веры и мужества, ибо, чем дальше

мы удаляемся от привычного в неведомое, тем менее достижимой выглядит наша цель и тем меньше понимания и поддержки можем мы ожидать от других.

В моей собственной ограниченной области исследования мне пришлось учиться этому на горьком опыте. После того как мои первые наблюдения — появление стереотипного синдрома под воздействием различных факторов — привели меня к формулированию концепции стресса, очень немногие встретили с одобрением мое упорное стремление работать в данном направлении. Я вспоминаю реакцию одного солидного и очень уважаемого ученого, чье мнение весьма много для меня значило. Он был моим истинным другом, всерьез желавшим мне помочь. Однажды он пригласил меня в свой кабинет для «разговора по душам». Он напомнил мне, что вот уже не один месяц пытается убедить меня бросить бесполезные исследования этого так называемого «стресса». Он заверил меня, что, по его мнению, я обладаю всеми необходимыми качествами исследователя и, несомненно, могу внести вклад даже в общепризнанную область эндокринологии, которой я ранее занимался. Так зачем же мучиться над этой сумасбродной идеей? С молодым энтузиазмом моих двадцати восьми лет я встретил эти замечания водопадом доводов в пользу новой точки зрения. Я вновь обрисовал, как уже много раз до этого, огромные возможности, таящиеся в изучении стресса, который должен сопутствовать всем видам заболевания, лечения и напряжения, разве что кроме самых незначительных.

Когда он увидел, что я пустился в очередное восторженное описание того, что я наблюдал у животных, приведенных в состояние стресса тем или иным загрязненным, токсичным материалом, он взглянул на меня безнадежно грустными глазами и сказал с очевидным отчаянием: «Но, Селье, постарайтесь, пока не поздно, осознать, чем вы занимаетесь! Вы же решили посвятить всю свою жизнь изучению фармакологии грязи!»

Конечно же, он был прав. Никто не смог бы выразить это резче. Вот почему мне все еще так больно вспоминать эту фразу сегодня, через двадцать семь лет. Фармакология — это наука, изучающая действие определенных лекарств или ядов; я же собирался изучать не что иное, как их нежелательные, случайные, неспецифические,

побочные действия, присущие также любому виду грязи. Но для меня «фармакология грязи» представлялась наиболее многообещающим предметом изучения в медицине.

Сейчас, спустя годы, я оцениваю свою любимую тему, возможно, несколько более объективно и беспристрастно, чем тогда, но я не сожалею о своей привязанности к ней. Даже моя теперешняя тема — кальцифилаксия — не что иное, как развитие первоначальной идеи о том, что неспецифические реакции соединительных тканей на повреждения в значительной степени обусловлены гуморальными факторами, которые можно анализировать, идентифицировать и на которые в известных пределах можно даже влиять.

Разумеется, вполне возможно, что те же самые факты, к которым меня привела концепция стресса, могли бы быть обнаружены кем-нибудь другим в рамках совершенно иной теории. В великой картине Природы все части взаимосвязаны, и в один и тот же пункт можно прийти самыми разными путями. Если вы смотрите на человека сквозь красные очки, вы в состоянии увидеть и узнать его, хотя видите его красным; кто-то другой, смотрящий на него сквозь зеленые очки, видит его точно так же, хотя и в другом цвете. Но какой смысл менять все время очки? Мы преуспеем гораздо больше, если наши глаза привыкнут к тем очкам, которые мы уже носим. Целая жизнь требуется для того, чтобы научиться смотреть сквозь широкоугольные линзы обширной теоретической концепции. Вот почему ни временные неудачи, ни однообразие скрупулезных проверок не должны сломить нашего упорства, если конечная цель, на наш взгляд, стоит того. Здесь уместно сказать несколько слов об очень важной проблеме — проблеме преодоления чувства угнетенности и неполноценности, нередко возникающего в самом начале научной карьеры, которое имеет своим последствием отсев студентов из вузов.

Некоторые студенты просто отказываются мириться с тем, что вызывает их презрение. Из вузов часто уходят весьма талантливые и оригинальные мыслители, не желающие или не умеющие приспособиться к устоявшейся рутине учебного заведения. Даже в лучших вузах толковый студент не может не заметить, что некоторые курсы разработаны из рук вон плохо, ряд лабораторных работ просто не нужны, а экзаменационные вопросы глупы.

В студенческие годы в моей альма-матер студенты говаривали не без некоторого злорадства, что в целом преподаватели могут быть разделены на три категории в зависимости от вопросов, которые они задают на экзаменах:

1) «самолюбователи» задающие вопросы, чтобы показать, какие они умные;

2) «злыдни» стремящиеся показать, какие студенты тупые;

3) «добряки» стремящиеся показать, какие студенты умные.

И только очень немногие преподаватели экзаменуют просто с целью выяснить знания студентов. Быть может, такая картина слегка преувеличена, но в любом случае студент, если он достаточно сильная личность, может приспособиться к своим преподавателям в той мере, в какой это необходимо, и не тратить время на роптания по поводу неизбежного. Другая трудность, которая ведет к отсеву студентов — это страх перед необходимостью показывать свои знания каждый раз, когда это требуется. Говоря конкретнее, студент отказывается мириться с унижительными условиями конкуренции, когда его способности постоянно сравниваются со способностями его сокурсников. Вполне возможно, что он не признает профессионального спорта, хотя любит заниматься спортом для себя и преуспевает в этом. Порой этот факт пытаются объяснить ленью студента, но типичный «кандидат на отсев» не ленив, он просто не гибок, чужд чувства коллективизма или избегает принимать на себя полную ответственность за сложную работу.

В науке человек такого типа будет удовлетворяться тем, что просто «околачивается» в лаборатории: он никогда не способен полностью освоить свою область за счет плановой систематической работы, особенно если это требует руководства группой или, по крайней мере, участия в работе группы. Он может писать превосходные небольшие статьи, но никогда — обширный обзор или монографию. В области литературы он может стать первоклассным критиком, но оригинальный роман или даже короткий рассказ, который он вечно собирается написать, так никогда и не материализуется. Он может даже уговорить самого себя, что в высшем образовании нет смысла, так как вообще все это можно изучить самостоятельно. Правда же заключается в том, что он просто не обладает достаточной самодисциплиной для преодоления той ужасной заторможенности, которую испытывает каждый

пишущий человек, когда приходит время прекратить просто говорить и мечтать о своей работе, а надо садиться и писать вполне определенный текст, огрехи которого уныло уставятся на своего творца, заставляя любого, не обладающего железной волей, пятиться назад, к комфорту досужей посредственности.

Существуют также студенты, предпочитающие думать, что они бросают вуз из-за недостатка способностей. Мои опыт всецело ограничен аспирантами, но тех из них, кому, увы, недостает таланта, не удается убедить в этом; и в то же время я потерял многих действительно одаренных учеников из-за их непреодолимого чувства неполноценности.

Устойчивость к успеху

Из всех великих ученых, которых я знал, одна только мадам Кюри осталась совершенно неиспорченной успехом.

А. Эйнштейн

Гораздо больше людей могут противостоять неудаче, нежели успеху. Бедствия могут даже облагородить человека, мобилизовав все лучшее в нем, в то время как слава низводит всех, кроме самых великих, до такого состояния, когда человек превращается в символ самодовольного авторитета или в лучшем случае становится добрым покровителем тех, кто славы лишен.

Как работа ведет талант к славе, так слава уводит его от работы, используя для этого множество способов. Во-первых, чувство опустошенности, когда наконец окончена трудная работа, или, по выражению Ницше, «меланхолия завершения». Когда разум исследователя, его ассистенты и инструментарий, объединенные воедино, приспособляются к определенному типу работы, она, независимо от степени оригинальности, становится рутинной. По достижении цели привычный ежедневный порядок внезапно ломается. В период последующего мрачного затишья увлекавшая ранее цель работы отсутствует. Ученый оказывается перед лицом угнетающей задачи — проанализировать цельный высокосвершенный механизм специализированных средств и приемов мышления, очистить как ум, так и лабораторию для дальнейших исследований. Но каких проблем? Ученый был настолько увлечен решением предыдущей задачи, что его ум еще плохо подготовлен для восприятия чего-либо нового. Раз уж работа привела его к выдающемуся достижению, то в сравнении с этим ничто не кажется ему заслуживающим внимания.

Многие ученые — я бы сказал большинство — фактически увязают в побочных результатах своего собственного успеха. Под их началом создаются большие институты, которыми надо управлять. Они получают огромную корреспонденцию, приглашения на чтение лекций, участие в церемонии открытия новых лабораторий или больниц, на издание монографий и составление обзоров. К ним приходят все больше и больше посетителей, бесконечное количество бывших студентов просят дать рекомендации при переходе с одной работы на другую и т. д. Времени на научную работу остается все меньше, и, хотя некоторые из этих предложений им даже приятны, в результате у них не остается ничего, кроме такого рода деятельности, не имеющей никакого отношения к научной.

Успех вреден также и порождаемой им лестию. Слава делает действующую личность действующим лицом. Хочет он или не хочет, но ученый должен с достоинством относиться порой к чрезмерным восхвалениям со стороны прессы, телевидения, научной общественности, иначе его скромность будет восприниматься с обидой. Затем знаменитость превращается в оракула. Даже если его профессиональные интересы ограничены областью биохимии, его мнение требуется по самым различным политическим, философским и даже религиозным вопросам. Если же он считает себя недостаточно компетентным, его обвиняют в чванстве и безразличии. И наконец, Великий Человек должен «одалживать свое имя» по каждому случаю: сюда относится написание статей, публичные выступления или как минимум многочасовые сидения в президиуме с единственной заботой — иметь внушительный вид.

Так слава безжалостно губит живую личность, превращая человека в памятник его собственным достижениям. Это не то признание, в котором нуждается ученый, но противодействие последствиям этого признания может потребовать столько же усилий, сколько отняла та самая работа, которая и привела его к славе.

Мужество

Древний мореплаватель так обращался к Нептуну, попав в жестокую бурю: «О боже! Ты можешь спасти меня, коли пожелаешь, а можешь погубить. Но какова бы ни была твоя воля, рулем своим я буду править по моему разумению».

М. де Монтень

Наша молодежь должна понять, что в Век Фундаментальных Исследований человек будет вести свои величайшие войны не силой юных мускулов, будет выигрывать свои битвы не отвагой штыковой атаки и готовностью погибнуть во имя дела. Теперь в мирное время, как и на войне, великие сражения человечества будут выигрывать герои другого склада: люди, обладающие сильным интеллектом и редкой разновидностью мужества — трезвой решимостью посвятить свою жизнь тому, что они считают достойной целью существования. Наши дети должны осознать, что гораздо труднее жить ради дела, чем умереть за него.

Мало кто считает мужество важным качеством научной деятельности. Оно и не является таковым в привычном смысле этого слова. Случается, конечно, что бактериолог заражается смертоносным микробом, что исследователи рентгеновских лучей (в том числе У. Кеннон) на первых порах подвергались опасности, так как необходимые защитные меры еще не были известны, что токсиколог может пасть жертвой одного из изучаемых им смертельных ядов. Однако люди склонны излишне драматизировать подобные несчастные случаи, ибо в науке они происходят не чаще, чем в других областях деятельности. Несмотря на все эти опасности, для того чтобы стать исследователем, великой отваги не требуется.

Иногда врач ставит на себе те или иные эксперименты, но они редко бывают опасными. Готовность подвергать себя риску производит на публику еще большее впечатление, чем несчастные случаи. И все же, на мой взгляд, делать вклад в науку, выступая в качестве морской свинки, просто глупо, за исключением очень редких случаев, когда никакая другая форма эксперимента не может привести к решению действительно важной проблемы. Каждый человек должен реализовывать свои лучшие способности, так что давайте оставим доблесть и физическую отвагу представителям вооруженных сил. Ученому нужна менее эффектная, но более устойчивая разновидность мужества, с тем чтобы выбрать деятельность, которая наверняка лишит его многих радостей, в том числе в семейной жизни и в достижении благосо-

стояния. Молодым начинающим врачом он должен стремиться к низкооплачиваемой работе в лаборатории, а не к более привлекательной работе в медицинских учреждениях. По мере роста профессионального уровня ему нужна немалая смелость, чтобы отказаться от предложения занять высокооплачиваемую и влиятельную административную должность. Еще большее мужество потребуется для продолжения оригинальной научно-исследовательской работы, не получающей ни моральной, ни материальной поддержки.

Молодой человек, желающий пойти в науку, должен быть способен к переоценке ценностей и к отказу от общепринятых символов успеха, в особенности от культа «красивой жизни». Для этого нужны незаурядное мужество и вера — прежде всего в свои собственные еще не испытанные возможности.

Здоровье и энергия

Упоминание здоровья и энергии в числе полезных для занятия наукой качеств может показаться излишним. Эти качества так или иначе важны для любой деятельности; сидячий образ жизни ученого, быть может, предполагает их не в меньшей степени, чем занятия другими профессиями. Ученому-«фундаментальщику», безусловно, не нужна мощная мускулатура, но слабое, подверженное болезням, чересчур изнеженное тело неспособно противостоять тяжелым нагрузкам, с которыми сопряжены высшие достижения в любой области. Ученый, который стоя проводит в лаборатории долгие часы или напрягает все свои умственные силы, погружаясь в многочасовые абстрактные размышления, нуждается в дисциплинированном, мужественном и, я бы сказал, спартанском образе жизни. Он должен находить способы поддерживать свою физическую форму, несмотря на искусственно созданные работой в лаборатории жизненные привычки. Верно, что иногда физический или психический дефект может послужить движущей силой для совершенствования человеком своих творческих и интеллектуальных способностей, но наличие такого дефекта требует еще большего внимания к своей физической форме.

Продолжение следует...



МИХАИЛ КОНСТАНТИНОВИЧ КЕВРА (к 80-летию со дня рождения)

7 ноября 2023 г. исполнилось 80 лет известному белорусскому клиническому фармакологу, ученому, врачу, педагогу, профессору кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета, доктору медицинских наук Михаилу Константиновичу Кевре.

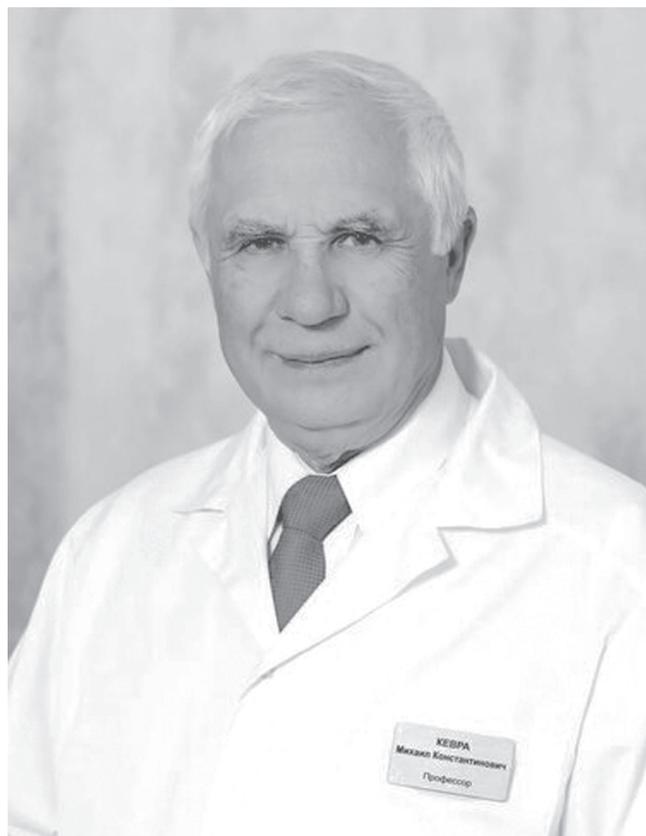
Родился Михаил Константинович в д. Галимщина Ивьевского района Гродненской области. Еще в детстве он знал, что свяжет свою жизнь с медициной.

В 1960 г. поступил в Минский государственный медицинский институт (МГМИ). Михаил Константинович хотел быть врачом-терапевтом, читал много книг по медицине. Параллельно с учебой набирался практического опыта, работая в 4-й городской клинической больнице Минска санитаром, затем медбратом. Будучи студентом II курса увлекся наукой благодаря лекциям профессора кафедры фармакологии Константина Станиславовича Шадурского.

Михаил Константинович занялся исследовательской работой в студенческом научном кружке по фармакологии. Впоследствии это и определило его дальнейшую судьбу и развитие в науке. Только за годы учебы было написано 13 научных публикаций на основании проведенных экспериментальных исследований. Многочисленные выступления с докладами на республиканских и всесоюзных научных студенческих конференциях были отмечены дипломами победителя конкурсов.

После окончания института в 1966 г. он был назначен на должность главного врача Добриневской участковой больницы Дзержинского района Минской области. С 16 декабря 1967 г. по настоящее время Михаил Константинович работает в МГМИ (с 2001 г. Белорусский государственный медицинский университет — БГМУ), где прошел путь от ассистента кафедры фармакологии до заведующего кафедрой клинической фармакологии. Профессор М. К. Кевра является основоположником клинической фармакологии в Республике Беларусь. Еще в 1972 г. впервые в стране он начал читать курс лекций по данной дисциплине для клинических ординаторов.

В 1973 г. М. К. Кевра блестяще защитил кандидатскую диссертацию на тему «Фармакологическая характеристика соединения 48/80», выполненную под руководством профессора К. С. Шадурского и старшего научного сотрудника Б. В. Дубовика. Он впервые в СССР провел экспериментальное изучение фармакологических свойств соединения 48/80, которое использовалось в качестве фармакологического анализатора при изучении роли тучных клеток соедини-



тельной ткани в патогенезе лучевых поражений, аллергических заболеваний, а также при токсическом действии некоторых лекарственных средств и бактериальных токсинов. Актуальные материалы диссертации были переданы для использования странам-членам Совета экономической взаимопомощи.

В 1976 г. по настоятельным просьбам студентов и преподавателей организовал элективные курсы по клинической фармакологии для студентов лечебного и педиатрического факультетов МГМИ. С 1983 г. курс клинической фармакологии включен в учебный план студентов различных факультетов.

В 1984 г. Михаилу Константиновичу первому в Советском Союзе было присвоено звание доцента по клинической фармакологии. С этого же года он стал заведующим кафедры и возглавлял ее на протяжении 25 лет. На него были возложены обязанности по чтению лекций, созданию учебно-методической документации по новой учебной дисциплине и координации работы службы. Кафедру разместили на базе 4-й городской клинической больницы Минска и укомплектовали тремя штатными преподавателями.

За время практической работы в должности заведующего кафедрой раскрылись его выдающиеся педагогические, организаторские, научно-исследовательские и врачебный таланты. Благодаря своей увлеченности клинической фармакологией ему удалось привить своим сотрудникам любовь к новой дисциплине и взрастить квалифицированных специалистов. Михаил Константинович приложил много усилий по организации преподавания клинической фармакологии и в других вузах Республики Беларусь.

Организация службы клинической фармакологии была связана с большими трудностями, поскольку в Республике Беларусь далеко не все врачи, в том числе и некоторые руководители здравоохранения, понимали, что представляет собой клиническая фармакология и какова ее роль в системе здравоохранения. Для разъяснения врачебному сообществу сути клинической фармакологии М. К. Кевра неоднократно встречался с руководством Министерства здравоохранения республики, часто публиковался в печати, выступал по радио и телевидению.

Благодаря усердному труду в 1989 г. Михаил Константинович Кевра был назначен на должность главного внештатного клинического фармаколога Министерства здравоохранения, которую возглавлял на протяжении 20 лет. Ему была поручена подготовка приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь о создании Фармакологического и Фармакопейного комитетов. Позже на их основе был создан РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Михаилу Константиновичу удалось утвердить новую в стране специальность «врач-клинический фармаколог» (2006) и подготовить необходимую документацию для издания приказа о создании службы.

М. К. Кевра принимал активное участие в создании перечней основных лекарственных средств, стандартов (протоколов) диагностики, лечения и профилактики заболеваний у взрослых и детей, формулярной системы, в разработке первых законов Республики Беларусь «О здравоохранении» и «О лекарственных средствах», приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении правил проведения клинических испытаний лекарственных средств» и «Об аккредитации лечебно-профилактических учреждений по проведению клинических испытаний и аттестации специалистов, занимающихся клиническими испытаниями» и др., Постановления Совета Министров Республики Беларусь «О концепции развития здравоохранения Республики Беларусь».

Длительные и кропотливые научные исследования явились основанием для написания М. К. Кеврой докторской диссертации на тему «Системное действие α -фактора некроза опухолей и клиническая эффективность его модификаторов при ревматоидном артрите и сепсисе», которую он успешно защитил в 2004 г. Научным консультантом диссертации был доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР Б. В. Дубовик. В 2006 г.

М. К. Кевре присвоено звание профессора. Под его руководством издано множество научно-методических и учебных пособий для студентов, преподавателей и практикующих врачей. При активном участии Михаила Константиновича в МГМИ была открыта очная и заочная клиническая ординатура по клинической фармакологии, а также аспирантура для подготовки научных кадров, организовано проведение циклов повышения квалификации по клинической фармакологии для преподавателей клинических кафедр МГМИ. Благодаря стараниям М. К. Кевры на курсе клинической фармакологии в помощь студентам был создан уникальный музей лекарственных препаратов, аналогов которому в Советском Союзе не было.

Научные интересы М. К. Кевры разносторонние: от изучения участия тучных клеток во многих патологических процессах до выяснения роли провоспалительного цитокина α -фактора некроза опухолей (α -ФНО) в патогенезе тяжелых заболеваний человека и создания лекарственных средств для их коррекции. Михаил Константинович глубоко и всесторонне исследовал биологическую активность генно-инженерного α -ФНО. Он установил высокую эффективность применения пентоксифиллина и глюкокортикостероидов, а также их комбинаций для профилактики и лечения интоксикации рекомбинантным α -ФНО. Теоретически обосновал и клинически подтвердил высокую эффективность и безопасность применения комбинации нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) с пентоксифиллином в терапии больных ревматоидным артритом, а также пентоксифиллина с преднизолоном (метилпреднизолоном) в лечении сепсиса.

Впервые Михаил Константинович установил патогенетическую роль индуцибельного α -ФНО в развитии эрозивных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при длительном применении НПВС и доказал возможность их профилактики с помощью пентоксифиллина. Данные проведенных исследований были использованы для разработки метода профилактики НПВС гастропатий, который успешно применяется в нашей стране и за рубежом. В результате создан и выпускается РУП «Белмедпрепараты» лекарственный препарат «Диклопентил», обладающий выраженными анальгезирующими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами, и даже при длительном применении высоких доз крайне редко вызывает незначительные клинические проявления лекарственной гастропатии.

Михаил Константинович имеет богатый опыт проведения клинических испытаний лекарственных препаратов. Он прошел подготовку по правилам проведения клинических испытаний при FDA (Вашингтон, США) и ВОЗ (Бад-Ноенар, Германия, Москва, Россия). Руководил проведением и лично участвовал в клинических испытаниях 97 отечественных и зарубежных лекарственных средств.

М. К. Кевра опубликовал более 400 научных работ, в том числе более 50 в зарубежных изданиях, является автором 7 монографий и 5 справочников, более 30 учебно-методических пособий и 45 инструкций

по применению для практического здравоохранения. Он получил 3 патента на лекарственные средства, 3 авторских свидетельства и 6 рационализаторских предложений. Михаил Константинович подготовил 4 кандидатов медицинских наук. Результаты проведенных исследований профессор часто докладывает на международных и национальных конгрессах, съездах и конференциях.

Михаил Константинович — высококвалифицированный врач, имеющий высшую аттестационную категорию, консультирует тяжелых пациентов со всей республики. В 1989 г. он впервые в нашей стране организовал и возглавляет Минский городской консультативный центр лекарственной патологии, который расположен на базе 4-й городской клинической больницы им. Н. Е. Савченко. Консультации пациентов в Центре проводят также квалифицированные сотрудники кафедры клинической фармакологии БГМУ.

Профессор М. К. Кевра проводит большую общественную работу. Он являлся членом совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, членом экспертного совета при Высшей аттестационной комиссии, членом Республиканской комиссии по присвоению врачебных квалификационных категорий, членом редколлегий и редакционных советов отечественных и зарубежных медицинских журналов. Был

членом КПСС и многократно избирался членом партийного бюро факультета. На протяжении многих лет являлся членом Комиссии по лекарственным средствам Минздрава. В настоящее время — внештатный эксперт Следственного комитета Республики Беларусь по клинической фармакологии. Михаил Константинович часто публикуется в газетах и журналах, выступает по радио и на телевидении по вопросам эффективного и безопасного применения лекарственных средств.

За длительную плодотворную работу М. К. Кевра награжден Почетными грамотами ЦК ВЛКСМ, ЦК ЛКСМБ, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Почетным знаком «Союз обществ Красного Креста и Красного Полумесяца СССР», знаком «Отличнику санитарной обороны СССР», медалью СНГ «За заслуги в научной деятельности», знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь».

Михаил Константинович Кевра — глыба белорусской медицинской науки, умелый руководитель и талантливый педагог. Пользуется заслуженным авторитетом и уважением среди сотрудников университета и студентов, практикующих врачей, в широкой медицинской и научной общественности нашей страны и за ее пределами.



^{1,2}В. П. ФИЛОНОВ, ²А. С. ДОЛГИН, ³О. В. САВИНОВА

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИСЕПТИКОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²ЗАО «БелАсептика», Минск, Беларусь

³РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Рассмотрены некоторые меры профилактики острых респираторных вирусных инфекций и освещены вопросы эффективности антисептиков на изопропиловом и этиловом спиртах при инфекциях, вызываемых оболочечными и безоболочечными вирусами.

Ключевые слова: ОРВИ, антисептики, оболочечные и безоболочечные вирусы.

About some issues of the viral infections prevention and approaches to the use of antiseptics for the prevention of infections caused by enveloped and non-enveloped viruses

The article is devoted to some acute respiratory viral infections prevention measures and highlights the antiseptical efficacy problems of isopropyl and ethyl alcohol -based antiseptics for infections caused by enveloped and unenveloped viruses.

Key words: acute respiratory viral infections, antiseptics, enveloped and non-enveloped viruses.

HEALTHCARE. 2024; 1: 76—80.

MODERN APPROACHES TO THE USE OF ANTISEPTICS FOR THE PREVENTION OF THE VIRAL INFECTIONS

V. P. Filonov, A. S. Dalgin, V. V. Savinava

Цель данной статьи — напомнить о некоторых мерах профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и осветить вопросы эффективности антисептиков на изопропиловом и этиловом спиртах при инфекциях, вызываемых оболочечными и безоболочечными вирусами.

Респираторные вирусы, которые вызывают множество острых респираторных заболеваний, распространяются главным образом от человека к человеку через вдыхание мельчайших капелек, образующихся при кашле и чихании.

В настоящее время все больше данных о том, что в распространении ОРВИ важное место занимает передача через загрязненные руки и предметы, контаминированные вирусами.

Чтобы обезопасить себя и окружающих лиц от инфицирования, необходимо соблюдать «респираторный этикет» — свод простых и вместе с тем очень эффективных правил поведения во время сезонной заболеваемости ОРВИ, направленных на ограничение распространения респираторных заболеваний.

Вот эти правила:

— при кашле и чихании необходимо использовать носовой платок, предпочтительнее применять одноразовые бумажные платки, которые выбрасывают сразу после использования;

— при отсутствии носового платка простуженные должны чихать и кашлять в сгиб локтя, а не в ладони, так как традиционное прикрывание рта ладонью приводит к распространению инфекции через руки и предметы обихода. Помните, что на руки попадают микробы и вирусы буквально со всего — из вашего носа, рук знакомых при рукопожатии, поручней в автобусе, дверных ручек, денег и т. д.;

— важно часто и тщательно соблюдать мероприятия по гигиене рук и стараться не прикасаться руками к губам, носу и глазам;

— по возможности избегать в закрытых помещениях кашляющих и чихающих людей и держаться от них на расстоянии.

При этом мероприятия по гигиене рук наиболее простые и эффективные среди всех профилактических мероприятий «респираторного этикета».

Необходимо помнить, что инфекция легко передается через грязные руки. По данным исследований, приведенным в источниках литературы, руки до 300 раз в день контактируют с отделяемым из носа и глаз, со слюной. При рукопожатии, через дверные ручки, другие предметы вирусы переходят на руки здоровых людей, а оттуда к ним в нос, глаза, рот.

Вместе с тем не всегда имеется возможность провести простейшую процедуру — гигиеническое мытье рук. Так, нахождение в транспорте, магазинах, других общественных местах, использование наличных денег не всегда позволяют своевременно провести мытье рук. Учитывая это, а также неизбежное появление новых инфекций, в том числе вирусной этиологии, дезинфицирующие средства и антисептики были и остаются препаратами «первого эшелона», обеспечивающими немедленную и эффективную противоэпидемическую защиту населения.

Решить данную проблему возможно используя карманные (носимые) емкости со спирто-содержащими антисептическими средствами или салфетки в индивидуальной упаковке, пропитанные антисептиками, которые являются наиболее эффективными.

Прерывание передачи вирусов среди населения без применения этанолсодержащих антисептиков не может быть гарантировано. Данные литературы последних лет показывают, что антисептики на основе только 1-пропанола и 2-пропанола не эффективны против инфекций, вызываемых безоболочечными вирусами. Антисептики на основе этилового спирта обладают широким спектром вирулицидного действия в том числе и в отношении безоболочечных вирусов.

Во многих странах мира продолжается оценка эффективности разработанных ранее профилактических мер, направленных на разрыв механизма передачи вирусных инфекций. Так, в частности, в Европейском союзе проведены дополнительные исследования эффективности антисептиков на различных активно действующих веществах в отношении вирусных инфекций. Первые результаты исследований были опубликованы еще в октябре 2020 г., когда Немецкая ассоциация прикладной гигиены определила свою позицию по данному вопросу, поддержанную Федеральной ассоциацией врачей общественного здравоохранения, Немецким обществом гигиены и микробиологии,

Немецким обществом больничной гигиены, Немецкой ассоциацией по контролю вирусных заболеваний, Немецким ветеринарным обществом, Европейским комитетом по инфекционному контролю, Немецким обществом вирусологии, Немецким обществом гигиены, экологической и профилактической медицины, Австрийским обществом гигиены, микробиологии и профилактической медицины и Институтом Роберта Коха, а именно: «Этанол незаменим для гигиенической антисептики рук из-за его эффективности против безоболочечных вирусов, поскольку альтернативы ему не существует [1]».

После этого позиция медицинской общественности Европейского союза нашла отражение в Меморандуме Целевой группы по спиртовым антисептикам для рук (ABHR), Сотрудничающего центра ВОЗ по безопасности пациентов и Комиссии по больничной гигиене и профилактике инфекций (KRINKO), Института Роберта Коха (Меморандум) [2].

Результаты проведенных исследований в Меморандуме свидетельствуют, что вирусы без оболочки обладают значительно большей устойчивостью к химическим агентам, чем вирусы с оболочкой. Из 3 спиртов, используемых в препаратах для обработки рук (этанол, 2-пропанол и 1-пропанол), только препараты на основе этанола оказались эффективными в течение 30—60 с против безоболочечных вирусов, таких как адено-, полио-, ЕСНО, Коксаки и другие энтеровирусы человека, вирусов папилломы человека в количественном суспензионном тесте. Составы, содержащие 2-пропанол и 1-пропанол, недостаточно активны. 1-пропанол не эффективен против Коксаки, полиовируса и энтеровируса человека при концентрации 90 % в течение 5 мин. В течение 2 мин 80, 90 и 97 %-ные растворы 1-пропанола и 2-пропанола и в течение 3 мин 70 и 90 %-ные растворы 1-пропанола и 2-пропанола были неэффективны против полиовируса. Напротив, этанол был эффективен в концентрациях ≥ 70 % в суспензионном методе и *in vivo* на руках [2].

В Меморандуме перечислены примеры безоболочечных вирусов, которые были обнаружены на руках, передача которых через руки привела к внутрибольничным инфекциям и вспышкам (аденовирусы, бокавирус, вирусы Коксаки, ЕСНО и другие энтеровирусы человека, вирус гепатита А, вирус папилломы человека, норовирус, парвовирус, ротавирус и т. д.) [2].

Авторы Меморандума констатируют, что антисептики, содержащие этанол, являются критически важным оружием против инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и роста заболеваемости и смертности среди пациентов во всем мире [2].

Материал и методы

Исследования проводили в соответствии с Методическими рекомендациями «Исследование вирулицидных свойств дезинфицирующих и антисептических препаратов» 04.04.96 г. № 67-9610 [3]. Суспензионным методом исследовали вирулицидную активность дезинфицирующих средств (ДС) в отношении энтеровируса ЕСНО 6, аденовируса 5-го типа, вируса гриппа А (H1N1). Вирусы, использованные в испытаниях, получены из Специализированной коллекции вирусов и бактерий, патогенных для человека, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Для работы с вирусами использовали перевиваемые культуры клеток: рабдомиосаркомы человека RD (для ЕСНО 6), эпидермоидной карциномы человека Нер2С (для аденовируса), почки собаки MDCK (для гриппа А). В качестве среды поддержки использовали среду Игла Дулбеко (ДМЕ).

Структура исследования. Вирусосодержащую суспензию и ДС объединяли и выдержива-

ли при комнатной температуре в пределах экспозиции, указанной в инструкции. После этого готовили 10-кратные разведения вирусосодержащего материала, обработанного раствором ДС, и вносили на сформированный монослой культуры клеток. Культуру клеток инкубировали при оптимальной температуре и определяли наличие или отсутствие инфекционного вируса. Репродукцию вируса в клетках оценивали по вирусиндуцированному цитопатическому эффекту с помощью метода микроскопии.

Критерии учета результатов испытаний. Эффект вирулицидного действия ДС оценивали по степени ингибирования инфекционного вируса, измеряемого в Ig ТЦИД₅₀. Критерием эффективности являлось снижение титра вируса по сравнению с контрольной группой, которое должно быть не менее 4,0 Ig ТЦИД₅₀. Титр вируса вычисляли методом Рида и Менча.

Результаты и обсуждение

Для проведения испытаний вирулицидных свойств в отношении мелкого безоболочечного вируса ЕСНО 6 были отобраны 8 ДС на основе этилового спирта различных производителей (табл. 1).

Все средства выпускаются в виде готового к применению раствора, время экспозиции было одинаковым для всех средств — 30 с. Концентрация этилового спирта в ДС составила

Таблица 1

Вирулицидная эффективность ДС в отношении вируса ЕСНО 6 при экспозиции в течение 30 с

Состав ДС	Область применения	Снижение титра вируса Ig ТЦИД ₅₀
1. Спирт этиловый 70±1 %, вода питьевая, битрекс 0,0015 %, метанол ≤0,05	Для обработки рук и кожных покровов	4,64
2. Спирт этиловый 70±1 %, вода питьевая, битрекс 0,0015 %	Для обработки поверхностей	5,01
3. Спирт этиловый ректификованный из пищевого сырья 70±1 %, вода питьевая, битрекс 0,0015 %, глицерин 0,5	Для обработки рук	5,00
4. Спирт этиловый технический 70±1 %, вода питьевая, битрекс 0,0015 %, глицерин 1,0, раствор перекиси 0,6	Гигиеническая обработка рук, поверхностей	4,85
5. Спирт этиловый 70±1 %, вода деминерализованная, глицерин, диэтилфталат, полимерный загуститель	Для обработки рук	4,48
6. Спирт этиловый 75 %, вода питьевая, перекись водорода 1 %, глицерин 1 %	Для обработки рук и перчаток	5,37
7. Спирт этиловый 75 %, вода питьевая, глицерин 0,1 %	Для обработки рук	4,89
8. Спирт этиловый 75 %, вода питьевая, пантенол 2—2,5 %, глицерин до 1 %, полимерный загуститель	Для обработки рук	4,24

Таблица 2

Вирулицидная эффективность ДС № 8 при экспозиции в течение 30 с

Тест вирус	Наличие оболочки	Тип нуклеиновой кислоты	Снижение титра вируса Ig ТЦИД ₅₀
ЕСНО 6	Нет	РНК	4,24
Аденовирус 5-го типа	Нет	ДНК	>5,0
Грипп А	Есть	РНК	>5,0

от 70 до 75 %, степень инактивации вируса варьировала от 4,24 до 5,37 Ig ТЦИД₅₀. Таким образом, все исследованные ДС испытания в отношении мелкого безоболочечного вируса сем. *Picornaviridae* выдержали. ДС № 5 и 8 производятся в виде геля, однако это существенно не повлияло на их эффективность. Поскольку образец № 8 из исследованных ДС проявил наиболее низкую активность в отношении безоболочечного вируса, он был отобран для дальнейших испытаний в отношении аденовируса и вируса гриппа (табл. 2).

Полученные результаты подтверждают данные об эффективности этилового спирта в отношении безоболочечных вирусов в концентрациях ≥ 70 %, а также представление о том, что средство, обладающее активностью в отношении более устойчивых вирусов, эффективно в отношении менее устойчивых [2].

В период пандемии коронавирусной инфекции резко расширилось использование антисептиков населением, что придало новую актуальность и практическое значение целесообразности использования антисептиков на основе этанола, позволяющих предотвращать распространение наиболее широкого спектра инфекций.

В Республике Беларусь производится и реализуется широкая номенклатура антисептиков как на этиловом, так и на пропиловом или изопропиловом спирте. Но антисептики на изопропиловом спирте производятся из импортного сырья, и, соответственно, цена их дороже, а на этаноле — из отечественного сырья, и, следовательно, они дешевле.

Таким образом, антисептики на основе этилового спирта в концентрациях ≥ 70 % проявляют стабильную эффективность как в отношении безоболочечных, так и оболочечных вирусов. На данный момент средства для дезинфекции кожных покровов, антисептики на основе этанола по спектру вирулицидной активности являются незаменимыми.

В больницах и других медицинских учреждениях, домах престарелых, на предприятиях пищевой промышленности, в общественном питании, торговле, на объектах коммунально-бытового обслуживания и среди населения прерывание передачи безоболочечных вирусов без применения этанолсодержащих антисептиков не может быть гарантировано.

Их использование увеличит эффективность профилактических и противоэпидемических мер в отношении широкого круга инфекций, вызываемых как оболочечными, в том числе вирусами гриппа и коронавирусом, так и безоболочечными вирусами, что, в свою очередь, значительно снизит заболеваемость населения вирусными инфекциями, расходы государства и каждого конкретного человека на их лечение.

Наиболее удобными в повседневном применении населением являются карманные (носимые) емкости со спиртосодержащими антисептическими средствами или салфетки, пропитанные антисептиками в индивидуальной упаковке. Небольшой объем салфеток, простота и удобство их применения, возможность использования после каждого контакта с потенциально инфицированными поверхностями и предметами и свободного приобретения в аптечной сети делают салфетки, пропитанные антисептическими спиртосодержащими средствами, основным, наиболее подходящим для каждого, средством соблюдения гигиены рук при профилактике ОРВИ.

Контактная информация:

Филонов Валерий Петрович — д. м. н., профессор, советник ген. директора.

ЗАО «БелАсептика».

Ул. Армейская, 8, ком. 7., 223043, д. Цяннка, Минский район, Минская область.

Сл. тел. +375 17 500-33-01.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. В. С.

Сбор и обработка материала: О. В. С., А. С. Д.

Написание текста: В. П. Ф., О. В. С., А. С. Д.

Редактирование текста: В. П. Ф., О. В. С., А. С. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ethanol ist als biozider Wirkstoff zur hygienischen Handedesinfektion unverzichtbar*. Verbund für Angewandte Hygiene e.V. www.vah-online.de, 20. Oktober 2020. Available at: https://vah-online.de/files/download/news/VAH_Ethanol_Biozidwirkstoff_29Oktober2020.pdf. (accessed 2 November 2023).

2. Kramer A., Arvand M., Christiansen B. et al. *Ethanol is indispensable for virucidal hand antisepsis: memorandum from the alcohol-based hand rub (ABHR) Task Force, WHO Collaborating Centre on Patient Safety, and the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO), Robert Koch Institute, Berlin, Germany*. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2022; 11 (1): 93. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01134-7>. (accessed 2 November 2023).

3. Титов Л. П., Бореко Е. И., Гудков В. Г. и др. *Исследование вирулицидных свойств дезинфицирующих и антисептических препаратов: метод. рекомендации*. Минск, 1996. 60 с.

REFERENCES

1. *Ethanol ist als biozider Wirkstoff zur hygienischen Handedesinfektion unverzichtbar*. Verbund für Angewandte Hygiene e.V. www.vah-online.de, 20. Oktober 2020. Available at: https://vah-online.de/files/download/news/VAH_Ethanol_Biozidwirkstoff_29Oktober2020.pdf. (accessed 2 November 2023).

2. Kramer A., Arvand M., Christiansen B. et al. *Ethanol is indispensable for virucidal hand antisepsis: memorandum from the alcohol-based hand rub (ABHR) Task Force, WHO Collaborating Centre on Patient Safety, and the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO), Robert Koch Institute, Berlin, Germany*. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2022; 11 (1): 93. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01134-7>. (accessed 2 November 2023).

3 Titov L. P., Boreko E. I., Gudkov V. G. et al. *Investigation of virulicide properties of disinfectants and antiseptics: methodical recommendations*. Minsk, 1996. 60 p.

Поступила 17.10.2023.

Принята к печати 24.11.2023.

**Адрес редакции:**

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 03.01.2024. Тираж экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.