

*Журнал Научное обозрение.
Медицинские науки
зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-57452*

*Учредитель, издательство и редакция:
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,
Почтовый адрес: 105037, г. Москва, а/я 47
Адрес редакции: 410056, Саратовская область,
г. Саратов, ул. им. Чапаева В.И., д. 56*

**Founder, publisher and edition:
LLC SPC Academy of Natural History,
Post address: 105037, Moscow, p.o. box 47
Editorial address: 410056, Saratov region,
Saratov, V.I. Chapaev Street, 56**

*Подписано в печать 27.03.2020
Дата выхода номера 27.04.2020
Формат 60×90 1/8*

*Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,
410035, Саратовская область,
г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5*

**Signed in print 27.03.2020
Release date 27.04.2020
Format 60×90 8.1**

**Typography
LLC SPC «Academy Of Natural History»
410035, Russia, Saratov region,
Saratov, 5 Mamontovoi str.**

*Технический редактор Байгузова Л.М.
Корректор Дудкина Н.А.*

*Тираж 1000 экз.
Распространение по свободной цене
Заказ НО 2020/2
© ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания

**From 2014 edition of the journal resumed
by Academy of Natural History**

Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова
Editor in Chief: N.Yu. Stukova

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2020 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
статьи проблемного
и научно-практического характера***

The issue contains scientific reviews,
problem and practical scientific articles

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшаитов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки (14.01.00, 14.02.00, 14.03.00)

ОБЗОР

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ: ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Гончарова М.А., Петров Ю.А., Кислякова Н.Н. 5

ОБЗОР

РОЛЬ НАДФН (НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДФОСФАТ
ВОССТАНОВЛЕННЫЙ)-ОКСИДАЗ В ФОРМИРОВАНИИ
АЛКОГОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Ефременко Е.С. 10

СТАТЬЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ
ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Агруц К.Р., Пасман Н.М., Степанова А.А., Каткова Н.С.,
Дударева А.В., Кустов С.М., Проничева С.В., Воронова Н.В.* 16

СТАТЬЯ

АНАЛИЗ УСЛОВИЙ ТРУДА И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ
В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ФОРМЫ СОБСТВЕННОСТИ

Воробьев М.В., Джураева Ш.Ф. 21

СТАТЬЯ

ТРОМБОЦИТОПАТИИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ АДГЕЗИИ
И АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Исаева Б.Э., Макимбетов Э.К. 26

СТАТЬЯ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ У ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

*Бообекова А.А., Жантайбекова Э.К., Орозова Ч.А.,
Калканбаева Ч.К., Сатыбалдиева А.Ж., Джакыпова А.К.* 30

СТАТЬЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ
У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ

Агруц Р.В., Яковец Е.А. 35

ОБЗОР

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ
МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ

Мясникович А.А., Тишкова Е.В. 40

СТАТЬЯ

РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ ЛИХОРАДКИ НЕЯСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Кашаев И.Х., Большеланов М.А., Щевелева Т.Н. 46

ОБЗОР

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ КОНТАМИНАЦИИ ЯЙЦАМИ
ТОХОСАРА SPP. ПОЧВЫ ОБЩЕСТВЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ

Самофалова Н.А., Вагин Н.А. 51

СТАТЬЯ

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
КОМПЕТЕНЦИЙ СПЕЦИАЛИСТОВ СО СРЕДНИМ МЕДИЦИНСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ
В СИСТЕМЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Шульгина И.В. 57

CONTENTS
Medical sciences (14.01.00, 14.02.00, 14.03.00)
REVIEW

- GENITAL ENDOMETRIOSIS: BASIC DIRECTIONS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT
Goncharova M.A., Petrov Yu.A., Kislyakova N.N. 5

REVIEW

- THE ROLE OF NADPH OXIDASES IN THE FORMATION
 OF ALCOHOL-INDUCED OXIDATIVE STRESS
Efremenko E.S. 10

ARTICLE

- EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MODERN CORRECTION
 METHODS CERVICAL INSUFFICIENCY
*Agruts K.R., Pisman N.M., Stepanova A.A., Katkova N.S.,
 Dudareva A.V., Kustov S.M., Pronicheva S.V., Voronova N.V.* 16

ARTICLE

- THE ANALYSIS OF WORKING CONDITIONS AND THE STATE OF HEALTH OF DENTISTS
 IN THE MEDICAL ORGANIZATIONS OF VARIOUS FORM OF OWNERSHIP
Vorobev M.V., Dzhuraeva Sh.F. 21

ARTICLE

- THROMBOCYTOPATHIES IN CHILDREN WITH IMPAIRED
 PLATELET ADHESION AND AGGREGATION
Isaeva B.E., Makimbetov E.K. 26

ARTICLE

- FEATURES COURSE OF LABOR IN WOMEN WITH UROGENITAL INFECTION
 ON THE BACKGROUND OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY
*Boobekova A.A., Zhantaybekova E.K., Orozova Ch.A.,
 Kalkanbaeva Ch.K., Satybaldieva A.Zh., Dzhakypova A.K.* 30

ARTICLE

- EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT
 OF VARICOCELE IN MEN WITH INFERTILITY
Agruts R.V., Yakovets E.A. 35

REVIEW

- PATHOGENETIC VALUE OF REGULATION MECHANISMS DISORDERS
 IN THE PURINS METABOLISM
Myasnikovich A.A., Tishkovets E.V. 40

ARTICLE

- DEVELOPMENT OF AN INFORMATION SYSTEM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
 OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
Kashaev I.K., Bolshelapov M.A., Sheveleva E.T. 46

REVIEW

- FOREIGN STUDIES ON THE TOXOCARA SPP. EGGS CONTAMINATION
 OF THE PUBLIC AREA SOILS
Samofalova N.A., Vagin N.A. 51

ARTICLE

- PERSONALIZED APPROACH TO IMPROVING PROFESSIONAL
 COMPETENCIES OF SPECIALISTS WITH SECONDARY MEDICAL
 EDUCATION IN THE SYSTEM OF POSTGRADUATE EDUCATION
Shulgina I.V. 57

ОБЗОР

УДК 618.174-02:618.11:616.839

**ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ:
ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Гончарова М.А., Петров Ю.А., Кислякова Н.Н.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: gonchmar98@mail.ru

В настоящее время одним из довольно распространенных заболеваний, приводящих к развитию бесплодия у женщин как фертильного, так и инфертильного возраста, считают эндометриозную болезнь. Этот процесс может развиваться как генитально, так и экстрагенитально, вовлекая в патологические изменения органы брюшной полости, мочевого пузыря или ткань легких. На сегодня зарегистрировано около 176 млн случаев заболевания эндометриозом, а это значит, что каждая 10-я женщина репродуктивного возраста страдает этим недугом. Несмотря на большое количество проводимых исследований, направленных на изучение этого заболевания, эндометриоз по-прежнему остается в числе основных медико-социальных проблем, требующих тщательного подхода к их решению. В далеком прошлом обоснование этого заболевания осуществлялось на основании гистологического исследования, в то время как сейчас диагноз может быть поставлен при помощи неинвазивных методов исследования: УЗИ, МРТ. В лечении эндометриоза, несмотря на высокую эффективность хирургических методов, все чаще прибегают к консервативной терапии, позволяющей сохранить репродуктивную функцию женщины. В статье предложен анализ литературы, посвященной изучению основных аспектов этиологии, патогенеза, клиники, а также ведущие методы диагностики и способы лечения генитального эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, диагностика, малоинвазивное хирургическое лечение, гормональная терапия, репродуктивное здоровье

**GENITAL ENDOMETRIOSIS: BASIC DIRECTIONS
OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

Goncharova M.A., Petrov Yu.A., Kislyakova N.N.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: gonchmar98@mail.ru

This process can develop both genital and extragenital, involving the abdominal organs, bladder or lung tissue in pathological changes. Today, about 176 million cases of endometriosis are registered, which means that every 10th woman of reproductive age suffers from this ailment. Despite the large number of ongoing studies aimed at studying this disease, endometriosis is still among the main medical and social problems that require a careful approach to solving them. In the distant past, the justification of this disease was carried out on the basis of histological examination, while now, the diagnosis can be made using non-invasive research methods – ultrasound, MRI. In the treatment of endometriosis, despite the high efficiency of surgical methods, they are increasingly resorting to conservative therapy, which allows to preserve the woman's reproductive function. The article offers an analysis of the literature devoted to the study of the main aspects of etiology, pathogenesis, clinic, as well as leading diagnostic methods and methods of treating genital endometriosis.

Keywords: endometriosis, diagnosis, minimally invasive surgical treatment, hormone therapy, reproductive health

В последние годы эндометриоз занимает 3-е место среди гинекологических заболеваний, поражая около 50% женщин репродуктивного возраста и вызывая не только структурные изменения органов репродуктивной системы, но и нарушения их функций, приводя к бесплодию, психоэмоциональным расстройствам и снижению качества жизни. Первые упоминания об этом заболевании встречаются в папирусах древних египтян, однако в научной литературе эндометриоз был впервые описан профессором Карлом фон Рокитанским в 1860 г. как патологический процесс, изменяющий структуру репродуктивных органов [1]. Но сам термин «эндометриоз» был введен в медицинскую практику в 1892 г. Blair Bell. Данное заболевание характеризуется

не только развитием гистологического изменения структуры ткани эндометрия, но и нарушением функции репродуктивной системы, развитием бесплодия.

Цель исследования: анализ литературы, посвященной вопросам изучения генитального эндометриоза как одной из основных причин развития бесплодия у женщин фертильного возраста.

Учитывая распространенность, в настоящее время проводится множество исследований с целью изучения различных аспектов течения эндометриоза, однако этиология и патогенез данного заболевания до конца не выяснены [2]. Существует множество теорий возникновения эндометриозной болезни, такие как имплантационная теория, теория эмбрионального происхож-

дения, метапластическое происхождение эндометриоза [3]. В литературе также описана наследственная предрасположенность к развитию заболевания [4].

Хоть ни одна из этих теорий не позволяет полностью объяснить механизм происхождения этой патологии, наиболее распространенной считают имплантационную теорию. Ее суть заключается в возникновении обратного заброса клеток эндометрия в брюшную полость, что объясняет развитие экстрагенитальных форм эндометриоза.

Особое внимание отводят факторам риска, которые могут способствовать развитию и прогрессированию течения эндометриоза. Среди них выделяют роды у женщин старше 30 лет, протекающие с осложнениями, операции на матке, аборт, физическое и эмоциональное перенапряжение в период менструации, нарушение менструального цикла, различные воспалительные заболевания матки, яичников; миома матки [5].

Эндометриоз представляет собой иммунозависимый патологический процесс, который проявляется развитием ткани, структурно и функционально схожей с эндометрием, и дальнейшим ее инфильтративным распространением за пределами слизистой оболочки матки. Данный процесс приводит к деструкции тканей и развитию рубцово-спаечного процесса в поражаемых органах [6]. Однако с морфологической точки зрения эндометриозную болезнь нельзя отнести к какому-либо из существующих патологических процессов, хотя морфологическое исследование и позволяет точно проанализировать характер этого процесса.

В зависимости от местоположения очага поражения различают генитальный и экстрагенитальный эндометриоз, однако в подростковом возрасте превалирует развитие патологического процесса в органах репродуктивной системы. Так, в исследовании, проведенном Международной ассоциацией эндометриоза, было установлено, что около 17% случаев эндометриоза регистрируют у девушек раннего подросткового возраста. В свою очередь генитальный эндометриоз подразделяют на наружный, вовлекающий в процесс маточные трубы, связочный аппарат, яичники, и внутренний (аденомиоз), поражающий непосредственно стенку матки и маточных труб [7].

Ключевое значение в развитии генитального эндометриоза играет нарушение границы (переходной зоны) между базальным слоем эндометрия и находящимся под ним миометрием, то есть происходит увеличение объема «переходной зоны» [3]. Это изменение приводит к активации каскадного механизма, заключающегося в нара-

тании неадекватной пролиферации клеток эндометрия в миометрий, сопровождающегося процессом образования мелких сосудов, а также гипертрофией и гиперплазией мышечной ткани матки. На основании данных ряда исследований были выявлены факторы, способствующие изменению «переходной зоны». По мнению Cunningham и соавторов, наиболее высокая распространенность генитального эндометриоза возникает в результате кюретажа и кесарева сечения [8].

На основании данных о глубине распространения патологического процесса, наличии или отсутствии спаек, прорастании в стенку органа тканей течения генитального эндометриоза разделяют на 4 степени тяжести:

1-я степень – отмечают наличие единичных очагов поражения на поверхности;

2-я степень – несколько очагов поражения, залегающих несколько глубже, чем при 1-й степени;

3-я степень – наличие множественных очагов поражения, залегающих значительно глубоко, образование кист в яичниках и спаек в брюшине;

4-я степень – множественные глубокие очаги, двусторонние кисты яичников, грубые спайки и прорастание тканей влагаллица и прямой кишки.

Клинически эндометриоз характеризуется большим количеством проявлений, несмотря на то что может протекать и бессимптомно у 33% женщин [9]. Однако стоит отметить зависимость клинических проявлений от степени распространения патологического очага, длительности течения заболевания, а также психоэмоционального состояния больных и наличия сопутствующей патологии.

Все клинические проявления эндометриозной болезни подразделяют на типичные и атипичные, то есть возникающие очень редко. Одними из основных типичных клинических проявлений данной патологии считают хроническую тазовую боль, диспареунию (боли при половой жизни) и бесплодие у женщины репродуктивного возраста, которое ассоциируют с аденомиозом в 12% случаев [10]. К редким проявлениям генитального эндометриоза можно отнести возникновение частого мочеиспускания, кровотечения из прямой кишки, возникающее в результате прорастания тканей, а также снижение физической активности и повышение утомляемости. Также возможно развитие маточного кровотечения, обусловленного увеличенной площадью эндометрия и патологической сокращаемостью матки, а также увеличением количе-

ства молекул простагландина и эстрогена. При физикальном осмотре матка увеличена в размерах, в зарубежной литературе ее еще называют «заболоченной», в результате васкуляризации ткани мелкими сосудами из эндометрия и гиперплазии мышечной ткани матки [11].

Залогом успешного лечения многих заболеваний является ранняя диагностика, однако в случае с эндометриозом выявление патологического процесса на ранних стадиях крайне затруднено. Это связано с многогранностью клинической картины, а также отсутствием патогномичных признаков и стандартов методов оценки данных обследования.

Заподозрить наличие эндометриоза возможно по данным гинекологического осмотра и жалобам пациентки, но, учитывая неспецифическую клиническую картину, постановка диагноза не может основываться только на этих данных. Важное место в диагностике эндометриоза играет бимануальная пальпация при гинекологическом осмотре, позволяющая обнаружить опухолевидное уплотнение в области матки и придатков, а также выявить болезненность при пальпации стенок малого таза.

Дальнейшее обследование проводится для определения локализации эндометриoidных очагов: кольпоскопия позволяет обнаружить изменения в области дистальной части канала шейки матки, цервикоскопия с помощью фиброгистероскопа – в проксимальной части канала; ректороманоскопия, колоноскопия, экскреторная урография и цистоскопия выполняются по показаниям при подозрении на распространение патологического процесса на кишечник, мочевой пузырь и параметров [12].

Наиболее оптимальными и доступными являются ультразвуковые эндокавитальные методы исследования, визуализирующие признаки наличия эндометриoidных кист яичников: повышение эхогенности, деформации контуров яичников, эхопозитивные однородные включения с четкими контурами, двойные контуры образований. В связи с асептическим воспалением брюшины, сопровождающим спаечный процесс при эндометриозе, во время эхографического обследования обнаруживается увеличение объема перитонеальной жидкости. Выполнение спиральной компьютерной томографии выявляет эндометриoidные кисты в виде округлых образований с жидкостным содержимым и неравномерной толщиной стенки. Магнитно-резонансная томография обнаруживает следующие признаки эндометриоза: 1) патологические ткани неоднородной структуры, аналогичные

ткани эндометрия с нечеткими контурами; 2) перифокальный спаечный процесс сзади и сбоку от матки; 3) зачастую одностороннее обнаружение затемнения в области яичника [13; 14].

Однако к использованию метода МРТ прибегают только в довольно затрудненных и сомнительных случаях, заменяя этот метод на УЗИ, которое по специфичности и чувствительности близко к МРТ [15].

Немаловажную роль в диагностике играет определение уровня цитокинов в сыворотке крови: при изучении патогенеза эндометриоза был выявлен дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, связанный с эстрогензависимым воспалительным процессом. Особое положение занимает увеличение содержания хемокинов в результате активации моноцитов-1 (MCP-1), а также интерлейкина-6 и IFN γ , обладающих провоспалительным действием, на фоне снижения ИЛ-2 и ИЛ-4, обладающих противовоспалительным эффектом. В ходе изучения патогенеза было замечено, что при наличии эндометриoidных очагов в сыворотке крови практически отсутствуют ИЛ-2 и ИЛ-4. На основании вышеизложенных данных ряд авторов рассматривают определение ИЛ-6, IFN γ и MCP-1 довольно достоверным маркером для неинвазивной диагностики [16].

Новой вехой в дифференциальной диагностике эндометриoidной болезни со злокачественными новообразованиями считается определение онкомаркеров в биологических жидкостях женщин с подозрением на наличие генитальной патологии. Определение маркеров СА19-9, СЕА, СА-125 проводится в разных фазах менструального цикла и используется для оценки течения эндометриоза, т.к. замечено, что с прогрессированием патологического процесса повышается риск малигнизации эндометриoidных очагов [17].

Говоря о лечении генитального эндометриоза, стоит отметить возможность возникновения ряда трудностей в процессе выбора тактики ведения больных. Так, существует два основных направления в лечении генитального эндометриоза, одно из них – консервативная терапия, являющаяся международным стандартом лечения, позволяющим сохранить фертильность женщин репродуктивного возраста, другое – хирургическое лечение, гистерэктомия, являющаяся окончательным методом, к которому прибегают в случае отсутствия эффективности медикаментозной терапии в течение полугода [18]. Также возможна комбинация этих методов лечения, то есть проводится комплексная терапия.

Консервативная терапия, заключающаяся в использовании гормональных препаратов, которые подавляют рост патологически измененной ткани эндометрия, является основным приоритетным направлением в лечении генитального эндометриоза [19]. Патологический механизм действия гормональных препаратов в данном случае заключается в подавлении секреции яйцеклетками эстрадиола, приводящего к пролиферации эндометрия.

Основными препаратами выбора консервативной терапии являются прогестагены, антигестагены и агонисты гонадолиберина, которые не только уменьшают выработку эстрадиола, но и способствуют избежанию развития воспаления благодаря уменьшению выработки и активности простагландина E2 и цитокинов [7; 19]. Наиболее эффективными препаратами этого ряда считают диеногест и дидрогестерон. Однако использование диеногеста не рекомендовано у пациенток репродуктивного возраста, так как он способен подавлять овуляцию, в то время как дидрогестерон не имеет такого эффекта [20]. В целом гормональная терапия является одним из основных методов лечения, позволяющих сохранить фертильность при данном заболевании, а также повысить уровень психоэмоционального и физического состояния.

Следует принимать во внимание тот факт, что эндометриозная болезнь затягивает в патологический процесс весь организм в целом, поэтому необходим комплексный подход в лечении этого заболевания [21]. В этом случае ряд авторов предлагают принимать во внимание еще и симптоматическую терапию, заключающуюся в использовании НПВС, средств, направленных на коррекцию иммунитета, уменьшение болевого синдрома, а также поддержание психоэмоционального состояния.

Однако, по мнению некоторых авторов, проведение только консервативного лечения при данном заболевании недостаточно, особенно у женщин репродуктивного возраста, поэтому следует применять методы хирургического лечения в комбинации с медикаментозной терапией [7; 22]. К основным методам хирургического лечения, позволяющим сохранить фертильность, относят миомэктомию и частичную гистерэктомию, с помощью которых возможно удалить более глубокие очаги эндометриоза [23]. Следует помнить, применение таких методов хирургического лечения может привести к развитию рубцевания и дальнейшему рецидиву, так как происходит нарушение переходной зоны между эндометрием и миометрием.

Существуют и менее инвазивные методы лечения генитального эндометриоза, позволяющие сохранить фертильность у женщин репродуктивного возраста, не применяющих медикаментозную терапию. К таким методам относят применение МРТ-направленной и УЗ-направленной абляции ультразвуком, в результате которых в месте воздействия образуются очаги некроза, замедляющие распространение и рост патологических изменений эндометрия [24]. Эмболизация маточных артерий также индуцирует некроз, в результате уменьшения притока крови к матке, что приводит к уменьшению матки в целом. Но, несмотря на широкое применение таких малоинвазивных методов лечения среди женщин репродуктивного возраста с целью сохранения фертильности, следует помнить о вероятном риске развития бесплодия [25].

В качестве борьбы с бесплодием у женщин с эндометриозом рекомендуется применение следующих методов: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ); контролируемая стимуляция яичников с последующей внутриматочной инсеминацией, а также экстракорпоральное оплодотворение. Отмечено, что ВРТ и стимуляция яичников применяются у пациенток с начальными стадиями эндометриозной болезни, в то время как ЭКО является альтернативным методом у женщин с 3, 4 стадиями эндометриоза, а также в тех случаях, когда применение других способов зачатия не дало должного эффекта [22].

Заключение

Подводя итог вышесказанному, стоит отметить, что генитальный эндометриоз на сегодняшний день – довольно распространенное заболевание, выявляемое преимущественно у женщин фертильного возраста. Хотелось бы подчеркнуть необходимость ранней диагностики эндометриозной болезни, изучение симптомов и возможных причин возникновения заболевания, а также поиск эффективных методов лечения, поскольку данный патологический процесс приводит к серьезным осложнениям, включая болевой синдром, развитие бесплодия и угнетение психоэмоционального состояния, что заметно ухудшает качество жизни женщин разного возраста.

Список литературы

1. Шестакова И.Г., Ипастова И.Д. Эндометриоз: новый консенсус – новые решения. Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к созданию отраслевых стандартов. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 16 с.
2. Петров Ю.А. Семья и здоровье. М.: Медицинская книга, 2014. 312 с.

3. Алехина А.Г., Блесманович А.Е., Петров Ю.А. Бесплодие при эндометриозной болезни // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27813> (дата обращения: 11.01.2020).
4. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Тарбая Н.О. Проблема эндометриоза у девочек-подростков (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2016. № 22 (3). С. 71–76.
5. Ярмолинская М.И., Русина Е.И., Хачатурян А.Р., Флорова М.С. Клиника и диагностика генитального эндометриоза // Актуальные проблемы здравоохранения. 2016. № 5. С. 4–21.
6. Чурилов А.В., Петренко С.А., Жулковский В.В. Использование современных методов диагностики и комбинированного лечения эндометриоза в клинической практике // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016. № 2. С. 186–190.
7. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Генитальный эндометриоз и репродуктивное здоровье женщины // Главный врач Юга России. 2019. № 4 (68). С. 18–19.
8. Cunningham R.K., Horrow M.M., Smith R.J., Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *Radiographics*. 2018. V. 38. No. 5. P. 1576–1589.
9. Benagiano G., Brosens I., Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014. V. 78. No. 1. P. 1–9.
10. Abbott J.A. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017. V. 1. No. 40. P. 68–81.
11. Liu X. Clinical predictors of long-term success in ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for adenomyosis: a retrospective study. *Medicine*. 2016. V. 95. No. 3. P. 2443.
12. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Берженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И., Демидов В.Н. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации для ведения больных. М.: МЗ РФ, 2013. 65 с.
13. Аскеров А.А., Сатыбалдиева А.Ж., Бозгорпоева Б.Б., Бекибаева Б.С. Дифференцированный подход в диагностике и лечении эндометриоза у женщин репродуктивного возраста // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2017. Т. 17. № 7. С. 7–10.
14. Коган А.Е., Аكوпова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений // Пространство и время. 2017. № 1 (27). С. 251–259.
15. Marnach M.L., Laughlin-Tommaso S.K. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. *Mayo Clin. Proc.* 2019. V. 94. No. 2. P. 326–335.
16. Ярмолинская М.И., Цицкарава Д.З., Сельков С.А. Цитокины как маркеры для неинвазивной диагностики генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т. 64. № 6. С. 6–16.
17. Melin A.S., Lundholm C., Malki N., Swahn M.L., Sparén P., Bergqvist A. Hormonal and Surgical Treatments for Endometriosis and Risk of Epithelial Ovarian. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013. vol. 92. No. 5. P. 546–554.
18. Меджидова А.М., Эседова А.Э. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом // Исследования и практика в медицине. 2017. № 4 (4). С. 89–98.
19. Петров Ю.А., Арндт И.Г. Оценка эффективности импланона при лечении эндометриоза в сравнении с медроксипрогестероном // Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук. II международная научно-практическая конференция. 2016. С. 59–62.
20. Артымук Н.В., Данилова А.Н., Нервов В.О., Рыбников С.В., Тачкова О.А., Черняева В.И. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-релизинг-гормона и диеногеста // Проблемы репродукции. 2017. № 2 (23). С. 61–65.
21. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Гуриев Т.Д. Аденомиоз и комбинированная гормональная контрацепция: непростые отношения // Доктор.Ру. Гинекология. 2015. № 11 (112). С. 29–32.
22. Леваков С.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В. Эндометриоз и беременность: время на вес золота // *StatusPraesens*. 2015. № 1. С. 48–55.
23. Апетов С.С., Апетова В.В. Этиопатогенетические аспекты терапии эндометриоза // *StatusPraesens*. 2017. № 3. С. 91–98.
24. Smeets A.J., Nijenhuis R.J., Boekkooi P.F. Long-term follow-up of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis // *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012. V. 35. No. 4. P. 815–819.
25. Могильная Г.М., Куценко И.И., Симовоник А.Н. Переходная зона матки и аденомиоз // Журнал анатомии и гистопатологии. 2018. № 7 (1). С. 108–117.

ОБЗОР

УДК 612.015.39

РОЛЬ НАДФН (НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДФОСФАТ ВОССТАНОВЛЕННЫЙ)-ОКСИДАЗ В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА**Ефременко Е.С.***ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»**Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: bx-osma@mail.ru*

Высокая заболеваемость алкоголизмом является важной медико-социальной проблемой в Российской Федерации. Значимость усиленной генерации свободных радикалов при алкогольной интоксикации и алкогольной зависимости подчеркивается широким использованием термина «алкоголь-индуцированный окислительный стресс». Существует большое количество молекулярных механизмов, обеспечивающих формирование дисбаланса между продукцией и устранением свободнорадикальных веществ. Наиболее важной группой свободных радикалов считаются активные формы кислорода. Данные субстанции отвечают за формирование состояния окислительного стресса, при котором продукция свободных радикалов превалирует над возможностью компонентов антиоксидантной системы по их нейтрализации. Окислительный стресс рассматривается не только как простой дисбаланс в соотношении генерации и устранения АФК, но и как проявление нарушения функционирования ферментов, вовлеченных в образование свободных радикалов. Одним из важнейших ферментативных направлений может считаться работа супероксидпродуцирующих энзимов, главными из которых является семейство НАДФН-оксидаз. НАДФН-оксидазы представляют собой сложные ферментные комплексы, основная функция которых связана с генерацией активных форм кислорода. Общая функция НАДФН-оксидаз, расположенных на плазматической мембране, заключается в переносе электронов от цитозольного НАДФН₂ через кофермент ФАД и гем к кислороду с формированием супероксидного анион-радикала и пероксида водорода. Предложенная информация содержит данные об участии НАДФН-оксидаз в нарушении обмена веществ при алкоголизме.

Ключевые слова: алкоголь, алкоголизм, окислительный стресс, свободные радикалы, антиоксиданты, ферменты, клетки, патогенез

THE ROLE OF NADPH OXIDASES IN THE FORMATION OF ALCOHOL-INDUCED OXIDATIVE STRESS**Efremenko E.S.***Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University
Ministry of Public Health Russian Federation, Omsk, e-mail: bx-osma@mail.ru*

The high incidence of alcoholism is an important medical and social problem in the Russian Federation. The importance of enhanced free radical generation in alcohol intoxication and alcohol dependence is emphasized by the widespread use of the term «alcohol-induced oxidative stress». There are a large number of molecular mechanisms that ensure the formation of an imbalance between the production and elimination of free radical substances. The most important group of free radicals is considered reactive oxygen species. These substances are responsible for the formation of a state of oxidative stress, in which the production of free radicals prevails over the ability of the components of the antioxidant system to neutralize them. Oxidative stress is considered not only as a simple imbalance in the ratio of generation and elimination of ROS, but also as a manifestation of a violation of the functioning of enzymes involved in the formation of free radicals. One of the most important enzymatic directions can be considered the work of superoxide-producing enzymes, the main of which is the family of NADPH oxidases. NADPH oxidases are enzyme complexes whose main function is related to the generation of reactive oxygen species. The general function of NADPH oxidases located on the plasma membrane is to transfer electrons from cytosolic NADPH₂ through the coenzyme FAD and heme to oxygen with the formation of a superoxide anion radical and hydrogen peroxide. The proposed information contains data on the participation of NADPH oxidases in metabolic disorders in alcoholism.

Keywords: alcohol, alcoholism, oxidative stress, free radicals, antioxidants, enzymes, cells, pathogenesis

Активные формы кислорода (АФК) выступают в качестве основных свободнорадикальных веществ, играющих ключевую роль в этиологии и патогенезе различных нозологических форм, в том числе патологии, связанной с употреблением алкоголя. Данные субстанции отвечают за формирование состояния окислительного стресса, при котором продукция свободных радикалов превалирует над возможностью

компонентов антиоксидантной системы по их нейтрализации.

Окислительный стресс рассматривается не только как простой дисбаланс в соотношении генерации и устранения АФК, но и как проявление нарушения функционирования ферментов, вовлеченных в образование свободных радикалов. Одним из важнейших ферментативных направлений может считаться работа супероксидпроду-

цирующих энзимов, главными из которых является семейство НАДФН-оксидаз [1; 2].

Цель исследования: анализ данных литературы в аспекте значимости НАДФН-оксидаз в патогенезе алкоголизма.

НАДФН-оксидазы (КФ 1.6.99.6) или ферменты «дыхательного взрыва» представляют собой сложные ферментные комплексы, основная функция которых связана с генерацией активных форм кислорода [3]. Другие ферменты (циклооксигеназы, ферменты дыхательной цепи, семейство цитохромов) продуцируют активные кислородные метаболиты только в качестве побочных продуктов при выполнении основной функции и расцениваются как вторичные пути образования АФК.

Общая функция НАДФН-оксидаз, расположенных на плазматической мембране, заключается в переносе электронов от цитозольного НАДФН₂ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный) через кофермент ФАД (флавинадениндинуклеотид) и гем к кислороду с формированием супероксидного анион-радикала и пероксида водорода [4].

Экспрессия НАДФН-оксидаз наблюдается в клетках фагоцитарного ряда (нейтрофильные лейкоциты, макрофаги) для обеспечения устранения чужеродных веществ белковой и иной природы. В умеренных, нецитотоксических количествах ферменты синтезируются в нефагоцитирующих типах клеток для выполнения регуляторных функций [5].

Выделяют семь изоформ НАДФН-оксидаз, среди которых пять вариантов представляют ферментные комплексы типа NOXs (NADPH oxidases): NOX-1, 2, 3, 4, 5. Две формы относят к DUOX (dual oxidases): DUOX-1, 2 [6; 7].

Структурно ферменты семейства NOXs представлены белковыми компонентами, объединенными в комплекс. Мультимерный ферментный комплекс NOX1, открытый 20 лет назад, осуществляет свое функционирование посредством активности каталитической субъединицы NOX1 [8; 9].

Каталитическая субъединица NOX1 имеет общие структурные характеристики с другими представителями семейства NOXs. В связи с тем что все описываемые ферментные комплексы являются трансмембранными НАДФН-оксидазами, в данном участке имеется НАДФН-связывающий участок в области С-конца белковой цепи, участок связывания кофермента ФАД и шесть высококонсервативных доменов [10].

Активация NOX1 сопряжена с взаимодействием с белком p22^{phox}, который

вызывает стабилизацию каталитической субъединицы. Дальнейшее формирование активности NOX1 связано с необходимостью присоединения предварительно фосфорилированного цитоплазматического белка p47^{phox} к уже образованному комплексу NOX1/p22^{phox}.

Белок p47^{phox}, известный также как нейтрофильный цитозольный фактор-1 (NCF-1, neutrophil cytosolic factor 1), выполняет функцию сопровождения (шаперон) другого цитоплазматического белка p67^{phox} к образуемому комплексу NOX1.

Данный белок (p67^{phox}) предназначен для запуска конформационных изменений в доменах каталитической субъединицы, что способствует переносу электронов от НАДФН₂ к кислороду [11].

Дополняет комплекс ГТФ-аза Rac1 (Ras-related G3 botulinum substrate 1), способствуя соединению p67^{phox} с мембраной и каталитической субъединицей NOX1 [12].

В фагоцитирующих клетках основной изоформой НАДФН-оксидаз является NOX2, открытая в 1986 г. [13]. Для функционирования NOX2, как и для NOX1, регуляторные субъединицы мультимерного ферментного комплекса включают: мембраносвязанный протеин p22^{phox}, белок p47^{phox}, Rac1. Дополнительный белок комплекса NOX2 представлен протеином p40^{phox} (нейтрофильный цитозольный фактор-4, neutrophil cytosolic factor 4, NCF-4). Данный протеин вовлечен в механизмы базальной продукции АФК [14].

Изоформа NOX3 структурно и функционально родственна NOX1 и NOX2. Необходимо отметить, что экспрессия данного вида НАДФН-оксидаз в 50 раз выше в клетках вестибулярного и кохлеарного отделов внутреннего уха по сравнению с другими клетками организма человека [15].

Особой изоформой ферментов семейства NOXs, которая синтезируется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, считается NOX4. В отличие от других вариантов НАДФН-оксидаз, данный фермент является пероксид-генерирующим. Возможно, указанный момент связан с отличительными чертами его строения. Так, NOX4 для функционирования использует только один регуляторный белок p22^{phox}. Также установлено, что для активности NOX4 требуется белок, взаимодействующий с полимерами [16].

Изоформа NOX5 имеет существенные особенности строения и работы по сравнению с другими представителями семейства NOXs. Это единственная форма фермента, осуществляющая генерацию супероксида без использования регуляторных субъ-

единиц типа «rhoX» и «Rac». Кроме того, в структуре присутствует N-концевой кальмодулинподобный домен, содержащий четыре участка связывания для катионов кальция, что может свидетельствовать о возможности регуляции каталитической активности путем изменения интрацеллюлярного уровня катионов кальция [17].

Ферменты DUOX1, DUOX 2 функционируют в комплексе с активирующими белками A1 и A2 (DUOXA1, DUOXA2), которые образуют ковалентные связи с каталитическими протомерами. Сформированный комплекс обеспечивает продукцию пероксида водорода [18].

Основываясь на данных о высоком уровне экспрессии в клетках щитовидной железы, указанные ферменты идентифицируются как тиреоидные оксидазы, но их наличие определяется и в нетиреоидных тканях [19]. Синтезируемый в ходе реакции пероксид водорода необходим для осуществления функциональной активности тиреопероксидазы в рамках образования гормонов щитовидной железы [18].

Одним из важных механизмов повреждения клеточных структур при таком распространенном заболевании, как алкоголизм, считается усиление продукции свободных радикалов. Существуют различные способы, с помощью которых происходит активация формирования АФК при алкогольной патологии. В целом широко применяется понятие «алкоголь-индуцированный окислительный стресс» [20].

В аспекте значимости НАДФН-опосредованной продукции АФК при алкогольной патологии выявлено, что моделирование влияния этилового алкоголя на активность НАДФН-оксидазы вызывает активацию фермента путем индуцирования транслокации белка p47^{phox} по редокс-зависимому механизму.

Показательно, что аскорбиновая кислота предупреждала этанол-индуцированную генерацию супероксида [21]. Также в экспериментах с оценкой воздействия интраперитонеального введения 25%-ного раствора этанола мышам линии C57D/6J показано, что основные изменения экспрессии NOX1 происходят в нервной ткани: увеличен уровень мРНК NOX1, DUOX2 [22].

В другом экспериментальном исследовании токсического влияния этилового алкоголя на активность каталитических субъединиц и уровень мРНК регуляторных субъединиц ферментов семейства NOX отмечено увеличение активности DUOX2 и уровня мРНК для белков p22^{phox} и p67^{phox}. Использование ингибитора НАДФН-оксидазы – дифениленидона –

предотвращало алкоголь-зависимое увеличение активности НАДФН-оксидаз в тканях алкоголизованных мышей [23].

Важную роль в механизмах формирования компонентов нервной системы Miozzo F. et al. (2018) отводят ферментам ДНК-метилтрансферазам, регуляция активности которых зависит от посттранскрипционных механизмов.

Данные механизмы опосредованы НАДФН-зависимой продукцией активных кислородных метаболитов. Авторами продемонстрировано влияние этилового алкоголя на механизмы регуляции активности различных изоформ ДНК-метилтрансфераз. С использованием нейронной клеточной линии-предшественника и первичных эмбриональных фибробластов мышцы показано, что этанол увеличивает уровень мРНК ДНК-метилтрансфераз в результате влияния активных форм кислорода, образованных НАДФН-оксидазами.

Применение другого ингибитора НАДФН-оксидазы – апоцинина – при анализе эффектов алкоголя устраняло повышение активности NOX2 и увеличение генерации супероксида в крови крыс линии Wistar [24]. Аналогичным образом апоцинин воздействует на экспрессию NOX2 в ткани аорты алкоголизованных крыс указанной линии [25].

Применение ингибиторов фермента создает предпосылки для оценки эффективности превентивной терапии с использованием лекарственных веществ, обладающих антиоксидантным потенциалом. Так, в альвеолярных макрофагах, где НАДФН-оксидазный путь генерации АФК является основным, отмечено увеличение экспрессии NOX1, 2 *in vivo* и *in vitro* при анализе влияния алкоголя на организм человека и животных соответственно. Пероральное введение экзогенного глутатиона восстанавливало его внутриклеточный пул в альвеолярных макрофагах мышей и устраняло негативное влияние этилового спирта в отношении экспрессии NOX1, 2 [26; 27].

Кроме классических антиоксидантных веществ оценивалось действие иных классов лекарственных средств, для которых антиоксидантный эффект не отмечается в качестве основного. В этом аспекте кардиоселективный бета-блокатор III поколения – невиллол – предупреждал этанол-зависимую, НАДФН-опосредованную продукцию АФК по механизму уменьшения экспрессии каталитической субъединицы NOX2 и экспрессии ГТФ-азы Rac-1 в ткани почек алкоголизованных крыс линии Wistar [28].

Помимо нейронов, ткани аорты, альвеолярных макрофагов, ткани почек, ана-

лизировалось состояние клеток костной ткани при воздействии этилового алкоголя в отношении системы ферментов НАДФН-оксидаз. Считается, что в норме НАДФН-зависимая продукция супероксидного анион-радикала в остеокластах – это фактор, обеспечивающий их дифференцировку. При моделировании хронического действия этанола *in vitro* Chen J. et al. (2011) отмечали активацию NOX 1,2,4 в остеобластах. Предположительно данное обстоятельство может быть механизмом, который лежит в основе модификации остеобразовательных процессов и стимуляции резорбтивных явлений (активация дифференцировки остеокластов) при хроническом злоупотреблении алкоголем *in vivo*. Это подтверждается эффектом дифениленйодония, вызывающего уменьшение процессов резорбции костной ткани [29].

Алкоголизация мышей, «нокаутированных» по белку p47^{phox}, показала, что в данном случае потеря функциональной активности NOX2 является положительным фактором, поскольку не происходит активации остеокластов [30]. Также отсутствие действия NOX4 у мышей в условиях алкогольной зависимости продемонстрировало протективное влияние данного вида модификации активности фермента в отношении остеобластогенеза [31].

Особое внимание отводится НАДФН-зависимым механизмам свободнорадикального повреждения гепатоцитов при алкогольной патологии. Исследование протективных эффектов индол-3-карбинола, проявляющего антиоксидантные и противовоспалительные свойства, на экспериментальной модели алкоголь-индуцированного повреждения ткани печени у мышей выявило существенное уменьшение проявлений окислительного стресса в печеночной ткани, которое, в частности, выражалось в увеличенной активности NOX4. Применение данного вещества также устраняло высокую интенсивность перекисного окисления липидов мембран гепатоцитов и уровень главного тиолового антиоксиданта – восстановленного глутатиона [32].

Гепатопротективный эффект лекарственных средств при хроническом воздействии алкоголя изучался в работе, посвященной применению метилферуловой кислоты в условиях влияния этанола на клетки. Использование указанного соединения, помимо устранения гиперферментемии (аланиновая аминотрансфераза, АЛТ; аспарагиновая аминотрансфераза, АСТ), оказывало благоприятное влияние на ферментативную составляющую антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза,

каталаза, глутатионпероксидаза). Выявленные изменения активности ферментов антиоксидантной защиты отрицательно коррелировали с уровнем экспрессии NOX4. Механизмом развития данных эффектов феруловой кислоты авторы считают ингибирование сигнального пути, сопряженного с участием NOX4, АФК и митоген-активируемых протеинкиназ [33].

Кроме феруловой кислоты, другие соединения фенольной природы растительного происхождения также тестировались относительно эффективности использования при алкогольной болезни печени. В частности, флавоноид фисетин оценивался в качестве средства, способного оказать положительный эффект на интенсивность свободнорадикального окисления в печени при экспериментальном моделировании токсического влияния этанола. Длительный эксперимент по алкоголизации мышей на фоне введения фисетина выявил его потенциал в следующих направлениях:

1) уменьшение активности в крови ферментов – АЛТ, АСТ;

2) снижение уровня экспрессии в печени NOX4 и одновременное падение уровня супероксидного анион-радикала и 4-гидроксинафтола в печеночной ткани;

3) предупреждение алкоголь-индуцированного апоптоза гепатоцитов [34].

Научный поиск фармакологических агентов, способных нормализовать морфологические параметры и функциональное состояние печени при алкоголизме, также связан с изучением возможности воздействия на деятельность митохондрий. Так, оценка экспрессии NOX4 в ткани печени и митохондриальной фракции гепатоцитов при влиянии этилового алкоголя, проведенная Sun Q. et al. (2017), показала индукцию экспрессии данной изоформы NOX. Это сопровождалось повышением уровня активных форм кислорода в митохондриях. «Нокаутирование» по NOX4 восстанавливало электрохимический потенциал митохондрий, снижало митохондриальный уровень супероксида с одновременным повышением уровня аденозинтрифосфата и соотношения окисленных и восстановленных форм никотинамидадениндинуклеотида [35].

Кроме печени, отмечается также НАДФН-опосредованное повреждение клеток половой системы при алкогольной патологии. Считается, что половые клетки одни из наиболее чувствительных к длительному злоупотреблению алкоголем. Это связано с индукцией ферментов микросомальной этанолаксилирующей системы клеток и сопровождается угнетением биологических и метаболических эффектов гормонов груп-

пы тестостерона. Снижение эффективности действия гормонов объясняется ускорением их биотрансформации с образованием неактивных форм.

Проведенные исследования по оценке уровня активности НАДФН-оксидаз в клетках придатка яичка показали увеличение скорости образования свободнорадикальных форм кислорода в результате действия данных ферментов при экспонировании клеток этанолом. Исследователи считают, что обнаруженные изменения определяют одновременное повышение содержания маркера окислительной деструкции ДНК – модифицированного дезоксигуанозина – в указанных клетках. С тем же изменением активности ферментов «дыхательного взрыва» предположительно связаны выраженные фибротические изменения в ткани органа.

Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что:

а) продукция АФК, осуществляемая НАДФН-оксидазами, интенсифицируется при воздействии этилового алкоголя на клеточные структуры;

б) указанные изменения имеют печеночную и внепеченочную локализацию;

в) ингибиторы НАДФН-оксидаз и вещества с антиоксидантной активностью устраняют негативные проявления и последствия влияния алкоголя в отношении экспрессии различных изоформ NOXs.

Список литературы

- Salisbury D., Bronas U. Reactive oxygen and nitrogen species: impact on endothelial dysfunction. *Nurs. Res.* 2015. vol. 64. no. 1. P. 53–66.
- Schramm A., Matusik P., Osmenda G., Guzik T. Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology. *Vascul. Pharmacol.* 2012. vol. 56. no. 5–6. P. 216–231.
- Lassègue B., San Martín A., Griendling K. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ. Res.* 2012. vol. 110. P. 1364–1390.
- Глянько А.К., Ищенко А.А. Структурные и функциональные особенности НАДФН-оксидазы растений (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. 2010. Т. 46. № 5. С. 509–518.
- de Oliveira-Junior E., Bustamante P., Newburger A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. *Scand. J. Immunol.* 2011. vol. 73. P. 420–427.
- Wingler K., Hermans J., Schiffrers P., Moens A., Paul M., Schmidt H. NOX1, 2, 4, 5: counting out oxidative stress. *Br. J. Pharmacol.* 2011. vol. 164. P. 866–883.
- Takac I., Schröder K., Brande R. The Nox family of NADPH oxidases: friend or foe of the vascular system? *Curr. Hypertens. Rep.* 2012. vol. 14. P. 70–78.
- Suh Y., Arnold R., Lassègue B., Shi J., Xu X., Sorescu D., Chung A., Griendling K., Lambeth J. Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1. *Nature.* 1999. vol. 401. P. 79–82.
- Banfi B., Maturana A., Jaconi S., Arnaudeau S., Laforge T., Sinha B., Ligeti E., Demareux N., Krause K. A mammalian H⁺ channel generated through alternative splicing of the NADPH oxidase homolog NOH-1. *Science.* 2000. vol. 287. P. 138–142.
- Bedard K., Krause K. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2007. vol. 87. P. 245–313.
- Drummond G., Sobey C. Endothelial NADPH oxidases: which NOX to target in vascular disease? *Trends Endocrinol. Metab.* 2014. vol. 25. no. 9. P. 452–463.
- Opitz N., Drummond G., Selemidis S., Meurer S., Schmidt H. The ‘A’s and ‘O’s of NADPH oxidase regulation: a commentary on ‘Subcellular localization and function of alternatively spliced Nox1 isoforms’. *Free Radic. Biol. Med.* 2007. vol. 42. P. 175–179.
- Royer-Pokora B., Kunkel L., Monaco A., Goff S., Newburger P., Baehner R., Cole F., Curnutte J., Orkin S. Cloning the gene for an inherited human disorder-chronic granulomatous disease-on the basis of its chromosomal location. *Nature.* 1986. vol. 322. P. 32–38.
- Fan L. Knockout of p47 phox uncovers a critical role of p40 phox in reactive oxygen species production in microvascular endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. vol. 29. P. 1651–1656.
- Rousset F., Carneseccchi S., Senn P., Krause K. NOX3-targeted therapies for inner ear pathologies. *Curr. Pharm. Des.* 2015. vol. 21. no. 41. P. 5977–5987.
- Sutliff R. Polymerase delta interacting protein 2 sustains vascular structure and function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013. vol. 33. P. 2154–2161.
- Banfi B. Mechanism of Ca²⁺ activation of the NADPH oxidase 5 (NOX5). *J. Biol. Chem.* 2004. vol. 279. P. 18583–18591.
- De Deken X., Miot F. DUOX defects and their roles in congenital hypothyroidism. *Methods Mol. Biol.* 2019. vol. 1982. P. 667–693.
- Korzeniowska A., Donkó Á., Morand S., Leto T. Functional characterization of DUOX enzymes in reconstituted cell models. *Methods Mol. Biol.* 2019. vol. 1982. P. 173–190.
- Reddy V., Padmavathi P., Bulle S., Hebbani A., Marthadu S., Venugopalacharyulu N., Maturu P., Varadacharyulu N. Association between alcohol-induced oxidative stress and membrane properties in synaptosomes: a protective role of vitamin E. *Neurotoxicol. Teratol.* 2017. vol. 63. P. 60–65.
- Simplicio J., Hipólito U., Vale G., Callera G., Pereira C., Touyz R., Tostes R., Tirapelli C. Acute ethanol intake induces NAD(P)H oxidase activation and rhoA translocation in resistance arteries. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016. vol. 107. no. 5. P. 427–436.
- Hill A., Drever N., Yin H., Tamayo E., Saade G., Bytautiene E. The role of NADPH oxidase in a mouse model of fetal alcohol syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014. vol. 210. no. 5. P. 466.e1-5.
- Dong J., Sulik K., Chen S. The role of NOX enzymes in ethanol-induced oxidative stress and apoptosis in mouse embryos. *Toxicol. Lett.* 2010. vol. 193. no. 1. P. 94–100.
- Simplicio J., do Vale G., Gonzaga N., Leite L., Hipólito U., Pereira C., Tostes R., Tirapelli C. Reactive oxygen species derived from NAD(P)H oxidase play a role on ethanol-induced hypertension and endothelial dysfunction in rat resistance arteries. *J. Physiol. Biochem.* 2017. vol. 73. no. 1. P. 5–16.
- Marchi K., Ceron C., Muniz J., De Martinis B., Tanus-Santos J., Tirapelli C. NADPH oxidase plays a role on ethanol-induced hypertension and reactive oxygen species generation in the vasculature. *Alcohol Alcohol.* 2016. vol. 51. no. 5. P. 522–534.
- Yeligar S., Harris F., Hart C., Brown L. Ethanol induces oxidative stress in alveolar macrophages via upregulation of NADPH oxidases. *J. Immunol.* 2012. vol. 188. no. 8. P. 3648–3657.
- Yeligar S., Harris F., Hart C., Brown L. Glutathione attenuates ethanol-induced alveolar macrophage oxidative

- stress and dysfunction by downregulating NADPH oxidases. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2014. vol. 306. no. 5. P. L429–L441.
28. do Vale G., Gonzaga N., Simplicio J., Tirapelli C. Nebivolol prevents ethanol-induced reactive oxygen species generation and lipoperoxidation in the rat kidney by regulating NADPH oxidase activation and expression. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. vol. 799. P. 33–40.
29. Chen J., Lazarenko O., Shankar K., Blackburn M., Lumpkin C., Badger T., Ronis M. Inhibition of NADPH oxidases prevents chronic ethanol-induced bone loss in female rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. vol. 336. no. 3. P. 734–742.
30. Mercer K., Sims C., Yang C., Wynne R., Moutos C., Hogue W., Lumpkin C., Suva L., Chen J., Badger T., Ronis M. Loss of functional NADPH oxidase 2 protects against alcohol-induced bone resorption in female $p47^{phox-/-}$ mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2014. vol. 38. no. 3. P. 672–682.
31. Watt J., Alund A., Pulliam C., Mercer K., Suva L., Chen J., Ronis M. NOX4 deletion in male mice exacerbates the effect of ethanol on trabecular bone and osteoblastogenesis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018. vol. 366. no. 1. P. 46–57.
32. Choi Y., Abdelmegeed M., Song B. Preventive effects of indole-3-carbinol against alcohol-induced liver injury in mice via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms: Role of gut-liver-adipose tissue axis. *J. Nutr. Biochem.* 2018. vol. 55. P. 12–25.
33. Li C., Li L., Yang C., Zhong Y., Wu D., Shi L., Chen L., Li Y. Hepatoprotective effects of Methyl ferulic acid on alcohol-induced liver oxidative injury in mice by inhibiting the NOX4/ROS-MAPK pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. vol. 493. no. 1. P. 277–285.
34. Sun Q., Zhang W., Zhong W., Sun X., Zhou Z. Dietary fisetin supplementation protects against alcohol-induced liver injury in mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2016. vol. 40. no. 10. P. 2076–2084.
35. Sun Q., Zhang W., Zhong W., Sun X., Zhou Z. Pharmacological inhibition of NOX4 ameliorates alcohol-induced liver injury in mice through improving oxidative stress and mitochondrial function. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2017. vol. 1861. P. 2912–2921.
36. Sadeghzadeh M., Shirpoor A., Naderi R., Kheradmand F., Gharalari F., Samadi M., Khalaji N., Gharaaghaji R. Long-term ethanol consumption promotes changes in β -defensin isoform gene expression and induces structural changes and oxidative DNA damage to the epididymis of rats. *Mol. Reprod. Dev.* 2019. vol. 86. no. 6. P. 624–631.

СТАТЬЯ

УДК 618.3

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ¹Агруц К.Р., ¹⁻³Пасман Н.М., ²Степанова А.А., ²Каткова Н.С.,²Дударева А.В., ³Кустов С.М., ³Проничева С.В., ³Воронова Н.В.¹Новосибирский государственный университет, Новосибирск, e-mail: kristina.maldybayeva@gmail.com;²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск;³Клиника профессора Пасман, Новосибирск

В современном акушерстве одной из наиболее актуальных является проблема преждевременного прерывания беременности. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является одной из основных причин в структуре невынашивания беременности, на ее долю приходится от 15 до 25 % перинатальных потерь во втором триместре. Цель: проанализировать особенности течения беременностей и оценить их исход после коррекции истмико-цервикальной недостаточности. В данное исследование были включены 54 пациентки с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН). По методу коррекции пациентки были разделены на три группы: I группе пациенток проводился серкляж шейки матки, во II группе коррекция ИЦН осуществлялась путем введения акушерского pessaria, а в III группе использовался комбинированный метод коррекции (серкляж, с последующим введением pessaria). Продемонстрировано наиболее успешное пролонгирование беременности до доношенного срока среди пациенток III группы. Достоверных различий в частоте возникновения осложнений течения беременности после коррекции в исследуемых группах не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о наибольшей эффективности коррекции ИЦН комбинированным методом, что предполагает возможность его использования в практической деятельности.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, pessarium, преждевременные роды, серкляж

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MODERN CORRECTION METHODS CERVICAL INSUFFICIENCY¹Agruts K.R., ¹⁻³Pasman N.M., ²Stepanova A.A., ²Katkova N.S.,²Dudareva A.V., ³Kustov S.M., ³Pronicheva S.V., ³Voronova N.V.¹Novosibirsky State University, Novosibirsk, e-mail: kristina.maldybayeva@gmail.com;²SBHI NS «City Clinical Hospital No. 1», Novosibirsk;³Clinic of Professor Pasman, Novosibirsk

In modern obstetrics, one of the most pressing problems is the problem of premature termination of pregnancy. Cervical insufficiency (CI) is one of the main causes in the structure of miscarriage, accounting for 15 to 25 % of perinatal losses in the second trimester. Aim: To analyze the peculiarities of the course of pregnancies and evaluate their outcome after correction of cervical insufficiency. This study included 54 patients with cervical insufficiency (CI). According to the correction method, the patients were divided into three groups: the 1st group of patients underwent cervical cerclage, in the 2nd group the ICN correction was performed by introducing an obstetric pessary, and in the 3rd group a combined correction method was used (cerclage, followed by the introduction of a pessary). The most successful prolongation of pregnancy to full-term term was demonstrated among group III patients. There were no significant differences in the frequency of pregnancy complications after correction in the study groups. The data obtained indicate that the combined method of correction of PPI is most effective, which suggests that it can be used in practice.

Keywords: cervical insufficiency, diaphragm, premature birth, cerclage

В современном акушерстве одной из наиболее актуальных проблем является проблема преждевременного прерывания беременности. Частота преждевременных родов (ПР) в разных странах колеблется в пределах 5-13 %, и, по данным ВОЗ, ежегодно случается 15 млн преждевременных родов во всем мире. При этом темпы роста преждевременных родов не снижаются, причиной тому является сложность в определении групп высокого риска во время дородового рутинного обследования [1-3].

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) является одной из основных причин в структуре невынашивания беременности,

на ее долю приходится от 15-25 % перинатальных потерь во втором триместре [4]. Отсутствие четких диагностических критериев затрудняет определение фактической заболеваемости ИЦН, но, по данным ряда авторов, частота случаев варьирует в пределах 0,5-1 % на долю всех беременностей [3].

Согласно классическому определению, для ИЦН характерно преждевременное «ремоделирование» шейки матки (ШМ) до 37-й недели беременности в виде укорочения, размягчения и расширения [2]. ИЦН приводит к невозможности доносить беременность до оптимального срока ввиду функционального или органического де-

фекта ШМ. Для данной патологии характерно бессимптомное течение и отсутствие угрозы прерывания на момент диагностики, однако при увеличении внутриматочного давления возможно пролабирование плодного пузыря, с последующим инфицированием и преждевременным вскрытием, что все же приведет к досрочному прерыванию беременности [5]. Несмотря на клиническую значимость ИЦН, мало что известно о патофизиологическом процессе и методах предварительной оценки риска, особенно неинвазивных.

Под влиянием различных этиологических факторов происходят функциональные или структурные изменения шейки матки, которые приводят к цервикальной недостаточности. Так как основным составляющим в структуре ШМ является коллаген, соответственно дефект синтеза коллагена является ключевым фактором в патогенезе ИЦН. Снижение концентрации гидроксипролина обнаружено при исследовании цервикального коллагена у пациенток с ранней диагностированной ИЦН, однако пока не установлены причины, которые приводят к его снижению [3; 6; 7].

Вторым патогенетическим механизмом является нарушение барьерной функции цервикального канала с присоединением интраамниальной инфекции [8]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что в воспалительном и иммунном ответах участвуют механизмы, ответственные за преждевременные созревания и дилатацию шейки матки. Важно отметить, что ряд исследований продемонстрировали, что важными факторами прогнозирования преждевременных родов является определение следующих цитокинов [6]: *IL-6* и *IL-8*, матриксных металлопротеиназ, тканевого ингибитора металлопротеиназ (*TIMP*) – 1, которые значительно выше у женщин с цервикальной недостаточностью. Считается, что провоспалительные цитокины, такие как: *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-6*, индуцируют синтез и высвобождение простагландинов, стимулирующих сокращения матки, размягчение шейки и ослабление хориоамниотических мембран, тогда как противовоспалительные цитокины, такие как *IL-10* и *TGF-β1*, предотвращают данные изменения [6; 9].

В настоящее время коррекция цервикальной недостаточности осуществляется как консервативными способами (применение вагинального прогестерона, введение акушерского pessaria), так и хирургическими (наложение шва на шейку матки – серкляж) [1–3; 10]. Имеются также противоречивые данные по применению комбинированных методов коррекции, ряд

авторов отмечает повышение эффективности в профилактике преждевременных родов, другие же эффективность данного способа отрицают [11].

Консервативные методы. Прогестагены, по данным исследования Conde-Agudelo A. et al. [12], уменьшают частоту прерывания беременности на 45% в сроке до 33 недель гестации, при этом интравагинальное применение более эффективно, чем пероральное, и вызывает меньше побочных эффектов [2]. Акушерский pessarium, по данным литературы, является наиболее используемым среди акушеров-гинекологов, так как применение данного способа коррекции имеет ряд преимуществ по сравнению с другими, а именно: неинвазивность, методика применения и удаления проста, выполняется амбулаторно, не требует анестезии, установка возможна в разные сроки гестации от 14 до 34 недель [1; 13].

Хирургические методы коррекции. Хирургические методы коррекции по доступам подразделяются на трансвагинальный и трансабдоминальный. Трансабдоминальный серкляж применяется чаще вне беременности с профилактической целью после трахелэктомии либо при неудачных предыдущих попытках трансвагинального серкляжа. В настоящее время является редкой операцией, показаниями к данной хирургической методике является невозможность трансвагинального подхода, выраженные анатомические дефекты шейки матки и врожденные аномалии шейки матки. Использовать данный метод желательно в первом триместре ввиду того, что увеличение размера матки повышает риск осложнений после данной процедуры и затрудняет ее выполнение. Данный вид коррекции делает невозможным родоразрешение через естественные родовые пути и требует проведения планового кесарева сечения [10; 14].

Оптимальным сроком для выполнения трансвагинального серкляжа во всем мире считается 14–20 недель гестации, однако во многих странах разработаны клинические рекомендации по коррекции ИЦН, в которых сроки наложения швов разнятся [2; 10]. По данным ряда авторов, в случае выполнения трансвагинального серкляжа позже 20 недель, особенно если он был выполнен экстренно, резко возрастает риск развития инфекционных осложнений, ПРПО и наступления преждевременных родов [10; 15].

Сочетанные методы коррекции. Ряд авторов отмечает высокую эффективность данной методики при истмико-цервикальной недостаточности в сочетании с пролабированием плодного пузыря, и эффективным оказалось применение именно

хирургического серкляжа в сочетании с акушерским пессарием. Что касается пациенток с одноплодной беременностью и признаками ИЦН, эффективность сочетанных методов остается спорной [2; 11].

Цель исследования: проанализировать особенности течения беременностей и оценить их исход после коррекции истмико-цервикальной недостаточности.

Материалы и методы исследования

Проведено сплошное ретроспективное исследование 54 историй родов женщин, родоразрешённых в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» в родильном доме.

Критериями включения в исследуемые группы являлись: репродуктивный возраст (18–49 лет), одноплодная спонтанная беременность, эхокопические признаки цервикальной недостаточности, письменное информированное согласие.

Критериями ИЦН по данным эхографической картины являлись: укорочение шейки матки менее 25 мм и/или дилатация цервикального канала более 10 мм. Цервикометрию проводили именно трансвагинальным доступом, так как при трансабдоминальном сканировании присутствует разница измерений ± 5 мм, что критично для постановки диагноза. Исследование проводилось по стандартной методике в течение 3–5 минут, минимум 3 измерения, для ультрасонографического критерия ИЦН принималось наименьшее значение.

Критерии исключения: многоплодная беременность, беременность после применения вспомогательных репродуктивных технологий, перенесенные ранее операции на шейке матки (ампутация), аномалии строения матки, отсутствие информированного согласия пациентки.

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации и законодательству РФ. От всех пациентов, ставших объектами исследования, получено письменное информированное согласие.

Все пациентки были разделены на три группы, учитывая метод коррекции: I группа ($n = 11$) – коррекция ИЦН серкляжем, II группа ($n = 21$) – коррекция акушерским пессарием и III группа ($n = 22$) – комбинированный метод коррекции при помощи наложения шва на шейку матки с последующим введением разгружающего пессария.

Для определения основных факторов риска развития ИЦН, особенностей течения беременностей и исходов родов при ИЦН, применялся метод пошагового дискрими-

нантного анализа: были выявлены наиболее значимые факторы риска, часто встречающиеся осложнения беременности при ИЦН, определена эффективность коррекции после использования разных методов. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Статистическая обработка материала проводилась с использованием MS Excel и пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациентки с ИЦН имели различные предрасполагающие факторы.

В ходе данного исследования было выявлено, что среди гинекологических заболеваний, по данным анализа, пациентки с ИЦН в большинстве случаев имели патологию шейки матки, среди которой на долю эрозии приходится 35,2% (20 из 54), а на дисплазию 7,4% (4 из 54).

Среди данных пациенток эрозия шейки матки в 20,4% случаев была пролечена путем диатермокоагуляции. Кроме того, в 22,7% случаев обследованным женщинам производилось лечебно-диагностическое выскабливание по поводу полипа эндометрия либо цервикального канала. Перечисленные патологии и методы лечения приводят к механической травме шейки матки, что в последующем способствует формированию истмико-цервикальной недостаточности.

По данным акушерского анамнеза, беременность была повторной у 37 женщин (68,5%), из них у 56,8% (21 из 37) было более двух аборт, что, несомненно, приводило к травматическому поражению мышц шейки матки и в последующем являлось главным предрасполагающим фактором формирования цервикальной недостаточности.

Среди сопутствующей патологии наиболее часто (20,4%) отмечена гематологическая: анемия легкой и средней степени тяжести, кардиологическая: артериальная гипертензия в 18,5%. Эндокринную патологию в виде гипотиреоза имели 11% женщин, ожирение было у 18,5%, а избыточная масса тела у 7,4%. Учитывая анализ данных анамнеза и данные литературы, можно отнести, что к факторам риска развития цервикальной недостаточности относятся: анемия, а также ожирение и избыточная масса тела.

Истмико-цервикальная недостаточность в большинстве случаев развилась в сроке более 20 недель и была диагностирована у 39 беременных (72,2%), в I группе в 81,8% случаев ($n = 9$), во II у 18 пациенток (85,7%) и в III группе в 54,6% случаев ($n = 12$).

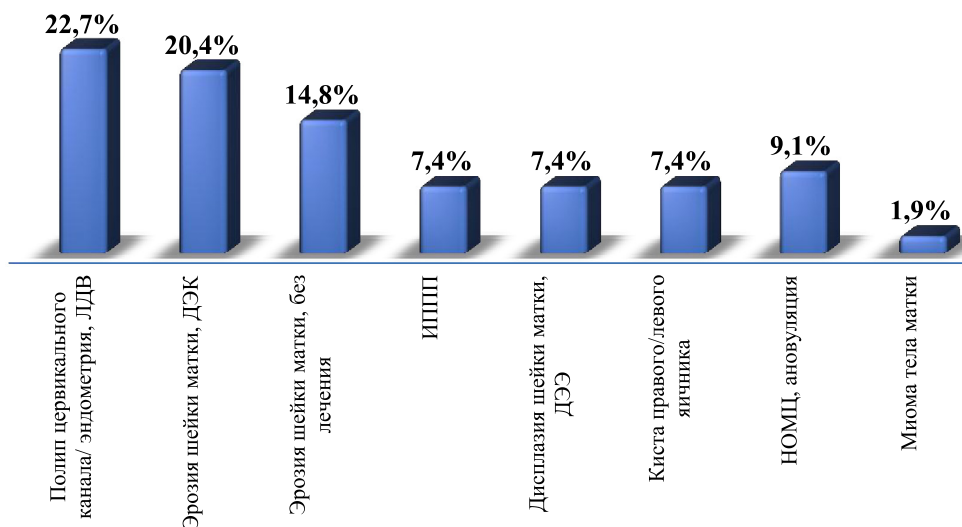


Рис. 1. Особенности гинекологического анамнеза у обследованных пациенток

Исходы беременности и родов у пациенток с ИЦН

Показатель	I группа (n = 11)	II группа (n = 21)	III группа (n = 22)
Частота ПР, % (абс.)	36,4% (4)	33,4 (7)	8,1% (4)
Частота очень ранних ПР, % (абс.)	18,2% (2)	4,8% (1)	4,5% (1)
Частота ранних ПР, % (абс.)	0% (0)	14,3% (3)	0% (0)
Частота срочных родов, % (абс.)	63,6% (7)	66,6% (14)	81,9% (18)

Согласно результатам проведенного исследования течение беременности в I группе статистически значимо осложнилось хориоамнионитом в 9,1% случаев и ангидрамнионом в 4,5%, вероятной причиной являлась неадекватная коррекция ИЦН ($p = 0,05$). Такие осложнения, как дородовое и ранее излитие околоплодных вод, были основными в исследуемых группах, но статистической разницы в частоте возникновения в группах не выявлено.

Все беременности закончились родами живыми новорожденными, однако четверо родились с массой менее 1000 г, из них двое новорожденных были среди пациенток I группы и по одному случаю во II и в III группах.

Наиболее эффективная коррекция оказалась среди пациенток III группы, эффективность коррекции отдельно с помощью пессария или серкляжа была сопоставима.

Наибольший процент родов через естественные родовые пути выявлен среди пациенток I группы, однако высокий процент кесарева сечения 38,1% и 50,0% во II и III группах в основном обусловлен следующими показаниями: прогрессирование хронической внутриутробной гипоксии плода, тяжелая преэклампсия, а также рубцовая

деформация шейки матки и наличие 2 рубцов на матке и более после предыдущих операций кесарево сечение, что являлось показанием для планового оперативного родоразрешения. Исходя из этого, по методу родоразрешения мы не можем оценивать эффективность коррекции истмико-цервикальной недостаточности, так как показаниями для оперативного родоразрешения явились не связанные с коррекцией осложнения.

Как правило, современные методы коррекции ИЦН направлены на механическое усиление запирающей функции эндоцервикса и используются на фоне выраженной клинической картины или развившегося осложнения. По данным литературы, установка разгружающего акушерского пессария в I–II триместре предотвращает прогрессирование цервикальной недостаточности, и эффективность метода достигает 70–80% [2; 5]. Хирургическая коррекция наложением циркулярного шва на шейку матки способствует пролонгированию беременности до 60% [2]. Как мы видим, результаты нашего исследования относительно данных методов соответствуют данным литературы, однако наиболее эффективным методом является комбинированный метод коррекции ИЦН.

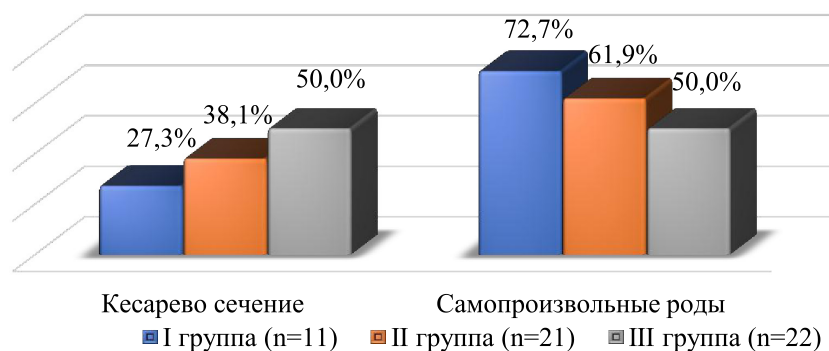


Рис. 2. Метод родоразрешения в исследуемых группах

Выводы

1. Для пациенток с ИЦН характерно наличие таких факторов риска, как патология шейки матки, преимущественно после оперативного лечения, неоднократные внутриматочные вмешательства, а также многократные аборт в анамнезе.

2. Наиболее эффективным методом, по полученным нами результатам, является комбинированный метод коррекции ИЦН – сочетание акушерского серкляжа и разгружающего pessaria.

Наше исследование подтверждает, что данная патология достаточно не изучена и требует более детального и длительного изучения комбинированных методов коррекции. Выбор метода коррекции весьма сложен, так как определяется многими данными: анамнезом, цервикометрией, сроком гестации, опытом врача и др. Поэтому тактика ведения пациенток с ИЦН всегда должна оставаться индивидуальной и обоснованной, что позволит достичь благоприятного результата.

Список литературы

1. Астраханцева М.М., Бреусенко Л.Е., Лебедев Е.В., Плеханова Е.Р., Савельева Г.М., Шалина Р.И. Истмико-цервикальная недостаточность. Диагностика и коррекция // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16. № 2. С. 83–88.
2. Беспалова О.Н., Саргсян Г.С. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 3. С. 157–168.
3. Vink J., Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr. Vol. 21(2). P. 106–112. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.009.
4. Sentilhes L., Senat M.V., Ancel P.Y., Azria E., Benoist G., Blanc J., Brabant G., Bretelle F., Brun S., Doret M., Ducroux-Schouwey C., Evrard A., Kayem G., Maisonneuve E., Marcellin L., Marret S., Mottet N., Paysant S., Riethmuller D., Rozenberg P., Schmitz T., Torchin H., Langer B. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Mar. Vol. 210. P. 217–224. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.035.
5. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А., Нагайцева Е.А., Раба Д.П. Диагностика и тактика ведения

пациентов с истмико-цервикальной недостаточностью // Гинекология. 2018. Т. 20. № 2. С. 41–45.

6. Adi L., Tarca, Fitzgerald W., Chaemsaitong P., Zhonghui Xu, Sonia S. Hassan, Grivel J-C., Gomez-Lopez N., Panaitescu B., Pacora P., Maymon E., Erez O., Margolis L., Romero R. The cytokine network in women with an asymptomatic short cervix and the risk of preterm delivery. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017 Sep. Vol. 78 (3). DOI: 10.1111/aji.12686.

7. Miller E.S., Sakowicz A., Grobman W.A. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 213. P. 543. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.036.

8. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., Chaemsaitong P., Gotsch F., Dong Z., Ahmed A., Yoon B.H., Sonia S. Hassan, Chong J.K., Korzeniewski S. J., Yeo L., Kim Y. M. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jul. Vol. 28(11). P. 1343–1359. DOI: 10.3109/14767058.2014.954243.

9. Koullali B., Westervelt A.R., Myers K.M., House M.D. Prevention of preterm birth: Novel Interventions for the cervix. *Semin Perinatol.* 2017 Dec. Vol. 41(8). P. 505–510. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.08.009.

10. Brown R., Gagnon R., Delisle M-F. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *SOGC Clinical Practice Guidelines. Obstet Gynaecol Can.* 2013. Vol. 35(12). P. 1115–1127. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30764-7.

11. Лосева О.И., Прохорович Т.И., Гайдуков С.Н. Современные подходы к ведению беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 1. С. 99–102.

12. Conde-Agudelo A., Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 214. P. 235–242. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.102.

13. Семенова Т.В., Беспалова О.Н., Балдин А.В. Нехирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности при одноплодной беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 3. С. 73–74.

14. Ishioka S., Kim M., Mizugaki Y., Kon S., Itoyama K., Mizuuchi M., Morishita M., Baba T., Sekiya T., Saito T. Transabdominal cerclage (TAC) for patients with ultra-short uterine cervix after uterine cervix surgery and its impact on pregnancy. *J. Obstet Gynaecol Res.* 2018 Jan. Vol. 44(1). P. 61–66. DOI: 10.1111/jog.13487.

15. Katarzyna K.-K., Dorota Bomba-Opon, Zygula A., Kaczynski B., Wegrzyn P., Wielgos M. Adjunctive Pessary Therapy after Emergency Cervical Cerclage for Cervical Insufficiency with Protruding Fetal Membranes in the Second Trimester of Pregnancy: A Novel Modification of Treatment. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 185371. DOI: 10.1155/2015/185371.

СТАТЬЯ

УДК 614.254:613.65

**АНАЛИЗ УСЛОВИЙ ТРУДА И СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ
ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
РАЗЛИЧНОЙ ФОРМЫ СОБСТВЕННОСТИ**

^{1,2}**Воробьев М.В., ¹Джураева Ш.Ф.**

¹*ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, e-mail: ivanovovita@mail.ru;*

²*ОБУЗ «Ивановская клиническая больница имени Куваевых», Иваново*

Уровень профессиональной заболеваемости врачей-стоматологов очень высок. Он занимает третью позицию среди врачей всех специальностей. Также данная категория медицинских работников является одной из самых многочисленных в России. В связи с этим изучение причин профессиональной заболеваемости у врачей-стоматологов и разработка мероприятий по их устранению в настоящее время являются крайне необходимыми. По результатам данного исследования была дана оценка условиям труда врачей-стоматологов, работающих в государственных и частных медицинских организациях (МО). В государственных МО выявлено несоответствие гигиенических условий установленным нормативам. Работа в таких условиях приводит к более быстрому наступлению утомляемости организма врача и, как следствие, к снижению его работоспособности и производительности труда. Для оценки состояния здоровья врачей-стоматологов было проведено их анкетирование, в котором приняло участие 39 специалистов возрасте от 23 до 57 лет. В результате исследования выявлено, что 74,4% специалистов имеют хронические заболевания, 20,5% – оценили свое здоровье как плохое. В конце рабочего дня 74,3% врачей указали на утомляемость, 51,3% – на головные боли. Отмеченные заболевания также могут являться физическими симптомами синдрома эмоционального выгорания, возникающего вследствие хронического профессионального стресса на работе.

Ключевые слова: врачи-стоматологи, санитарные нормы, гигиена труда, вредные факторы, эмоциональное выгорание

**THE ANALYSIS OF WORKING CONDITIONS AND THE STATE
OF HEALTH OF DENTISTS IN THE MEDICAL ORGANIZATIONS
OF VARIOUS FORM OF OWNERSHIP**

^{1,2}**Vorobev M.V., ¹Dzhuraeva Sh.F.**

¹*Ivanovo State Medical Academy», Ivanovo, e-mail: ivanovovita@mail.ru;*

²*Regional budget health care institution «Ivanovo Kuvayevykh Clinical Hospital», Ivanovo*

The level of professional morbidity of dentists is very high. He holds the third position among doctors of all specialties. Also this category of medical workers is one of the most numerous in Russia. In this regard, the study of the causes of occupational disease in dentists and the development of measures to eliminate them are now essential. According to the results of this study, the working conditions of dentists working in public and private medical organizations were evaluated. The state organizations showed a discrepancy hygiene requirements. Work in such conditions leads to a more rapid onset of fatigue of the doctor's body and, as a result, to a decrease in its efficiency and productivity. To assess the health of dentists, a survey was conducted, which was attended by 39 specialists aged 23 to 57 years. The study revealed that 74,4% of specialists have chronic diseases, 20,5% – assessed their health as poor. At the end of the working day, 74,3% of doctors indicated fatigue, 51,3% – headaches. These diseases can also be physical symptoms of burnout syndrome, which occurs as a result of chronic occupational stress at work.

Keywords: dentists, health standards, occupational hygiene, harmful factors, emotional burnout

Врачи-стоматологи – одна из самых многочисленных категорий медицинских работников. Их число составляет 7% от общего количества врачей в России, уступая по численности лишь терапевтам [1]. По уровню профессиональной заболеваемости врачи-стоматологи занимают третье место, после врачей инфекционистов и патологоанатомов [2; 3].

В процессе трудовой деятельности врачи-стоматологи подвергаются влиянию вредных, неблагоприятных факторов: физических (нерациональное освещение, дискомфортный климат, лазерное излучение,

шум, вибрация); химических (пылевые аэрозоли, лекарственные препараты); психофизиологических (нерациональная поза, статические нагрузки, высокое нервно-эмоциональное напряжение, перенапряжение анализаторных систем, длительное нахождение в вынужденной фиксированной позе); биологических (патогенные микроорганизмы, вирусы и т.д.) [4–6].

Источником биологического фактора, в частности, является бактериальный аэрозоль от вращения стоматологического инструмента в периметре до 1,5–2 метров вокруг установки. Возможность инфици-

рования в процессе приема пациентов по степени вредности соответствует 3 классу 3 степени, а окружающий шум стоматологического оборудования – 3 классу 2 степени [7]. Профессия врача-стоматолога занимает 4-е место по шкале профессионального стресса, рассчитанной на базе данных более 1500 профессий.

Для предупреждения вредного воздействия перечисленных факторов врачи-стоматологи должны знать меры профилактики при работе с ними, соблюдать технику безопасности и правила личной гигиены.

Цель исследования: изучить условия труда и состояние здоровья врачей-стоматологов (ортопедов, хирургов и терапевтов) в медицинских организациях стоматологического профиля государственного и частного сектора.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи: оценить условия труда врачей-стоматологов в государственных и частных МО; изучить состояние здоровья врачей-стоматологов в данных МО; разработать рекомендации для врачей-стоматологов, направленные на улучшение условий труда и снижение заболеваемости.

Базой исследования явились стоматологические поликлиники государственного сектора – ОБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 1» г. Иваново, в структуру которой входят Стоматологическая поликлиника № 1 и Стоматологическая поликлиника № 2, и негосударственного сектора ЗАО «Стоматологический центр «КРАНЭКС».

Для решения задач были использованы следующие методы исследования: нормативный (соответствие требованиям СанПиН 2.1.3.2630-10); документальный (использование внутренних документов организаций); гигиенический (оценка площади помещений, освещения, температу-

но-влажностного режима, показателей воздухообмена по содержанию в воздухе CO₂); социологический: анкетирование по вопросам состояния здоровья (11 вопросов); оценка психоэмоциональной нагрузки по опроснику, разработанному американскими психологами К. Маслачем и С. Джексоном, в варианте, адаптированном Н.Е. Водопьяновой [8; 9].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен анализ показателей условий труда врачей-стоматологов. Поликлиника № 1 размещена в приспособленном здании, где площадь ортопедического и терапевтического кабинетов недостаточная на одно рабочее место, площадь хирургического кабинета в норме (табл. 1). Температура воздуха и влажность в кабинетах значительно превышали установленные нормы. Местное освещение в ортопедическом и хирургическом кабинетах ниже установленных нормативов.

Естественный воздухообмен оценивали по содержанию в воздухе углекислого газа и скорости движения воздуха. В терапевтических и ортопедических кабинетах поликлиники № 1 содержание CO₂ превышает предельно допустимую концентрацию (ПДК) (0,1 %) в 1,4–3,3 раза.

Стоматологическая поликлиника № 2 расположена в специальном здании, где площадь ортопедических и терапевтических кабинетов в пределах нормы, площадь хирургического кабинета недостаточная (табл. 2). Температура воздуха и влажность в отдельные дни незначительно превышали установленные нормы в конце рабочей смены, что свидетельствует о микроклимате, приближенном к оптимальному. Освещение естественное и искусственное достаточное. Содержание углекислого газа в воздухе превышает ПДК в 1,7 раза.

Таблица 1

Стоматологическая поликлиника № 1, переходный сезон

Показатель	Хирургия	Ортопедия (кабинет 11)	Ортопедия (кабинет 13)	Терапия (кабинет 8)	Терапия (кабинет 9)
Количество стоматологических установок	1	4	4	3	4
Площадь кабинета, м ²	21	37	39	39	42
Термометр сухой, °С	24,6	25,3	29	24,8	24,4
Термометр влажный, °С	15	20,8	19	24,2	15,4
Относительная влажность, %	37	60	38	91	37
Освещенность, лм	300	500	300	500	500
Скорость движения воздуха, м/с	0,04	0,073	0,037	0,03	0,03

Таблица 2

Стоматологическая поликлиника № 2, переходный сезон

Показатели	Ортопедия	Терапия	Хирургия
Количество стоматологических установок	3	4	2
Площадь кабинета, м ²	35	45	25
Термометр сухой, °С	24	21,2	22
Термометр влажный, °С	20	16	17
Относительная влажность, %	66	64	58
Освещенность, лм	500	500	500
Скорость движения воздуха, м/с	0,07	0,06	0,06

Таблица 3

ЗАО Стоматологический центр «КРАНЭКС», переходный сезон

Показатели	Хирургия	Ортопедия	Терапия
Количество стоматологических установок	2	3	2
Площадь кабинета, м ²	25	35	25
Термометр сухой, °С	20,4	22	23
Термометр влажный, °С	15,7	18	17,8
Относительная влажность, %	59	68	62
Освещенность, лм	500	500	500
Скорость движения воздуха, м/с	0,1	0,09	0,09

В стоматологическом центре «КРАНЭКС» показатели температуры, влажности в ортопедическом, хирургическом и терапевтическом кабинетах соответствовали СанПиН (табл. 3). Освещение, площадь кабинетов, а также концентрация CO₂ в пределах нормы.

При анализе условий труда врачей-стоматологов выявлено, что в государственных МО имеет место ряд недостатков, таких как: недостаточная площадь кабинетов на количество стоматологических установок, несоответствие микроклимата в отдельные дни, в воздухе завышено содержание углекислого газа. Таким образом, можно говорить о нагревающем типе микроклимата. Работа в таких условиях приводит к значительному напряжению процессов терморегуляции организма врача-стоматолога и более быстрому наступлению его утомления, и, как следствие, снижению работоспособности и производительности труда специалиста. В негосударственной МО данных отклонений по гигиенической оценке не обнаружено.

Для оценки состояния здоровья врачей-стоматологов было проведено их анкетирование, в котором приняли участие 39 специалистов от 23 до 57 лет, работающих на терапевтическом, ортопедическом и хирургическом приемах пациентов (табл. 4).

Анализ анкет показал, что 74,4% специалистов имеют хронические заболевания, а также отмечен различный характер жалоб в конце рабочего дня.

У работников терапевтического профиля – по 81,3% нарушение зрения и утомляемость, по 62,5% боли в пояснице и ногах, 56,3% головные боли (рис. 1).

У работников хирургического профиля – 55,5% нарушение зрения, по 44,4% утомляемость и боли в пояснице, по 33,3 боли в ногах и головные боли (рис. 2).

У работников ортопедического профиля – 92,9% нарушение зрения, 85,7% утомляемость, 64,3 боли в пояснице, по 57,1% боли в ногах и головные боли (рис. 3).

По результатам анкетного опроса отмечено, что молодые врачи-стоматологи в возрасте до 30 лет предъявляли в основном жалобы на снижение остроты зрения уже через 3 часа после начала работы. Данные опроса показали, что лишь 13% респондентов имеют фиксированные перерывы во время рабочей смены.

В соответствии с санитарными нормами работа врача-стоматолога в позе «сидя» должна занимать не более 60% времени (в норме 50–60% «сидя», 40–50% «стоя»). Анализ рабочей позы показал, что лишь 15% врачей-стоматологов соблюдают оптимальное соотношение позы «стоя» и позы «сидя», у 46% преобладает положение «сидя» (терапевты до 90% времени), у 39% положение «стоя» (врачи стоматологи–хирурги). Характер жалоб, предъявляемых в конце рабочей смены врачами-стоматологами, в основном связан с вынужденной позой работы.

Таблица 4

Результаты анкетирования

Вопросы	Ответы
Пол	мужской – 30,8%; женский – 69,2%
Возраст	до 30 лет – 17,9%; 30–40 лет – 28,2%; 40–50 лет – 43,6%; более 50 лет – 10,3%
Стаж работы	до 5 лет – 7,7%; 5–10 лет – 18%; 10–20 лет – 41%; более 20 лет – 33,3%
Достаточный ли уровень освещения на рабочем месте?	да – 61,5%; нет – 38,5%
Какая температура в вашем помещении?	оптимальная – 79,5%; повышенная – 20,5%
Какой процент времени работы занимает поза «стоя», поза «сидя»?	преобладает положение сидя – 46%; преобладает положение стоя – 39%; 15% врачей соблюдают оптимальное соотношение позы «стоя» и позы «сидя»
Как вы оцениваете состояние своего здоровья?	хорошее – 35,9%; удовлетворительное – 43,6%; плохое – 20,5%
Имеются ли у Вас хронические заболевания?	да – 74,4%; нет – 25,6%
Жалобы в конце рабочего дня на:	снижение зрения – 79,5%; утомляемость – 74,3%; головную боль – 51,3%; боль в ногах – 53,8%; боль в кистях рук – 12,8%; боль в пояснице – 58,9%; боль в шейном отделе – 10,2%
Имеете ли Вы фиксированные перерывы во время рабочей смены?	да – 13%; нет – 87%
Занимаетесь ли Вы гимнастикой для глаз для снижения зрительного напряжения?	нет – 100%

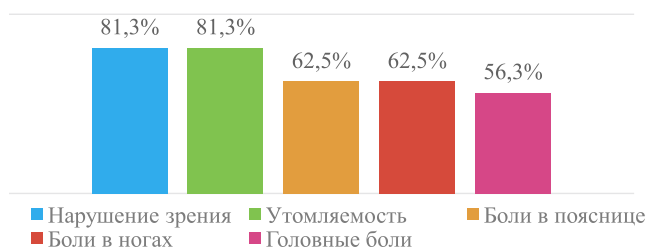


Рис. 1. Распределение жалоб по частоте встречаемости у врачей стоматологов-терапевтов

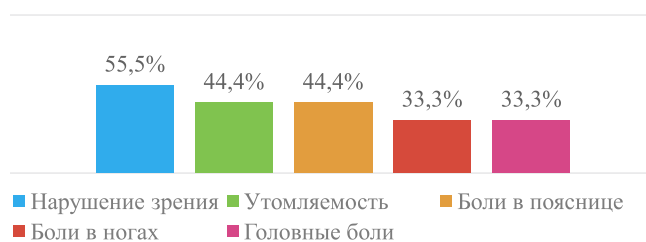


Рис. 2. Распределение жалоб по частоте встречаемости у врачей стоматологов-хирургов

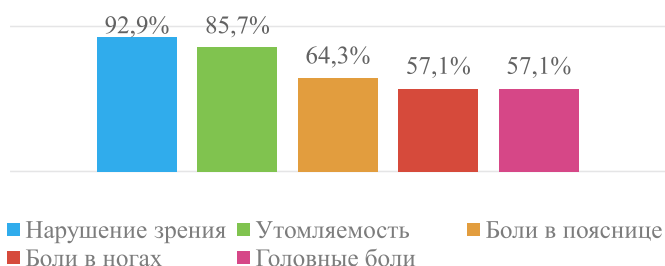


Рис. 3. Распределение жалоб по частоте встречаемости у врачей стоматологов-ортопедов

Таблица 5

Оценка психоэмоциональной нагрузки врачей-стоматологов

Наименование уровней	Высокий (в %)	Средний (в %)	Низкий (в %)
Уровень эмоционального истощения	17,9 ± 1,33	53,8 ± 1,40	28,3 ± 1,46
Уровень деперсонализации	5,1 ± 1,26	33,3 ± 1,29	61,6 ± 1,42
Уровень редукции личных достижений	25,6 ± 1,21	43,6 ± 1,37	30,8 ± 1,39

В позе «стоя» происходит напряжение мышц плечевого пояса, затылочных мышц и мышц спины. В результате происходит сдавливание и ограничение подвижности грудной клетки, что приводит к развитию сколиоза, гипертрофии мышц спины. Боли в плечах и руках обуславливаются раздражением нервных окончаний при спондилезе нижних шейных позвонков. Головные боли появляются из-за перенапряжения затылочных мышц.

В положении «сидя» происходит «винтообразное» искривление позвоночника в грудном и поясничном отделах, что приводит к развитию сколиоза, болям в шейном отделе и периодическим головным болям.

Поэтому в процессе рабочего дня необходима смена рабочего положения для перераспределения нагрузки на группы мышц, улучшения условий кровообращения, ограничения элементов монотонности.

Кроме того, отмеченные в результате анкетирования у врачей-стоматологов утомляемость (74,3%) и головные боли (51,3%) могут являться физическими симптомами синдрома эмоционального выгорания, возникающего вследствие хронического профессионального стресса [10; 11].

Оценку психоэмоциональной нагрузки врачей-стоматологов проводили по опроснику, который имеет 3 шкалы: «эмоциональное истощение», «деперсонализация» и «редукция личных достижений». Результаты данного исследования отражены в табл. 5.

Выявлено, что уровень психоэмоциональной нагрузки у 44% специалистов средний.

Выводы

– полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном микроклимате, неудовлетворительном естественном воздухообмене, недостаточном освещении рабочих мест в государственных МО;

– специфический характер жалоб врачей-стоматологов, выявленных путем анкетирования, диктует необходимость обратить внимание как на физические, так и психологические проявления, в связи с чем рекомендуем поделить методы профилактики на две соответствующие части с обязательным соблюдением трудовой гигиены. Уровень

профессионального выгорания по всем компонентам у 44% специалистов средний;

– полученные данные могут стать теоретической основой для обоснования и разработки комплексного подхода по оздоровлению условий труда врачей-стоматологов.

Список литературы

1. Егорова Т.А., Вураки Н.К., Диканова М.В. Обзор социально-гигиенических условий работы стоматологов-ортопедов. Мероприятия по охране их труда // 2014. № 2. С. 49–51.
2. Устьянцев С.Л., Константинов А.В. Оценка индивидуального профессионального риска от воздействия факторов трудового процесса // Материалы X всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. Том. II. М., 2007. С. 848–852.
3. Джураева Ш.Ф., Магомаева М.Г., Майорова А.И. Сравнительная комплексная оценка влияния профессиональных факторов в работе врача-стоматолога // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Иваново, 2016. С. 257–259.
4. Фомичева С.А., Чельшева Т.Е., Полякова А.Н., Куксенко В.М. Сравнительная характеристика условий труда и состояния здоровья врачей-стоматологов в различных видах стоматологической поликлиники // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Иваново, 2017. С. 348–349.
5. Данилина Т.Ф., Сливина Л.П., Даллакян Л.А., Колесова Т.В. Влияние гигиенических и эргономических аспектов труда на здоровье врача-стоматолога // Журнал научных статей здоровья и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 1. С. 234–236.
6. Даллакян Л.А., Руснак А.В., Стрелвалок А.Р. Гигиенические аспекты работы врача стоматолога // Thejournalofscientificarticles «Health & education al millennium». 2015. Vol. 17. № 1. С. 64–66.
7. Воробьев М.В. Возможные причины аварийных ситуаций в практике стоматолога // Фундаментальные исследования. 2013. № 9–5. С. 816–820.
8. Иванова М.А., Воробьев М.В., Люцко В.В. Безопасность врачей – стоматологов и их пациентов при оказании специализированной медицинской помощи // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12092> (дата обращения: 06.01.2020).
9. Водопьянова Н.Е. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб.: «Питер», 2005. 338 с.
10. Семенова Н.В., Вяльцин А.С., Авдеев Д.Б., Кузюкова А.В., Мартынова Т.С. Эмоциональное выгорание у медицинских работников // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26209> (дата обращения: 06.02.2020).
11. Петров П.И., Мингазов Г.Г. Синдром эмоционального выгорания у стоматологов // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93. № 4. С. 657–659.

СТАТЬЯ

УДК 612.111.7:616.155.2:616-053.2

ТРОМБОЦИТОПАТИИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ АДГЕЗИИ И АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ**¹Исаева Б.Э., ²Макимбетов Э.К.**¹*Национальный центр охраны материнства и детства, Бишкек;*²*Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

В статье рассмотрены тромбоцитопатии у детей (n = 60) с нарушениями адгезии и агрегации тромбоцитов. Обследование включало анализ клиничко-анамнестических данных ребенка, а также лабораторные исследования системы гемостаза, клинический анализ крови с оценкой морфометрических характеристик тромбоцитов, определение длительности кровотечения по Дьюку, оценку функциональной активности на агрегометре, определение показателей коагулограммы. Тромбоцитопатии у девочек преобладали в группах младшего и среднего возраста, тогда как у мальчиков – среднего и старшего возраста. Тромбоцитопеническая пурпура и тромбоцитопатии несколько чаще встречались в летнее время года. Клинически при тромбоцитопатиях у всех детей был отмечен геморрагический синдром. Кровоточивость наблюдалась в 63% случаев. При тромбоцитопатии с нарушением адгезии достоверно чаще диагностировались сопутствующие заболевания со стороны пищеварительного тракта. Лабораторно отмечены определенные изменения в коагулограмме. Время свертывания было несколько удлинено, время рекальцификации имело тенденцию к верхним границам нормы. Протромбиновое время было повышено, но протромбиновый индекс был в пределах нормы, как и фибриноген. Среднее значение АЧТВ было в пределах нормальных значений. основополагающим фактором в диагностике тромбоцитопатий у детей является комплекс клинических проявлений повышенной кровоточивости определенного типа.

Ключевые слова: дети, тромбоцитопатии, симптомы, геморрагии, анализы**THROMBOCYTOPATHIES IN CHILDREN WITH IMPAIRED PLATELET ADHESION AND AGGREGATION****¹Isaeva B.E., ²Makimbetov E.K.**¹*National center for maternal and child health, Bishkek;*²*Kyrgyz-Russian Slavic university, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

The article deals with thrombocytopathies in children (n = 60). The examination included analysis of clinical and anamnestic data of the child, as well as laboratory studies of the hemostasis system, clinical blood analysis with assessment of morphometric characteristics of platelets, determination of the duration of bleeding by Duke, assessment of functional activity on the aggregometer, and determination of coagulogram indicators. Thrombocytopathies in girls predominated in the younger and middle-aged groups, while in boys – in the middle and older age groups. Thrombocytopenic purpura of thrombocytopathy and somewhat more common in the summer. Clinically, all children with thrombocytopathies had hemorrhagic syndrome. Bleeding was observed in 63% of cases. In thrombocytopathy with impaired adhesion, concomitant diseases of the digestive tract were significantly more frequently diagnosed. Laboratory determined changes in the coagulogram were noted. The clotting time was somewhat extended, the recalcification time tended to the upper limits of the norm. Prothrombin time was increased, but the prothrombin index was within normal limits, as was fibrinogen. The mean value of activated partial thromboplastin time (APTT) was in the normal range. A fundamental factor in the diagnosis of thrombocytopathies in children is the complex of clinical manifestations of increased bleeding of a certain type.

Keywords: children, thrombocytopathies, symptoms, hemorrhages, tests

Многими исследователями доказана преобладающая частота нарушений тромбоцитарного компонента гемостаза среди причин (70–80%) повышенной кровоточивости [1, с. 55; 2, с. 18]. Диагностика тромбоцитопатии для выявления характера нарушений и механизмов тромбоцитарных дисфункций необходима для проведения целенаправленного лечения, подготовки к плановым оперативным вмешательствам, а также для решения некоторых медико-социальных проблем [3, с. 339]. В клинической практике исследование гемостаза осуществляется чаще всего в двух принципиально разных ситуациях в urgentных

условиях в стационаре, при возникновении геморрагий и в плановом порядке на неоттягощенном фоне. Это обеспечивает выявление и дифференциальную диагностику различных видов тромбоцитопатий, как приобретенных, так и врожденных. Диагностика тромбоцитопатий представляет собой длительный многоступенчатый процесс, занимающий в общей сложности несколько месяцев [4, с. 1112; 5, с. 8]. Высокая доля пациентов с кожно-слизистым кровоточивым диатезом и подозрением на наследственное или приобретенное нарушение тромбоцитов остаются без диагноза даже после всестороннего лабораторного

обследования. Поэтому некоторыми исследователями разработан стандартизированный и модульный метод проточной цитометрии, который способствует рациональному поэтапному выяснению нарушений функции тромбоцитов. Из-за одновременного анализа из четырех флуорофоров в базовый дизайн панели, авторы предложили определение наиболее распространенных и клинически значимых нарушений: тромбастению Гланцмана, тромбастению рецепторов фибриногена, синдрома Бернара-Сулье, фон Виллебранда и др. [6, с. 348]. Так, по мнению Nava T. и др. (2018), наследственные нарушения функции тромбоцитов были доступны идентификации в течение более чем 50 лет с помощью тестов на агрегацию и секрецию. Существуют методы решений, предназначенные для стандартизации исследования этих состояний. Большое разнообразие подходов все еще используется в лабораториях по всему миру. Несмотря на длительные лабораторные исследования, результаты были признаны неубедительными или отрицательными у значительной части пациентов с проявлениями кровотечения. Молекулярное исследование недавно выявленных тромбоцитопатий способствовало лучшему пониманию сложности функции тромбоцитов. Тромбоцитопатии, когда-то считавшиеся «классическими», такие как тромбастения Гланцмана и синдром Бернара-Сулье, подверглись переоценке своей патофизиологии, и их диагноз стал более точным и информативным. Было обнаружено, что мегакариопоэз, образование тромбоцитов и их функция тесно взаимосвязаны с генными нарушениями [7, с. 150].

Цель исследования: изучить клинические характеристики тромбоцитопатии у детей с нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов.

Материал и методы исследования

На базе Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМИД) Минздрава Кыргызской Республики (г. Бишкек) обследовано 60 детей с проявлениями повышенной кровоточивости микроциркуляторного и смешанного типа. Соотношение по полу мальчики/девочки составило 2,3. Обследование включало анализ клинико-анамнестических данных ребенка, сезонность заболеваний, наличие сопутствующих заболеваний и оппортунистических инфекций. Изучались также лабораторные исследования системы гемостаза, клинический анализ крови с оценкой морфометрических характеристик тромбоцитов, определение длительности кровотечения по Дьюку, оценку функциональной активности

на агрегометре, определение показателей коагулограммы. Определялись уровень антигена и активность фактора Виллебранда, а также группа крови пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего нами было обследовано 60 детей, в том числе 18 девочек (30%) и 42 мальчика (70%). У девочек преобладали дети младшего и среднего возраста, тогда как у мальчиков – дети среднего и старшего возраста (табл. 1).

Таблица 1
Характеристика детей с тромбоцитопатиями по возрасту и полу

Пол	Девочки		Мальчики		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0–3 года	7	58,0	5	32,0	12	20
4–6 лет	7	46,6	8	53,4	15	25
7–15 лет	4	12,1	29	87,9	33	55
Всего	18	30,0	42	70,0	60	100

В табл. 2 показано, что отмечаются некоторые сезонные различия в развитии тромбоцитопенической пурпуры и тромбоцитопатии. В частности, учащаются заболевания в жаркое и теплое время года, особенно при тромбоцитопатии (43,3%). Для тромбоцитопенической пурпуры ярко выраженной сезонности не было выявлено, и практически она диагностировалась в разные времена года примерно с одинаковой частотой.

Таблица 2
Сравнение по сезонности детей с ТПП и тромбоцитопатией

Сезон года	Тромбоцитопеническая пурпура				Тромбоцитопатия, n = 60	
	Острая, n = 195		Хроническая, n = 57		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
Зима	40	20,5	16	28,0	18	30,0
Весна	46	23,6	17	30,0	5	8,3
Лето	60	30,8	12	21,0	26	43,3
Осень	49	25,1	12	21,0	11	18,3

В табл. 3 показаны клинические проявления у детей при тромбоцитопатии. Геморрагические высыпания наблюдались у 100% детей, причем они преобладали на кожных покровах, чем на слизистых оболочках. Петехиальная сыпь с экхимозами наблюдались у 16 детей, или в 27% случаев. Обильные или диффузные геморрагиче-

ские высыпания были отмечены в 4 случаях (7%). Различного рода кровотечения характерны для детей с тромбоцитопатиями. При этом наиболее часто встречались носовые кровотечения (60%) и реже десневые с метроррагией (по 2%). Так называемое сухое течение геморрагического синдрома наблюдалось почти у трети больных. Обильные кровотечения разного рода были выявлены в 13% случаев.

Таблица 3
Клинические проявления у детей при тромбоцитопатии

Проявления геморрагического синдрома	Всего, n = 60	
	Абс.	%
Геморрагические высыпания	60	100,0
Геморрагическая сыпь на кожных покровах и на видимых слизистых оболочках	4	6,6
Петехиальная сыпь только на кожных покровах	36	60,0
Петехиальная сыпь + экхимозы	16	26,6
Обильное высыпание	4	6,6
Всего детей с кровотечением:	38	63,3
в том числе:		
носовые	36	60,0
десневые	1	1,6
маточные кровотечения у девочек пубертатного возраста	1	1,6
Среди детей с кровотечением обильные кровотечения	8	13,3
«Сухое» течение	21	35,0

У детей с тромбоцитопатиями часто являются провоцирующие факторы, которые способствуют возникновению и усилению клинических симптомов заболевания (табл. 4). Примерно в половине случаев – 31 из 60 – были выявлены провоцирующие факторы, из которых наиболее часто отмечались ОРВИ и ангина (32%). Другие провоцирующие факторы (вакцинация, стресс) встречались реже.

Таблица 4
Провоцирующие факторы у детей с тромбоцитопатиями

Провоцирующие факторы	Дети с тромбоцитопатией, n = 60	
	Абс.	%
ОРВИ и ангина	19	31,6
Вакцина	4	6,7
«Часто болеющие дети»	3	5,0
Стресс (циркумцизия, удаление зуба, экзамены)	5	8,3
Всего	31	51,7

При изучении частоты сопутствующих заболеваний у детей с тромбоцитопатиями было выявлено, что при этом чаще всего встречались заболевания желудочно-кишечного тракта и желчных путей (23%), затем ОРВИ (17%). Нередко заболеванию сопутствовала и железодефицитная анемия различной степени выраженности (15%) – табл. 5. Но чаще всего у детей с тромбоцитопатиями встречалась сочетанная патология.

Таблица 5
Сопутствующие заболевания у детей с тромбоцитопениями и тромбоцитопатией

Сопутствующие заболевания	Дети с тромбоцитопатией, n = 60
Острые вирусные респираторные инфекции	16,6
Хронические заболевания ЛОР-органов	11,6
Острые пневмонии	11,6
Патология ЖКТ и желчных путей	23,3
Кариес	11,0
Паразитарные инвазии	10
Гепатиты А, В, С	5,0
Железодефицитная анемия	15,0
Сочетанная патология	56,6

Нами при тромбоцитопатиях были изучены также оппортунистические инфекции или заболевания, вызываемые условно-патогенными вирусами или клеточными организмами (бактерии, грибы, простейшие), которые обычно не приводят к болезни у здоровых особей (с нормальной иммунной системой). Из табл. 6 видно, что при этом наиболее часто они были представлены цитомегаловирусной инфекцией – ЦМВ (30%), затем герпетической инфекцией (15%). В целом оппортунистические инфекции были обнаружены почти у половины пациентов (45%) с тромбоцитопатиями.

Таблица 6
Оппортунистические инфекции у детей с тромбоцитопатией

Сопутствующие заболевания	Дети с тромбоцитопатией (%)
ЦМВ	30,0
Герпес	15,0
Микоплазма	5,0
Уреаплазма	3,3
Токсоплазма	1,6
Вирус Эпштейна – Барр	5,0
Всего обнаружены у	45,0
Из них сочетанные инфекции	77,7

Таблица 7

Анализ периферической крови у детей с тромбоцитопатией

Показатели	0–3 года, n = 12	4–6 лет, n = 15	7–15 лет, n = 33
Гемоглобин, г/л	103,0 ± 13,0	112,8 ± 19,1	122,1 ± 9,9
Эритроциты, x 10 ¹² /л	3,7 ± 0,2	3,9 ± 0,5	4,13 ± 0,2
Лейкоциты, x 10 ⁹ /л	6,8 ± 1,4	7,4 ± 2,2	6,3 ± 1,4
Лимфоциты, %	40,1 ± 6,9	40,1 ± 9,9	37,5 ± 12,0
Нейтрофилы, %	50,1 ± 7,8	52,0 ± 10,6	53,2 ± 12,1
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	274,2 ± 52,1	274,2 ± 52,1	271,2 ± 58,5

При подсчете форменных элементов крови у детей с тромбоцитопатиями были получены следующие показатели (табл. 7). Практически все показатели периферической крови у детей с тромбоцитопатиями были практически в пределах нормальных значений, за исключением умеренной анемии у детей младшего возраста.

Данные коагулограммы складываются из различных тестов. Их количество меняется в зависимости от целей исследования. Различают полную и сокращенную коагулограмму, а также отдельные тесты. При тромбоцитопатиях эти данные имеют важное значение. Так, по данным коагулограммы, у детей были получены следующие изменения. Время свертывания было несколько удлинено, время рекальцификации имело тенденцию к верхним границам нормы, т.е. несколько повышено. Протромбиновое время было повышено, но протромбиновый индекс был в пределах нормы, как и фибриноген. Среднее значение АЧТВ было в пределах нормальных значений (табл. 8).

Таблица 8

Коагулограмма у детей с тромбоцитопатией

Сопутствующие заболевания	Значения в процентах, n = 60
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	271,2 ± 58,5
Время свертывания, минут, секунд	11 ¹ ± 4 ¹ , 4 ¹¹
Адгезия тромбоцитов, %	12,6 ± 6,3
Фибриноген, г/л	3,1 ± 1,0
Время рекальцификации	111 ± 11,0
Протромбиновое время, сек.	19,3 ± 1,3
Протромбиновый индекс, %	88,0 ± 6,0
АЧТВ, сек.	42,6 ± 1,6

Заключение

В ходе исследования сделано заключение, что основополагающим фактором в диагностике тромбоцитопатий у детей является комплекс клинических проявлений повышенной кровоточивости определенного типа. С учетом возможности длительных периодов ремиссии особую роль имеет целенаправленно собранный гемостазиологический анамнез, включающий сведения

о геморрагиях ребенка и данные о склонности к повышенной кровоточивости у всех родственников как первой, так и второй степени родства. При тромбоцитопатии с нарушением адгезии достоверно чаще диагностировались сопутствующие заболевания со стороны пищеварительного тракта, чем при впервые выявленной иммунной тромбоцитопении. При хронической иммунной тромбоцитопении и тромбоцитопатии с нарушением адгезии частота сопутствующих заболеваний не имела достоверного различия. Эти данные, по-видимому, свидетельствуют о значимой роли сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта в формировании хронической иммунной тромбоцитопении и нарушении функции тромбоцитов. Лабораторная диагностика является необходимой для подтверждения наличия дефекта в системе гемостаза, а также уточнения его вида. В повторных исследованиях возможны некоторые отличия в лабораторных показателях одного и того же пациента. Начинать диагностику следует в наиболее раннем возрасте ребенка, что позволит дать необходимые рекомендации для предупреждения геморрагий, включая обильные кровопотери различных осложнений, анемии, а также назначить адекватное лечение.

Список литературы

1. Дёмина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии // Российский Журнал детской онкологии и гематологии. 2015. № 1. С. 54–59.
2. Пшеничная К.И. Диагностика наследственных тромбоцитопатий у детей: учебно-методическое пособие. СПб.: СПбГПМА. 2004. 19 с.
3. Hinckley J., Di Paola J. Genetic basis of congenital platelet disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014. vol. 5. no. 1. P. 337–420.
4. Collins P.W., Hamilton M., Dunstan F.D., Maguire S., Nuttall D.E., Liesner R., Thomas A.E., Hanley J., Chalmers E., Blanchette V., Kemp A.M. Patterns of bruising in preschool children with inherited bleeding disorders: a longitudinal study. Arch Dis Child. 2017. vol. 102. no. 12. P. 1110–1117.
5. Laosombat V., Wongchanchailert M., Sattayasevana B. Acquired platelet dysfunction with eosinophilia in children in the south of Thailand. Platelets. 2001. vol. 12. no. 1. P. 5–14.
6. Andres O., Henning K., Strauß G., Pflug A., Manukjan G., Schulze H. Diagnosis of platelet function disorders: A standardized, rational, and modular flow cytometric approach. Platelets. 2018. vol. 29. no. 4. P. 347–356.
7. Nava T., Rivard G.E., Bonnefoy A. Challenges on the diagnostic approach of inherited platelet function disorders: Is a paradigm change necessary? Platelets. 2018. vol. 29 no. 2. P. 148–155.

СТАТЬЯ

УДК 618.5-06:616.9

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОДОВ У ЖЕНЩИН С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**¹Бообекова А.А., ¹Жантайбекова Э.К., ²Орозова Ч.А., ²Калканбаева Ч.К.,
²Сатыбалдиева А.Ж., ²Джакыпова А.К.***¹Кыргызский государственный медицинский институт повышения квалификации и переподготовки, Бишкек, e-mail: aigul-b@list.ru;**²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек*

Цель: изучить влияние урогенитальной инфекции на фоне экстрагенитальной патологии на течение родового процесса. Обследована 151 роженица, основная группа – 109 пациенток с экстрагенитальной патологией и урогенитальной инфекцией, группа контроля – 42 соматически здоровые пациентки. Осуществляли учет клинических данных и особенностей течения родов. Проводили статистическую обработку цифрового материала общепринятыми методами. У пациенток с урогенитальной инфекцией в структуре экстрагенитальной патологии заболевания желудочно-кишечного тракта встречались в 2,6 раза, хронический тонзиллит – в 2,3 раза, заболевания мочевыделительной системы – в 4,5 раза, ожирение – в 2,8 раза, диффузное увеличение щитовидной железы – в 2,7 раза достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в контроле. У пациенток основной группы анемия I степени наблюдалась в 3,1 раза, а анемия II степени – в 6,5 раза достоверно чаще, чем в контроле; чаще, чем в контроле, имели место преждевременные (в 3,1 раза, $p < 0,05$) и оперативные роды (в 1,8 раза). Среди аномалий родовой деятельности достоверно чаще ($p < 0,05$) определялись дискоординация – в 3,8 раза, первичная слабость родовых сил – в 2,7 раза, патология прелиминарного периода – в 2,6 раза, вторичная слабость родовых сил и затяжные роды – в 2,3 раза. В родах достоверно ($p < 0,05$) чаще наблюдались гипертензивные нарушения (в 4,2 раза), преждевременное излитие околоплодных вод (3,8 раза), гипоксия плода (в 3,1 раза). Плотное прикрепление плаценты и преждевременная отслойка плаценты наблюдались только у пациенток основной группы. Сочетание экстрагенитальных заболеваний и урогенитальной инфекции оказывает негативное влияние на течение родового процесса.

Ключевые слова: осложнения родов, экстрагенитальная патология, урогенитальная инфекция**FEATURES COURSE OF LABOR IN WOMEN WITH UROGENITAL INFECTION ON THE BACKGROUND OF EXTRAGENITAL PATHOLOGY****¹Boobekova A.A., ¹Zhantaybekova E.K., ²Orozova Ch.A., ²Kalkanbaeva Ch.K.,
²Satybaldieva A.Zh., ²Dzhakypova A.K.***¹Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Improvement of Professional Skill,
Bishkek, e-mail: aigul-b@list.ru;**²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek*

Objective: to study the effect of urogenital infection on the background of extragenital pathology on the course of the birth process. 151 women in labor were examined, the main group – 109 patients with extragenital pathology and urogenital infection, the control group – 42 somatically healthy patients. Clinical data and characteristics of the course of labor were recorded. Statistical processing of digital material was carried out using generally accepted methods. In patients with urogenital infection in the structure of extragenital pathology of the gastrointestinal tract disease were found 2.6 times, chronic tonsillitis – 2.3 times, diseases of the urinary system – 4.5 times, obesity – 2.8 times, diffuse an increase in the thyroid gland – 2.7 times significantly ($p < 0.05$) more often than in the control. In patients of the main group, anemia of the first degree was observed 3.1 times, and anemia of the second degree was 6.5 times significantly more likely than in the control; more often than in the control, preterm (3.1 times, $p < 0.05$) and operative labor (1.8 times) were observed. Among the anomalies of labor activity, discoordination was determined significantly more often ($p < 0.05$) – 3.8 times, primary weakness of labor forces – 2.7 times, pathology of the preliminary period – 2.6 times, secondary weakness of labor forces and prolonged labor – 2.3 times. In childbirth, significantly ($p < 0.05$), hypertensive disorders (4.2 times), prenatal amniotic fluid discharge (3.8 times), fetal hypoxia (3.1 times) were more often observed. Tight placenta attachment and premature placental abruption were observed only in patients from the main group. The combination of extragenital diseases and urogenital infection has a negative effect on the course of the birth process.

Keywords: birth complications, extragenital pathology, urogenital infection

Состояние здоровья беременных женщин из года в год ухудшается, что связано с увеличением в популяции хронических соматических заболеваний. Высокий удельный вес экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ) способствует росту акушерских осложнений при беременности и в послеродовом периоде [1, 2]. Именно это обстоя-

тельство приводит к парадоксу XXI в.: в большинстве индустриально развитых стран в структуре причин материнской смертности преобладают не осложнения беременности и родов, а ЭГЗ [3, 4].

Наличие бактериально-вирусной инфекции также является фактором риска развития осложнений беременности, родов и послеро-

дового периода [5–7]. При урогенитальной инфекции высока частота дородового и раннего излития околоплодных вод, ранних послеродовых кровотечений, как следствие – действия инфекционного агента [8].

Цель исследования: изучить влияние урогенитальной инфекции на фоне экстрагенитальной патологии на течение родового процесса.

Материалы и методы исследования

В работе использованы данные обследования рожениц Клинического родильного дома № 2 города Бишкек за 2017–2019 гг. Всего обследованы 151 пациентка: основная группа – 109 пациенток с экстрагенитальной патологией и урогенитальной инфекцией, группа контроля – 42 соматически здоровые пациентки. Средний возраст обследованных составил $24,2 \pm 2,5$ года в основной группе и $23,4 \pm 2,1$ года в группе контроля. Карта обследования рожениц включала подробно собранный анамнез, данные из историй родов и индивидуальных карт беременной, что позволило осуществить учет клинических данных, особенностей течения родов, внесение их в электронные таблицы. Проводили статистическую обработку цифрового материала общепринятыми методами. Вероятность различия показателей выше 95% ($p < 0,05$) считалась достоверной.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе структуры экстрагенитальных заболеваний было выявлено значитель-

ное число заболеваний желудочно-кишечного тракта в основной группе, достоверно ($p < 0,05$) превышающее показатель группы контроля в 2,6 раза (рис. 1). При этом преобладающими являлись хронический гастрит (19,3%) и хронический холецистит (17,4%).

Заболевания дыхательной системы у пациенток основной группы составили 41,3% случаев, из них наиболее часто выявлялся хронический тонзиллит, достоверно ($p < 0,05$) превышая значение контроля в 2,3 раза.

Заболевания мочевыделительной системы без нарушения функции встречались в основной группе в 4,5 раза достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в группе контроля. У пациенток основной группы хронический цистит выявлялся в 2,6 раза достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем в группе контроля, а хронический пиелонефрит отмечался только у пациенток основной группы.

У пациенток основной группы анемия I степени наблюдалась в 3,1 раза, а анемия II степени – в 6,5 раза достоверно чаще, чем в контроле, что в совокупности составило 42,2% случаев против 11,9% случаев в группе контроля. Достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в контроле, у пациенток основной группы встречались ожирение (в 2,8 раза) и диффузное увеличение щитовидной железы (ДУЩЖ) (в 2,7 раза). Варикозное расширение вен выявлено только у пациенток основной группы в 4,6% случаев.

Таким образом, в среднем на 1 пациентку основной группы приходилось 2,1, а группы контроля – 0,7 экстрагенитальных заболевания.

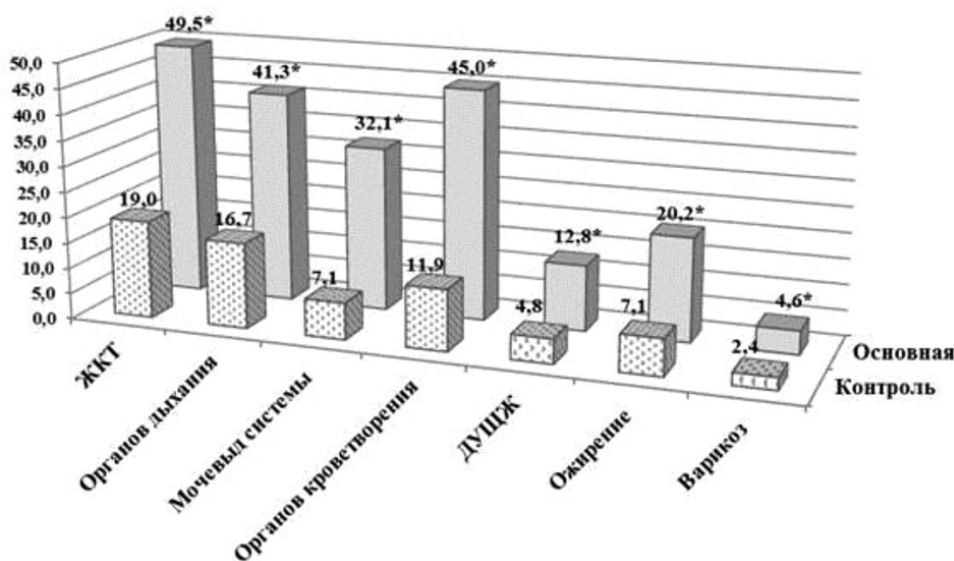


Рис. 1. Структура экстрагенитальной патологии ($M \pm m$ %).
Примечание: * – достоверное отличие от группы контроля при $p < 0,05$

При изучении структуры микробной флоры у пациенток основной группы достоверно ($p < 0,05$) чаще в сравнении с группой контроля выявлялись *Chlamydia trachomatis* (в 8,1 раза), *Gardnerella vaginalis* (в 5,4 раза), *Candida* (в 3,2 раза) и *Mycoplasma hominis* (в 3,0 раза). Анализ встречаемости микст-инфекции показал преобладание у пациенток основной группы *Trichomonas vaginalis* + *Chlamydia trachomatis* + УПП и *Trichomonas vaginalis* + УПП, которые встречались в 11,2 и 6,7 раза соответственно чаще, чем в группе контроля ($p < 0,05$) (табл. 1).

Наличие урогенитальной инфекции у пациенток основной группы приводило к увеличению частоты встречаемости гинекологических заболеваний: достоверно чаще, чем в контроле, отмечались кольпит (в 2,7 раза), эндоцервицит (в 2,6 раза), эрозия шейки матки (в 3,0 раза).

Беременность завершилась срочными родами у 84,4% пациенток основной группы, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от показателя группы контроля (табл. 2). У 14,7% пациенток основной группы роды были преждевременными, тогда как в группе контроля – у 4,8% женщин, что было в 3,1 раза достоверно ($p < 0,05$) чаще. Переносная беременность отмечалась только у одной пациентки в основной группе (0,9% случаев). Оперативные роды имели место

в 17,4% случаев в основной группе против 9,5% в группе контроля, без достоверного различия показателей.

Раннее начало родовой деятельности в основной группе было связано с дородовым излитием околоплодных вод.

Изучение продолжительности родового процесса в сравниваемых группах показало, что роженицы контрольной группы имели более короткие по продолжительности периоды родов по сравнению с женщинами основной группы (табл. 3) [9].

У первородящих рожениц группы контроля продолжительность первого периода родов составила 11,2 часа, тогда как в основной группе – 13,7 часа ($p < 0,05$). В основной группе также достоверно дольше длились второй (на 6,8 мин, $p < 0,05$) и третий периоды родов, что привело к удлинению продолжительности родов у женщин данной группы на 161,4 мин (табл. 3).

Общая продолжительность родов у повторнородящих рожениц основной группы была на 114,0 мин длиннее, чем в группе контроля, за счет увеличения продолжительности первого периода родов в 1,3, а второго и третьего – в 1,5 раза.

Таким образом, у рожениц основной группы продолжительность родов достоверно увеличивалась по сравнению женщинами из группы контроля.

Таблица 1

Показатели микрофлоры (M ± m%)

Показатели		<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Candida</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i> + <i>Chlamydia trachomatis</i> + УПП	<i>Trichomonas vaginalis</i> + УПП
Контрольная группа n = 42	Абс.	3	1	2	4	1	2
	%	7,1 ± 4,0	2,4 ± 2,4	4,8 ± 3,3	9,5 ± 4,5	2,4 ± 2,4	4,8 ± 3,3
Основная группа n = 109	Абс.	23	21	28	33	29	35
	%	21,1 ± 3,9*	19,3 ± 3,8*	25,7 ± 4,2*	30,3 ± 4,4*	26,6 ± 4,2*	32,1 ± 4,5*

Примечание: * – достоверное отличие от группы контроля при $p < 0,05$.

Таблица 2

Характеристика родов (M ± m%)

Показатели		Срочные	Преждевременные	Запоздалые	Самопроизвольные	Оперативные
Контрольная группа (n = 42)	Абс.	40	2	–	38	4
	M ± m%	95,2 ± 3,3	4,8 ± 3,3	–	90,5 ± 4,5	9,5 ± 4,5
Основная группа (n = 109)	Абс.	92	16	1	90	19
	M ± m%	84,4 ± 3,5*	14,7 ± 3,4*	0,9 ± 0,9	82,6 ± 3,6	17,4 ± 3,6

Примечание: * – достоверное отличие от группы контроля при $p < 0,05$.

Таблица 3

Продолжительность родов

Периоды родов	Продолжительность родов (мин, $M \pm m$)	
	Основная группа (n = 44)	Контрольная группа (n = 8)
Первородящие		
I	823,2 ± 50,1*	670,7 ± 53,5
II	25,9 ± 2,8*	19,1 ± 1,7
III	10,4 ± 0,8*	8,3 ± 0,5
Повторнородящие		
I	471,3 ± 37,8*	369,5 ± 22,9
II	23,1 ± 2,6*	15,8 ± 1,9
III	15,2 ± 1,8*	10,3 ± 1,4

Примечание: * – достоверное отличие от группы контроля при $p < 0,05$.

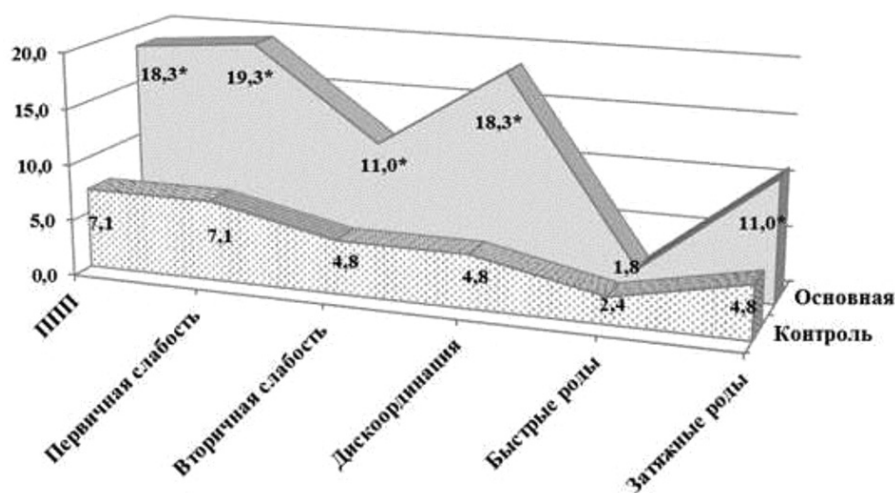


Рис. 2. Частота аномалий родовой деятельности ($M \pm m$ %).

Примечание: * – достоверное отличие от группы контроля при $p < 0,05$

Проведенное исследование показало увеличение частоты осложнений в родах у пациенток основной группы. Так, в данной группе родовой процесс осложнялся достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе контроля, развитием патологии родовой деятельности. Наиболее часто наблюдались дискоординация – в 3,8 раза, первичная слабость родовых сил – в 2,7 раза, патология прелиминарного периода – в 2,6 раза, вторичная слабость родовых сил и затяжные роды – в 2,3 раза. В контрольной группе в 1,3 раза чаще отмечались быстрые роды, но без достоверного различия с основной группой (рис. 2).

Наиболее характерной особенностью осложненного течения родов у пациенток основной группы явились гипертензивные нарушения в родах, которые наблюдались достоверно ($p < 0,05$) в 4,2 раза чаще, чем в группе контроля; дородовое излитие око-

лоплодных вод встречалось в 3,8 раз чаще, внутриутробная гипоксия плода – в 3,1 раза чаще (рис. 3).

Плотное прикрепление плаценты и преждевременная отслойка плаценты наблюдались только у пациенток основной группы.

Число осложнений на 1 женщину в основной группе составило 0,82, в группе контроля – 0,21, что превышало значение в основной группе в 3,9 раза.

Проведенное исследование показало негативное влияние сочетания экстрагенитальных заболеваний и урогенитальной инфекции на течение родового процесса.

Выводы

1. У пациенток основной группы чаще, чем в контроле, происходят преждевременные, оперативные и затяжные роды (в 3,1, 1,8 и 2,3 раза соответственно, $p < 0,05$).

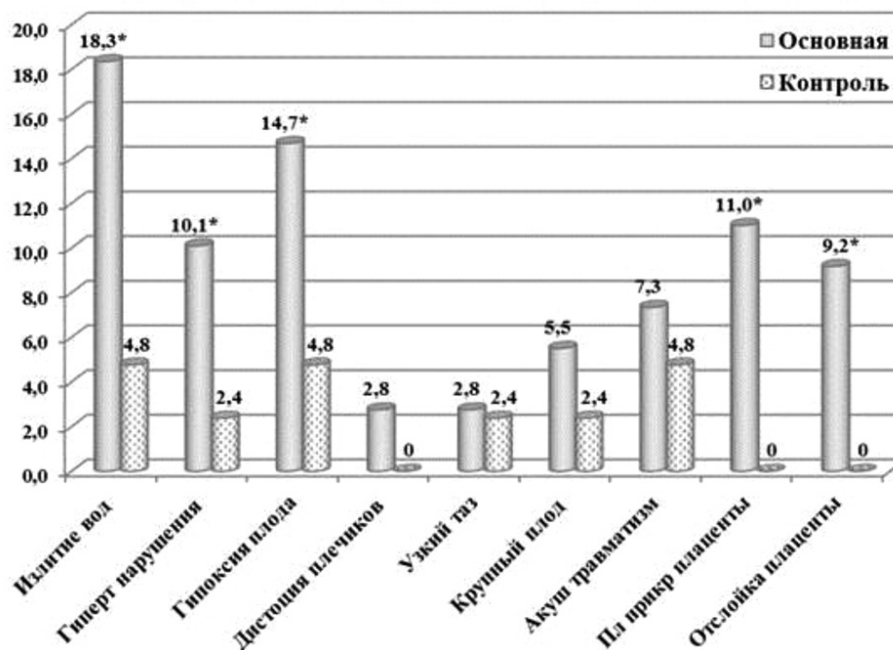


Рис. 3. Частота развития осложнений в родах ($M \pm m \%$).
Примечание: * – достоверное отличие от группы контроля при $p < 0,05$

2. У пациенток основной группы чаще, чем в контроле, наблюдаются патология прелиминарного периода – в 2,6 раза, первичная и вторичная слабость родовых сил – в 2,7 и 2,3 раза соответственно, дискоординированная родовая деятельность – в 3,8 раза ($p < 0,05$).

3. У пациенток основной группы в родах достоверно ($p < 0,05$) чаще наблюдались гипертензивные нарушения (в 4,2 раза), преждевременное излитие околоплодных вод (в 3,8 раза), гипоксия плода (в 3,1 раза). Плотное прикрепление плаценты и преждевременная отслойка плаценты имели место только у пациенток основной группы.

Список литературы

1. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях // Библиотека врача-специалиста. М.: жГЭОТАР-Медиа, 2009. 464 с.

2. Баринов С.В. Интенсивная терапия тяжелых акушерских осложнений и профилактика материнской смертности

в условиях крупного региона Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Челябинск, 2004. 43 с.

3. Апресян С.В. Гестационные осложнения и пути их профилактики у женщин с экстрагенитальными заболеваниями: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2012. 47 с.

4. Репина М.А. Экстрагенитальные заболевания в структуре материнской смертности Санкт-Петербурга // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т. LXIV. № 2. С. 92–96.

5. Вартапетова Н.В. Профилактика инфекций, передаваемых половым путем – приоритетная задача современного здравоохранения // Андрология и генитальная хирургия. 2010. № 4. С. 65–68.

6. Тютюнник В.Л., Кан Н.Н., Ломова Н.А., Меджидова М.К. Терапия урогенитальных инфекций в период беременности // Медицинский совет. 2017. № 2. С. 62–65.

7. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intraamniotic infections and preterm birth in pregnant women. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2013. № 3. P. 58.

8. Занько А.С., Арестова И.М., Баркун Г.К. Структура акушерских и перинатальных осложнений у беременных с урогенитальным микоплазмозом // Охрана материнства и детства. 2011. № 2 (18). С. 25–31.

9. Орозова Ч.А., Калканбаева Ч.К. Течение родов и послеродового периода у пациенток с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2017. № 4. С. 137–140.

СТАТЬЯ

УДК 616.697

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ВАРИКОЦЕЛЕ У МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ**

¹Агруц Р.В., ^{1,2}Яковец Е.А.

¹Новосибирский государственный университет (НГУ), Новосибирск;

²ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирская клиническая районная больница № 1»,
Новосибирск, e-mail: cantavitt@gmail.com

Мужское бесплодие – многофакторный синдром, охватывающий широкий спектр расстройств. К анатомическим дефектам, лежащим в основе мужского бесплодия, относят варикоцеле, однако точной связи между варикоцеле и бесплодием не установлено, но в 25–40% случаев варикоцеле ассоциируется с патологической спермограммой и уменьшением объема яичка. В статье раскрывается проблема взаимосвязи варикоцеле и бесплодия у мужчин, а также оценивается восстановление репродуктивной функции после оперативного лечения и без него. Цель исследования: оценить и сравнить восстановление репродуктивной функции у пациентов после оперативного и консервативного лечения варикоцеле. Материалы и методы: в период с 2018 по 2019 год проводилось обследование и лечение 64 пациентов с варикоцеле на базе Центра новых медицинских технологий в г. Новосибирск. В результате через 3 месяца после лечения была проведена оценка восстановления репродуктивной функции, и в итоге улучшение показателей спермограммы до нормозооспермии после оперативного лечения произошло в 72,0%, в то время как без варикоцелэктомии только в 27,3%. К тому же восстановление фертильности достоверно было выше при оперативном лечении односторонней формы.

Ключевые слова: варикоцеле, варикоцелэктомия, мужское бесплодие, спермограмма

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT
OF VARICOCELE IN MEN WITH INFERTILITY**

¹Agruts R.V., ^{1,2}Yakovets E.A.

¹Novosibirsk State University, Novosibirsk;

²State-funded health institution of the Novosibirsk region
«Novosibirsk clinical district hospital No. 1», Novosibirsk, e-mail: cantavitt@gmail.com

Male infertility is a multifactorial syndrome covering wide range of disorders. The anatomical abnormalities underlying male infertility include varicocele, however, an exact correlation between varicocele and infertility has not been established, but in 25–40% of cases varicocele is associated with pathological spermogram and decrease in testicular volume. The article focuses on the correlation between varicocele and infertility in men, and it also assesses recovery of reproductive function after surgical treatment and without it. Objective: to evaluate and compare the recovery of reproductive function in patients after surgical and conservative treatment of varicocele. Materials and methods: During the period from 2018 to 2019, 64 patients with varicocele were examined and treated at the Center for New Medical Technologies in Novosibirsk. As a result, 3 months after the treatment, the recovery of reproductive function was assessed, subsequently, improvements of spermogram parameters to normozoospermia after surgical treatment occurred in 72.0%, while only 27.3% without varicocelectomy. In addition, recovery of fertility was significantly higher in surgical treatment of a one-sided form.

Keywords: varicocele, varicocelectomy, male infertility, spermogramma

Какова распространённость мужского бесплодия и какая доля бесплодия приходится на мужчин?

Крайне важно знать распространённость заболевания, чтобы оценить возможные осложнения, предоставить рациональные ресурсы и назначить адекватное лечение. Однако для мужского бесплодия этот простой вопрос до сих пор не нашел ответа. Определение распространённости мужского бесплодия является сложной задачей, например уже изначально возникает трудность из-за отсутствия преемственности в определении понятия «бесплодие» [1; 2]. Общепринятым является определение «бесплодия» как неспособность забеременеть в течение 12 месяцев при незащищённом

половом акте, однако некоторые исследования включают пары, у которых беременность закончилась выкидышем [3].

Кроме того, показатели первичного и вторичного бесплодия среди мужчин сильно разнятся в различных исследованиях. Для оценки распространённости мужского бесплодия используют изучение параметров спермограммы и определение частоты аномалий спермы по сравнению со стандартными диапазонами [4]. В 2015 г. Agarwaletal. [3] попытались провести систематический обзор по эпидемиологии мужского бесплодия, но из-за нехватки высококачественных сопоставимых исследований сделать надежных выводов им не удалось. В последней публикации оценки

распространенности мужского бесплодия в Великобритании, по данным Datta et al. 2016 г. [1], было продемонстрировано, что каждая 8-я женщина и каждый 10-й мужчина имели опыт бесплодия, что соответствует 12,5% и 10,1% соответственно, но этот тип исследования необходимо повторить в различных географических регионах для повышения уровня достоверности. Резюмируя вышесказанное, в настоящее время невозможно определить распространенность мужского бесплодия среди населения планеты, страны или региона, включая отдельные группы населения [3; 5–7].

Каково влияние варикоцеле на мужскую фертильность?

По данным литературы, существуют убедительные доказательства, которые показывают связь наличия варикоцеле с мужским бесплодием, гипотрофией яичек и аномальными параметрами спермы [8]. Данная патология является одной из наиболее распространенных причин мужского бесплодия, по данным литературы, среди мужчин с первичным бесплодием распространенность варьирует от 19% до 41%, а при вторичном от 45% до 81% [9]. Оперативное лечение варикоцеле широко применялось в течение нескольких десятилетий в области лечения мужского бесплодия, но вопрос относительно благоприятного влияния на мужскую фертильность остается спорным и противоречивым.

В эпоху доказательной медицины клиническое значение диагноза и последующего лечения варикоцеле при бесплодии является спорным, так как не существует уровня 1А, свидетельствующего о причинно-следственной связи между наличием варикоцеле и мужским бесплодием [3; 5].

Варикоцеле – это аномальное расширение венозных сплетений в тестикулярной системе. Венозная кровь из венозных сплетений яичка поднимается по паховому каналу, впадая во внутреннюю семенную вену, и заканчивается в брюшной полости, правая непосредственно в нижней полой вене, в то время как слева соединяется с левой почечной веной, в которой давление относительно выше. Эта анатомическая особенность объясняет частоту распространения левостороннего варикоцеле с распространенностью до 90% случаев [10]. Чаще всего клинически варикоцеле протекает бессимптомно, и зачастую лишь неспособность к зачатию приводит данную группу пациентов к врачу. Диагностика и лечение варикоцеле изучается Американской, Европейской урологической ассоциацией, Американским обществом репродуктивной медицины (AUA, EAU, ASRM), однако ре-

комендации относительно лечения до сих пор остаются непоследовательными и расплывчатыми, причиной тому являются противоречивые данные [5; 6].

Основным руководством, предназначенным для выявления и лечения варикоцеле при мужском бесплодии, является руководство Европейской ассоциации урологов, которое впервые было опубликовано в 2001 г., с последующими обновлениями, последнее из которых было в 2014 г. [8]. Предлагается несколько теорий для объяснения влияния варикоцеле на сперматогенез и мужское бесплодие, основные из них: повышение внутриклеточной температуры, повышение концентрации активных форм кислорода (АФК), теория венозной гипертонии, передаваемая в яички, рефлюкс метаболитов надпочечников [11].

Наиболее распространенная теория заключается в том, что при увеличении кровотока происходит повышение температуры яичек, вследствие чего происходит повышение окислительного стресса и высвобождение АФК, которые обладают прямым токсическим эффектом [4].

Молекулярные механизмы влияния окислительного стресса на сперматогенез [4]:

1. Фрагментация ДНК: основным этапом сохранения мужской фертильности является надлежащая функция и защита ДНК, которая зависит от структуры хроматина. В свою очередь ремоделирование и конденсирование хроматина связано с обменом гистона протаминам в ядре сперматиды, этот процесс важен для стабилизации ядра и является защитным от токсических метаболитов, чрезмерного нагрева и окислительного стресса. Восприимчивость ДНК к повреждению связана с дефектом именно в этом механизме. Ряд авторов продемонстрировали, что у пациентов с варикоцеле в сперме увеличивается количество аномальной упаковки хроматина.

2. Роль митохондрий: от нормальной функции митохондрии зависит подвижность сперматозоидов. Данные органеллы являются основным источником активных форм кислорода, которые необходимы для конденсации, повышения активности акросомы и оплодотворения. Снижение подвижности сперматозоидов и повреждение их ДНК связано с аномальной митохондриальной активностью и повышением АФК. В настоящее время известно, что у пациентов с варикоцеле высокий процент сперматозоидов с неактивными митохондриями, что еще раз доказывает теорию окислительного стресса.

3. Апоптоз и его связь с бесплодием: во время нормального сперматогенеза

в результате апоптоза погибает около 75% сперматозоидов. Причинами повышения апоптоза могут стать снижение уровня тестостерона, повышение температуры яичка, а также накопление токсичных метаболитов. Все эти процессы существуют у пациентов с варикоцеле.

Из вышеизложенного следует вывод, что при варикоцеле изменяется не только количественный показатель спермограммы (объем эякулята, подвижность сперматозоидов, общее количество), но также затрагиваются молекулярные механизмы, которые приводят к изменению их морфологии [2]. Однако нельзя не учитывать, что только лишь у 40% мужчин, страдающих варикоцеле, низкая фертильность, а остальные же никаких симптомов не имеют, связано это с многофакторностью и различными патофизиологическими механизмами влияния варикоцеле на репродуктивную функцию. Если стоит вопрос о лечении варикоцеле, то наиболее распространенным методом лечения мужского бесплодия при данной патологии является оперативное лечение, тем не менее польза от лечения до сих пор остается предметом многочисленных дискуссий в течение двух десятилетий. По данным Shridharani A. et al. [7] (2016), который изучил метаанализ четырех РКИ варикоцелэктомии у мужчин с клинически определяемым варикоцеле, олигозооспермией и иными необъяснимыми причинами бесплодия, получен благоприятный результат после хирургической коррекции, также отчет комитета ASRM подтверждает эти данные [5; 12].

Цель исследования: оценить и сравнить восстановление репродуктивной функции у пациентов после оперативного и консервативного лечения варикоцеле.

Материалы и методы исследования

В период с 2018 по 2019 г. было проведено обследование и лечение 64 пациентов с диагностированным варикоцеле, из них в 47 случаях варикоцеле было ассоциировано с бесплодием. Исследовательская работа и ретроспективный анализ выполнялись в Центре новых медицинских технологий г. Новосибирска.

В ходе исследования использовались следующие методы: изучение анамнеза, объективный осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки, определение гормонального статуса, анализ спермограммы, а также бактериологическое исследование эякулята. Все мужчины по результатам обследования были консультированы урологом-андрологом.

Диагностика мужского бесплодия, ассоциированного с варикоцеле, выполнялась

по рекомендациям EAU и AUA с соблюдением следующих пунктов: сбор подробного анамнеза, включая детальную репродуктивную оценку обоих половых партнеров [5]; выполнение двух анализов спермограммы, так как верифицированная диагностика мужского фактора бесплодия указывается только в случае двух аномальных анализов спермы [13]; физикальное обследование при диагностике варикоцеле проводилось для оценки его степени, дополнительно выполнено УЗИ органов мошонки с цветным дуплексным сканированием. Для анализа и интерпретации спермограммы использовали лабораторные критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2010 г. [5].

Анализ спермограммы являлся определяющим для оценки мужской фертильности. Клиническое значение варикоцеле с точки зрения его влияния на фертильность мужчины зависит главным образом от аномальных значений в спермограмме, так как выше было указано, что до 60% мужчин с варикоцеле фертильны [9].

Критериями включения в исследование были следующие: мужчины в возрасте от 18 до 55 лет, мужское бесплодие, варикоцеле.

Критериями исключения: пациенты с инфекциями, передающимися половым путем, первичной дисфункцией яичек.

После первичного обследования дальнейшее дообследование и лечение проводилось среди 47 пациентов, у которых варикоцеле рассматривалось как самостоятельная причина бесплодия. Все пациенты были распределены на две группы: основную группу (n = 25) составили пациенты после оперативного лечения варикоцеле; в группу контроля (n = 22) включены были пациенты после консервативного лечения.

Для проведения варикоцелэктомии были определены следующие показания: варикоцеле 2-й, 3-й степени и аномальные показатели спермограммы; мужское бесплодие, ассоциированное с варикоцеле при отсутствии других причин, с сохраненной фертильностью у женщин; дополнительными показаниями к лечению по заключению комитета ASRM определены следующие: молодые мужчины с повышенным риском и ипсилатеральной дисфункцией яичек и нормальными параметрами спермограммы, а также мужчины с варикоцеле 3-й степени и симптомами, связанными с дефицитом тестостерона [5; 12].

Результаты исследования и их обсуждение

Частота встречаемости бесплодия у пациентов с варикоцеле составила 73%

(47/64), из них первичное бесплодие было выявлено у 11 пациентов (23%), в то время как вторичное составило 77% (36/47).

В 85% (40/47) случаев варикоцеле было односторонним, у 7 пациентов (15%) диагностировано двустороннее.

Среди вариантов патоспермии превалировала астенотератозооспермия, выявленная у 15 пациентов, и тератозооспермия у 10 пациентов.

Оперативное лечение проведено 25 пациентам, из них: операция Мармара выполнена в 84% (21/25), а 4 пациентам (16%) – лапароскопическая варикоцелэктомия с обеих сторон, остальная же часть пациентов (n = 22) находилась на консервативной терапии, составив группу контроля.

Операция Мармара была выполнена следующим образом: выделение семенного канатика одним блоком после разреза в проекции наружного пахового кольца, с последующим выделением вен яичка. С помощью рассасывающейся нити проводили перевязку расширенных вен, после чего пересекали их. Количество вен варьировалось от 3 до

10 штук. Затем производилось послойное ушивание операционной раны. Длительность операции 30–60 минут, в среднем 41,4 мин. Все операции проводились под местной инфильтративной анестезией 0,5% раствора лидокаина.

Лапароскопическая варикоцелэктомия проводилась по стандартной методике с использованием трех троакаров: вены лигировались отдельно от артерий. Длительность операций составила от 20 до 28 минут, в среднем 26 минут.

Оценка репродуктивной функции проводилась через 3 месяца после лечения, в результате улучшения показателей спермограммы до нормозооспермии после оперативного лечения произошло в 72% случаев (18/25), в то время как без варикоцелэктомии только в 27% (6/22) ($p < 0,05$). Для более детального изучения эффективности оперативного лечения, проведена сравнительная оценка восстановления фертильности после лечения односторонней формы в сравнении с двусторонней, результаты чего продемонстрированы на рис. 2.

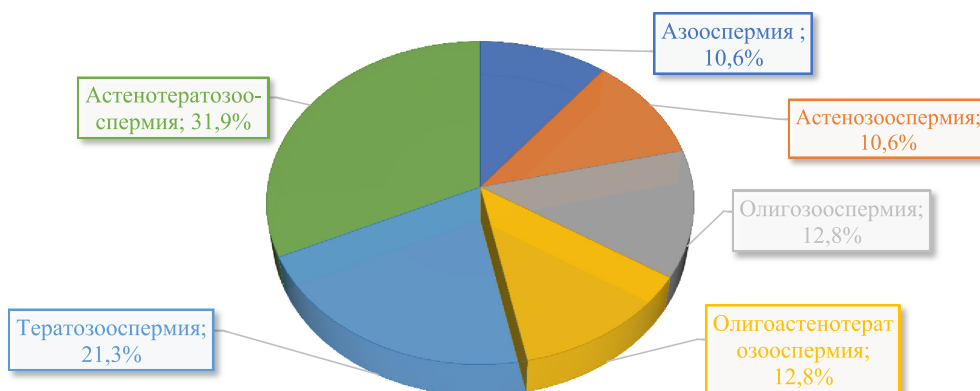


Рис. 1. Варианты патоспермии у обследованных пациентов

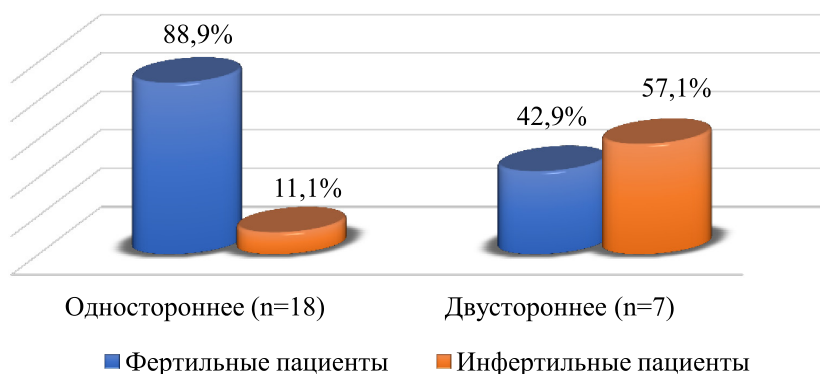


Рис. 2. Оценка фертильности после варикоцелэктомии

Исходя из полученных нами результатов, установлено, что улучшение показателей спермограммы до нормоспермии достоверно выше у пациентов после лечения одностороннего варикоцеле: 89,2% против 20,0% ($p < 0,05$). К тому же у пациентов с двусторонним варикоцеле сохранялась тератозооспермия от 0 до 3% по Крюгеру в 28,6% случаев.

В течение 3–6 месяцев от 16 (88,9%) фертильных пациентов после варикоцелэктомии в супружеской паре наступила беременность, в то время как среди фертильных пациентов без оперативного лечения ни в одной из супружеских пар. В нашем исследовании было продемонстрировано, что оперативное лечение варикоцеле у мужчин из супружеских пар, планирующих деторождение, рекомендуется при наличии определенных критериев, согласно которым они и были включены в исследование. Все же «золотым стандартом» лечения варикоцеле является хирургическое вмешательство, так как необходимо выполнить именно окклюзию расширенных вен, образующих лозовидное сплетение, что, к сожалению, консервативными методами осуществить не удается. Как мы видим, результаты исследования были прогнозируемы и не противоречат имеющимся исследованиям [12; 14].

Закключение

Проведение варикоцелэктомии показано уинфертильных мужчин с патоспермией при варикоцеле. Оперативное лечение дает хорошие результаты, однако восстановление фертильности достоверно выше при одностороннем варикоцеле.

Список литературы

1. Datta J., Palmer M.J., Tanton C., Gibson L.J., Jones K.G., Macdowall W., Glasier A., Sonnenberg P., Field N., Mercer C.H., Johnson A.M., Wellings K. Prevalence of infertility and help seeking among 15000 women and men. *Human Reproduction*. 2016. Vol. 31. Issue 9. P. 2108–2118. DOI: 10.1093/humrep/dew123.
2. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R., Giwercman A., Zopa Z., Tournaye H., Krausz C. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European Urology*. Vol. 62. Issue 2. P. 324–332. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048.
3. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015. vol. 13. P. 1–9. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
4. Dieamant F., Petersen C.G., Mauri A.L., Conmar V., Mattila M., Vagnini L.D., Renzi A., Costa B.P., Zamara C., Oliveira J.B.A., Baruffi R.L.R., Franco J.G. Jr. Semen parameters in men with varicocele: DNA fragmentation, chromatin packaging, mitochondrial membrane potential, and apoptosis. *JBRA Assisted Reproduction*. 2017. Vol. 21(4). P. 295–301. DOI: 10.5935/1518-0557.20170053.
5. ASRM Obesity and reproduction: A committee opinion Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility and Sterility*. 2015. Vol. 104(5). P. 1116–1126. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.018.
6. AUA 2010 The Optimal Evaluation of the Infertile Male: Best Practice Statement. AUA Maryland: American Urological Association. 2010. P. 38.
7. Shridharani A., Owen R.C., Elkelay O.O., Kim E.D. The significance of clinical practice guidelines on adult varicocele detection and management. *Asian Journal of Andrology*. 2016. Vol. 18. Issue 2. P. 269–275. DOI: 10.4103/1008-682X.172641.
8. Colpi G.M., Francavilla S., Haidl G., Link K., Behre H.M., Goulis D.G., Krausz C., Giwercman A. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018. Vol. 6 Issue 4. P. 513–524. DOI: 10.1111/andr.12502.
9. Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J., Lamb D.J., Osorio Martini F., McLachlan R., Oates R.D., van der Poel S., St. John B., Sigman M., Sokol R., Tournaye H. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Human Reproduction Update*. Vol. 23. Issue 6. P. 660–680. DOI: 10.1093/humupd/dmx021.
10. Leslie S.W., Siref L.E. Varicocele. *Source Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Mar 31. [Electronic resource]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448113/ (date of access: 10.03.2020).*
11. Arafa M., Henkel R., Agarwal A., Majzoub A., Elbardi H. Correlation of oxidation-reduction potential with hormones, semen parameters and testicular volume. *Andrologia*. 2019. Vol. 51. Issue 5. e13258. DOI: 10.1111/and.13258.
12. Ventimiglia E., Capogrosso P., Boeri L., Ippolito S., Scano R., Moschini M., Gandaglia G., Papaleo E., Montorsi F., Salonia A. Validation of the American Society for Reproductive Medicine guidelines/recommendations in white European men presenting for couple's infertility. *Fertility and Sterility*. 2016. Vol. 106. Issue 5. P. 1076–1082. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.044.
13. Silay M.S., Hoen L., Quadackaers J., Undre S., Bogaert G., Dogan H.S., Kocvara R., Nijman R.J.M., Radmayr C., Tekgul S., Stein R. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology. *European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. European Urology Supplements*. 2019. P. 448–461.
14. Johnson D., Sandlow J. Treatment of varicoceles: techniques and outcomes. *Fertility and Sterility*. 2017. Vol. 108 (3). P. 378–384. DOI: 10.1016/j.fertnstert.

ОБЗОР

УДК 612.398.195:577.11

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ**Мясникович А.А., Тишковец Е.В.***ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск,
e-mail: sasha_myasnikovi@mail.ru*

В обзоре кратко рассмотрено функционирование и биологическая роль пуринового обмена у человека, а также основные виды наследственных нарушений метаболизма пуринов, большая часть которых связана с дефицитом или гиперактивностью определенных ферментов. Из ненаследственной патологии отмечено значение нарушений пуринового обмена при гипоксических, ишемических и терминальных состояниях. Авторы рассматривают как две главные подсистемы метаболизма пуринов подсистему адениновых и подсистему гуаниновых метаболитов. На основе анализа и обобщении доступных литературных данных выделены 3 вида механизмов регуляции в пуриновом обмене: 1) отрицательные обратные связи, 2) перекрестные положительные обратные связи между адениновой и гуаниновой подсистемами, 3) отрицательные прямые связи и 4) перекрестный гомеостат метаболизма пуринов. Они обеспечивают скоординированность и баланс адениновой и гуаниновой подсистем. Особый интерес представляет собой перекрестный гомеостат – в связи с его новизной не только для физиологии и биохимии, но и вообще для биокibernетики. Авторы полагают, что сбой в 3 перечисленных механизмах регуляции имеют важное значение для возникновения и развития основных наследственных и ненаследственных нарушений метаболизма пуринов у человека.

Ключевые слова: метаболизм пуринов, механизмы регуляции, патология пуринового обмена, адениновые метаболиты, гуаниновые метаболиты

PATHOGENETIC VALUE OF REGULATION MECHANISMS DISORDERS IN THE PURINS METABOLISM**Myasnikovich A.A., Tishkovets E.V.***Omsk State Medical University, Omsk, e-mail: sasha_myasnikovi@mail.ru*

The review briefly discusses the functioning and biological role of purine metabolism in humans, as well as the main types of hereditary disorders of purine metabolism, most of which are associated with deficiency or hyperactivity of certain enzymes. From non-hereditary pathology, the significance of purine metabolism disorders in hypoxic, ischemic and terminal conditions is noted. The authors consider the adenine subsystem and the guanine subsystem as the two main subsystems of purine metabolism. Based on the analysis and generalization of the available literature data, 3 types of regulatory mechanisms in purine metabolism are distinguished: 1) negative feedbacks, 2) cross positive feedbacks between the adenine and guanine subsystems, 3) negative direct connections and 4) cross homeostat in purine metabolism. They ensure the coordination and balance of the adenine and guanine subsystems. Of particular interest is the cross homeostat – in connection with its novelty, not only for physiology and biochemistry, but also for bio-cybernetics in general. The authors believe that disorders in the 3 regulatory mechanisms are important for the occurrence and development of the main hereditary and non-hereditary disorders of purine metabolism in humans.

Keywords: purine metabolism, regulation mechanisms, purine metabolism pathology, adenine metabolites, guanine metabolites

Метаболизм пуринов – совокупность протекающих в живых организмах процессов синтеза, превращений и катаболизма пуриновых производных. Пуриновый обмен имеет чрезвычайно сложную и до сих пор еще недостаточно изученную систему регуляции. Накопились многочисленные результаты исследований, свидетельствующие, что нарушения регуляции играют важную роль в возникновении и развитии заболеваний, связанных с метаболизмом пуринов.

Цель настоящего обзора – обобщение и систематизация литературных данных о механизмах регуляции пуринового обмена, нарушениях которых могут лежать в основе заболеваний человека.

Пуриновые производные выполняют в организме множество функций: участву-

ют в синтезе и метаболизме нуклеиновых кислот, нуклеотидных коферментов (флавинадениндинуклеотид, никотинададениндинуклеотид (НАД), никотинададениндинуклеотидфосфат и др.), в энергетическом обмене (аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинмонофосфат (АМФ), гуанозинтрифосфат (ГТФ), гуанозиндифосфат (ГДФ) и гуанозинмонофосфат (ГМФ)), в передаче сигналов в клетку (циклические АМФ и ГМФ), в образовании активных форм различных веществ: углеводов (ГДФ-манноза), сульфата (фосфоаденозинфосфосульфат), метионина (S-аденозилметионин) [1; 2]. Известно, что по содержанию в различных органах и тканях человека и животных пуриновые мононуклеотиды преобладают над другими сво-

бодными нуклеотидами – пиримидиновыми, пиридиновыми [3–5]. Имеются прямые указания на связь функций мозга с концентрацией пуриновых метаболитов в спинномозговой жидкости. Кроме того, некоторые из них оказывают прямое регуляторное действие на тканевом уровне, как, например, аденозин, обладающий свойством вазодилатора и эндогенного антиконвульсанта [1].

Большая часть пуринов в организме образуется путем биосинтеза *de novo*, который представляет собой многоступенчатый процесс образования пуринового гетероцикла из низкомолекулярных предшественников. Ткани, неспособные к синтезу пуринов *de novo*, (эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты, частично мозг и периферические лимфоциты), обеспечиваются пуринами в основном из печени [2; 6]. Небольшая часть готовых пуриновых гетероциклов берется организмом из пищи. Но, согласно [6], пищевые пурины не включаются ни в нуклеиновые кислоты человека, ни в его коферменты, такие как АТФ или НАД. При этом известно, что 30% выводимой из организма мочевой кислоты – конечного продукта пуринового обмена у человека, происходит из пуринов пищи [7]. Примерно две трети мочевой кислоты выводится у человека с мочой, оставшаяся треть главным образом выделяется в кишечник (с желчью, слюной и желудочным соком) и там частично распадается, а частично всасывается обратно в кровь [4; 6; 7].

К заболеваниям, которые связаны с нарушениями обмена пуринов, относятся подагра, болезнь Lesch-Nyhan, синдром Kelley-Seegmiller, повышенная активность или изменение свойств фосфорибозилдифосфатсинтазы (ФРДФ-синтазы), недостаточная активность ряда ферментов: аденозиндезаминазы, пуриннуклеозидфосфорилазы, аденинфосфорибозилтрансферазы и т.д. [6; 8]. Врожденные, наследственные болезни обмена пуринов имеют широкий спектр клинических проявлений, которые включают анемию, иммунодефицит, камни в почках, судороги, задержку психического развития, аутизм и задержку роста. Генетические дефекты метаболизма интересны не только с биологической точки зрения, они могут иметь серьезные клинические проявления, в том числе такие как побочные реакции при лечении. Клиническая симптоматика наследственной патологии пуринового обмена широко варьирует по степени тяжести даже среди родственников из одной семьи. Наиболее часто при данном нарушении метаболизма страдают центральная нервная система, почки и система крови [8]. Причинами поражения

почек может являться дефицит ксантиндегидрогеназы (ксантиноксидазы), аденинфосфорибозилтрансферазы, гиперактивность фосфорибозилдифосфатсинтазы I. Клиническая симптоматика обусловлена образованием в организме труднорастворимых соединений – мочевой кислоты, ксантина, 2,8-дигидроксиаденина, что проявляется мочекаменной болезнью. Имеются данные о существенных изменениях активности ферментов пуринового метаболизма при ревматоидном артрите. Активность включенных в исследование ферментов изменяется в зависимости от степени активности патологического процесса. Корреляционный анализ энзимных активностей свидетельствует о сложных функциональных взаимосвязях между ферментами пуринового метаболизма как в норме, так и при развитии патологического процесса. Изменение корреляционных зависимостей между активностями ферментов при развитии ревматоидного процесса свидетельствует об участии ферментных систем пуринового метаболизма в его патогенезе [9]. Еще одним примером может служить то, что дефицит гипоксантин/гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ) у многих пациентов приводит к увеличению в их клетках содержания ФРДФ [10] и к активации у них биосинтеза пуринов *de novo* [11].

Изучению патогенетических механизмов наследственных нарушений обмена пуринов придается особое значение, так как понимание этих механизмов во многом способствует разработке путей эффективного лечения и профилактики данных заболеваний [8]. Но нарушения метаболизма пуринов имеют важное значение и в развитии целого ряда ненаследственных заболеваний, особенно гипоксических, ишемических и терминальных состояний [12–14]. Согласно литературным данным, суммированным в работах [15–17], тканевые уровни различных метаболитов пуринового обмена и производные от них расчетные показатели на протяжении последних десятилетий предлагались в качестве индикаторов состояния энергетического обмена тканей при тяжелой гипоксической патологии.

Известно, что нарушения регуляции метаболических путей играют важную роль в патогенезе многих заболеваний [18–20]. Они, по сути, представляют собой нарушения способности биосистем к поддержанию нужного состояния, обеспечивающегося взаимодействием составных частей (подсистем) согласно определенным принципам. До сих пор остаются неизвестными некоторые механизмы регулирования биологических процессов, но при всем этом

в созданном природой многообразии существуют универсальные способы поддержания состояния биосистем, в которых они могут нормально функционировать.

Двумя главными подсистемами метаболизма пуринов (пуриновой метаболической системы) являются адениновая и гуаниновая подсистемы. Промежуточным метаболитом между ними является инозинмонофосфат (ИМФ), который образуется в результате синтеза пуринов *de novo*, а также в результате реакции, катализируемой ГГФРТ. ИМФ может превращаться либо в аденилосукцинат, а затем в АМФ, либо в ксантозинмонофосфат (КМФ), а затем в ГМФ. В первом случае последовательно действуют ферменты аденилосукцинатсинтетаза и аденилосукцинатлиаза, во втором случае ИМФ-дегидрогеназа и ГМФ-синтетаза. АМФ и ГМФ далее превращаются в другие адениновые и гуаниновые производные. В биохимии к настоящему времени хорошо изучены механизмы, посредством которых регулируется отдельно взятая цепочка метаболических превращений, но гораздо менее изучено, каким образом скоординированы, сбалансированы между собой два параллельных метаболических пути, в данном случае адениновая и гуаниновая подсистемы.

Рассмотрим, какие регуляторные механизмы имеются в метаболизме пуринов.

1. Отрицательные обратные связи.

Они хорошо известны в биокibernетике, патологической физиологии и биохимии, поэтому на них нет необходимости подробно останавливаться. Некоторые отрицательные обратные связи могут участвовать в обеспечении баланса адениновой и гуаниновой подсистем. Например, ФРДФ-синтетаза ингибируется как адениновыми, так и гуаниновыми мононуклеотидами [2; 6]. В работе [21] суммированы литературные данные о том, что в молекуле амидофосфорибозилтрансферазы имеется два регуляторных участка – один для адениновых, другой для гуаниновых мононуклеотидов, причем в действии эффекторов наблюдается синергизм – совместное воздействие АМФ и ГМФ, АМФ и ГТФ, АДФ и ГТФ дает ингибирование, превышающее сумму их индивидуальных ингибирующих эффектов. В учебнике [2] даже утверждается, что ингибирование ФРДФ-синтетазы и амидофосфорибозилтрансферазы происходит лишь при одновременном повышении концентраций АМФ и ГМФ.

2. *Перекрестные положительные обратные связи.* Это особые связи, соединяющие выход первой подсистемы со входом второй, а выход второй подсистемы со вхо-

дом первой. Это единственный на сегодняшний день известный в биохимии регуляторный механизм, называемый обычно реципрокным, функцией которого является регуляция отношений между двумя метаболическими подсистемами, в данном случае адениновой и гуаниновой. Суть его в следующем. Благодаря наличию реципрокных требований в отношении макроэрга возникает ситуация, когда для синтеза АМФ из ИМФ используется энергия ГТФ, а для синтеза ГМФ из ИМФ – энергия АТФ [2; 6]. Кроме того, согласно литературным данным, обобщенным в статье [21], АТФ ингибирует превращение (восстановительное дезаминирование) ГМФ в ИМФ, а ГТФ и, в меньшей мере, ГДФ ингибируют дезаминирование АМФ до ИМФ. Таким образом, АТФ стимулирует синтез гуаниновых мононуклеотидов, а ГТФ (и отчасти ГДФ) – синтез адениновых мононуклеотидов. Происходит взаимоподдержание, взаимоусиление двух подсистем метаболизма пуринов.

3. *Отрицательные прямые связи.* В общем виде отрицательная прямая связь может представлять собой отрицательное по знаку воздействие на итоговую активность фермента, реализующуюся *in vivo*, со стороны субстрата данного фермента или предшественника субстрата. Отрицательное по знаку воздействие может представлять собой ингибирование фермента, депрессию синтеза фермента, а также подавление превращения фермента из неактивной формы в активную или стимуляцию обратного процесса. В пуриновом обмене отрицательная прямая связь реализована как ингибирование аденилосукцинатсинтетазы избытком ИМФ. О наличии этого феномена свидетельствуют данные, обобщенные в работах [21; 22]. На основании этих данных можно полагать, что ингибирование аденилосукцинатлиазы наступает при менее выраженном избытке ИМФ, чем ингибирование аденилосукцинатсинтетазы, о чем свидетельствует индуцированное накопление аденилосукцината в головном мозге и скелетных мышцах крыс, у которых процесс увеличения содержания ИМФ запускался электрическим раздражением этих органов. При дальнейшем увеличении содержания ИМФ наступало ингибирование аденилосукцинатсинтетазы, поскольку накопление аденилосукцината в мозге и мышцах нивелировалось. В работе [21] суммированы литературные данные о том, что константа ингибирования (K_i) мышечной аденилосукцинатсинтетазы равна для ИМФ примерно 2 мМ, что в десятки раз превышает внутриклеточную концентрацию данного метаболита в покоящейся мышце, однако

30-минутное изометрическое сокращение мышцы, вызванное электростимуляцией, приводит к увеличению внутриклеточной концентрации ИМФ до величин, в 2–3 раза превышающих K_i .

4. *Перекрестный гомеостат* метаболизма пуринов был постулирован авторами публикаций [21–23], основываясь на теоретических разработках одного из направлений кибернетики – гомеостатики. Существование в метаболизме пуринов перекрестного гомеостата подтверждается двумя независимыми друг от друга экспериментальными фактами, описанными в литературе. С одной стороны, известно, что для синтеза ГМФ из ИМФ используется энергия АТФ, и, кроме того, АТФ ингибирует превращение ГМФ в ИМФ (см. выше). Это означает, что с главного выхода адениновой подсистемы, которым является АТФ, на вход гуаниновой подсистемы идет положительная связь: чем выше уровень АТФ, тем больше образуется гуаниновых мононуклеотидов из ИМФ. С другой стороны, на аденилосукцинатсинтетазу оказывают ингибирующий эффект метаболиты, относящиеся к гуаниновой подсистеме: КМФ, ГМФ, циклический ГМФ, дезоксиГМФ, ГДФ, дезоксиГДФ и других гуаниновые мононуклеотиды. Эти наблюдения были получены на различных видах живых существ и обобщены в работах [4; 21; 24]. У позвоночных имеются кислый и основной изоферменты аденилосукцинатсинтетазы, причем их раздельное изучение показало, что гуаниновые производные (из них изучались только ГДФ и ГМФ) являются сильными ингибиторами обоих изоферментов аденилосукцинатсинтетазы [25].

Феномен ингибирования аденилосукцинатсинтетазы метаболитами гуаниновой подсистемы можно считать универсальным для всего живого, поскольку он был обнаружен у самых разных биологических объектов – от одноклеточных организмов до человека [4; 21; 24]. Однако попытки объяснить биологический смысл такого ингибирования исследователями, которые его обнаруживали, не предпринимались, хотя общебиологическая распространенность этого феномена должна была бы заставить задуматься о его сущности.

Известно, что ферменты способны иметь поразительно высокую специфичность в отношении субстратов и эффекторов [2; 6]. Поэтому маловероятно, что эволюция не смогла бы создать аденилосукцинатсинтетазу, нечувствительную к гуаниновым метаболитам. Скорее, речь может идти, наоборот, об эволюционном поддержании нужной степени неспецифичности данного фермента.

С точки зрения кибернетики ингибирование аденилосукцинатсинтетазы вышеперечисленными метаболитами гуаниновой подсистемы представляет собой перекрестную отрицательную обратную связь, идущую с выхода (точнее с нескольких выходов – по числу ингибиторов) гуаниновой подсистемы на вход адениновой подсистемы. В работе [21] приведены многочисленные литературные данные о том, что именно аденилосукцинатсинтетаза является ключевым регуляторным ферментом, лимитирующим синтез адениновых мононуклеотидов из ИМФ.

Поддержание устойчивости аденингуанинового перекрестного гомеостата осуществляется следующим образом. Чем больше в клетке синтезируется АТФ, тем сильнее становится стимулирующее влияние АТФ на синтез гуаниновых мононуклеотидов из ИМФ. Повышение содержания гуаниновых мононуклеотидов приводит к ингибированию синтеза АТФ из ИМФ, что уменьшает количество АТФ. Как следствие, тормозится синтез гуаниновых мононуклеотидов, поскольку АТФ служит источником энергии для их синтеза и ингибирует обратное превращение ГМФ в ИМФ. Можно полагать, что в квазистационарном состоянии эти колебательные процессы имеют небольшую амплитуду и высокую скорость. Совместное функционирование трех вышеописанных регуляторных механизмов обеспечивает сбалансированное, скоординированное протекание метаболизма адениновых и гуаниновых производных.

Дополнительным скоростьюлимитирующим этапом при синтезе ДНК является образование дезоксирибонуклеотидов путем восстановления рибонуклеотидов [4; 6]. Согласно литературным экспериментальным данным, приведенным в статье [22], на этапе синтеза дезоксирибонуклеотидов взаимоотношения адениновой подсистемы с гуаниновой регулируются при помощи сходного перекрестного гомеостата: дезоксиГТФ активирует превращение АДФ в дезоксиАДФ, а дезоксиАТФ ингибирует превращение ГДФ в дезоксиГДФ; кроме того, гуанин стимулирует включение формиата (субстрат синтеза пуринов *de novo*) в аденин нуклеиновой кислоты, а аденин подавляет включение формиата в гуанин нуклеиновой кислоты.

Анализ литературы, проведенный в работах [21; 22], выявил широкую распространенность «перекрестного механизма» интеграции метаболических систем. Так, известно, что в синтезе пиримидинов у низших организмов ключевым ферментом является аспартаткарбомойлтрансфераза,

а у высших – глутаминзависимая карбамоилфосфатсинтетаза. АТФ, который можно считать выходным метаболитом адениновой подсистемы и в целом пуриновой метаболической системы, стимулирует обе эти реакции. В свою очередь, метаболиты пиримидиновой метаболической системы (оротидинмонофосфат, уридинмонофосфат, цитидинмонофосфат, цитидиндифосфат, тимидинмонофосфат, тимидиндифосфат, дезоксицитидинмонофосфат, дезоксицитидиндифосфат) ингибируют аденилосукцинатсинтетазу, являющуюся ключевым ферментом синтеза АТФ из ИМФ. Непосредственно в синтезе ДНК ключевым этапом является реакция восстановления рибонуклеотидов. Восстановленные пиримидиновые нуклеотиды (дезокситимидинтрифосфат, дезокситимидиндифосфат, дезоксиуридинтрифосфат, дезоксицитидинтрифосфат) активируют восстановление пуриновых мононуклеотидов (ГДФ и АДФ), а дезоксиГТФ и дезоксиАТФ ингибируют восстановление цитидиндифосфата и уридиндифосфата [22].

Механизмы регуляции метаболизма пуринов изложены в настоящем обзоре лишь в словесной форме; наиболее сложный из них – перекрестный гомеостат, был описан в литературе также в виде метаболических и категориальных схем [21]. Представляется перспективным дальнейшее изучение нарушений указанных регуляторных механизмов в экспериментальных и клинических исследованиях на различных видах патологии, а также их математическое моделирование, например при помощи многофакторных регрессионных моделей [16; 26; 27]. Это позволит детально установить характер нарушений регуляции пуринового обмена при различных видах патологии.

Заключение

Таким образом, с опорой на анализ и обобщение доступных литературных данных в обзоре рассмотрены 3 вида механизмов регуляции пуринового обмена, обеспечивающих его функционирование в различных нормально физиологических условиях: 1) отрицательные обратные связи, 2) перекрестные положительные обратные связи, 3) отрицательные прямые связи и 4) перекрестный гомеостат метаболизма пуринов. Они обеспечивают скоординированность и баланс двух основных подсистем метаболизма пуринов – адениновой и гуаниновой. Особый интерес представляет собой перекрестный гомеостат – в связи с его новизной не только для физиологии и биохимии, но и вообще для биоклиниче-

тики. Мы полагаем, что сбои в перечисленных механизмах регуляции имеют важное значение для возникновения и развития основных наследственных и ненаследственных нарушений метаболизма пуринов у человека.

Список литературы

1. Тихонов Ю.В., Биктимеров Р.Р., Тогузов Р.Т., Волков А.Ю. Метаболический пул пуриновых соединений и содержание молибдена в спинномозговой жидкости при боковом амиотрофическом склерозе // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009. № 5. С. 49–52.
2. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / под ред. чл.-корр. РАМНС. Е. Северина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
3. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology / ed. by R.L. Lundblad, F. Macdonald. 4th ed. London; New York, Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2010. 1080 p.
4. Henderson J.F., Paterson A.R.P. Nucleotide metabolism. An introduction (Kindle Edition). Burlington: Elsevier Science, 2014. 304 p.
5. zurNedden S. Targeting the Purine Salvage Pathway in vitro Models of Cerebral Ischemia: PhD Thesis. Coventry, 2011. 268 p.
6. Murray R.K., Bender D., Botham K.M., Kennelly P.J. Harper's illustrated biochemistry. 30th edition. N-Y.: McGraw-Hill, 2015. 832 p.
7. Маршалл В.Дж., Бангерг С.К. Клиническая биохимия, 6-е изд., перераб. доп. Пер. сангл. М.–СПб.: «Издательство БИНОМ»-«Диалект», 2015. 408 с.
8. Мамедов И.С., Зорина И.В., Сухоруков В.С. Диагностика наследственных нарушений обмена пуринов и пиримидинов у детей с использованием ВЭЖХ-электрострейной тандемной масс-спектрометрии // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60. № 6. С. 21–29.
9. Мозговая Е.О., Зборовская И.А. Клинико-патогенетическое значение исследования взаимодействия между активностью пуринового метаболизма при ревматоидном артрите // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2008. Т. 26. № 2. С. 77–79.
10. Hasegawa H., Shinohara Y., Nozaki S., Nakamura M., Oh K., Namiki O., Suzuki K., Nakahara A., Miyazawa M., Ishikawa K., Himeno T., Yoshida S., Ueda T., Yamada Y., Ichida K. Hydrophilic-interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometric determination of erythrocyte 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate in patients with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2015. vol. 976–977. P. 55–60. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.11.010.
11. Fu R., Sutcliffe D., Zhao H., Huang X., Schretlen D.J., Benkovic S., Jinnah H.A. Clinical severity in Lesch-Nyhan disease: the role of residual enzyme and compensatory pathways. Mol. Genet. Metab. 2015. vol. 114, no. 1. P. 55–61. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.11.001.
12. Zolin P.P., Konvai V.D. Disturbances of hypoxanthine metabolism in the liver of resuscitated rats. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1997. vol. 124. no. 6. P. 1180–1182.
13. Золин П.П., Лебедев В.М., Конвай В.Д. Регрессионные модели метаболизма: монография. Саратов: Ай Пи Эр Медиа, 2018. 310 с.
14. Золин П.П. Обмен гипоксантина в постренимационном периоде: монография. Саратов: Ай Пи Эр Медиа, 2018. 207 с.
15. Золин П.П., Конвай В.Д., Домрачев А.А. Фракционирование пуриновых производных в изучении энергетического обмена // Вестник Омского университета. 2017. № 1. С. 65–70.
16. Золин П.П., Лебедев В.М., Конвай В.Д. Математическое моделирование биохимических процессов с примени-

ем регрессионного анализа: монография. Омск: Издательство Омского государственного университета, 2010. 344 с.

17. Золин П.П., Конвай В.Д. Анализ данных с пропусками в экспериментальной медицине: на примере постреанимационных нарушений обмена мононуклеотидов // Патогенез. 2019. Т. 17. № 3. С. 74–82. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.74-82.

18. Зезеров Е.Г. Биохимия (общая, медицинская и фармакологическая). М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 456 с.

19. Конвай В.Д., Зайнчковский В.И., Золин П.П. Патология и клиническая биохимия. Омск: Изд-во ФГОУ ВПО ОмГАУ, 2010. 128 с.

20. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. М.: Из-во Бином, 2015. 448 с.

21. Горский Ю.М., Золин П.П., Разумов В.И. Гомеостатические механизмы регуляции в метаболизме пуринов. Омск: Омская государственная медицинская академия, 1996. Деп. в ВИНТИ 19.07.1996. № 2471-В96. 35 с.

22. Горский Ю.М., Золин П.П., Разумов В.И. Гомеостатические структуры метаболизма пуринов и нуклеиновых кислот // Коррекция гомеостаза: материалы 7-го Всероссийского симпозиума по гомеостазу. Красноярск: Институт биофизики СО РАН, 1996. С. 24–25.

23. Gorsky Yu.M., Zolin P.P., Razumov V.I., Stepanov A.M. Homeostatic models in biochemistry (on an example of metabo-

lism of purines, pyrimidines and nucleic acids). Knowledge Transfer: Proceedings on knowledge transfer / Ed. by A. Behrooz. London: Pace, 1997. vol. 2. P. 90–95.

24. Bubic A., Mrnjavac N., Stuparevic I., Lyczek M., Wielgus-Kutrowska B., Bzowska A., Luic M., Lescic-Asler I. In the quest for new targets for pathogen eradication: the adenylosuccinate synthetase from the bacterium *Helicobacter pylori*. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2018. vol. 33. no. 1. P. 1405–1414. DOI: 10.1080/14756366.2018.1506773.

25. Borza T., Iancu C.V., Pike E., Honzatko R.B., Fromm H.J. Variations in the response of mouse isozymes of adenylosuccinate synthetase to inhibitors of physiological relevance. J. Biol. Chem. 2003. vol. 278. no 9. P. 6673–6679. DOI: 10.1074/jbc.M210838200.

26. Золин П.П., Лебедев В.М., Конвай В.Д. Математическое моделирование реутилизации гипоксантина // Биомедицина. 2018. № 2. С. 72–84.

27. Золин П.П., Лебедев В.М., Конвай В.Д. Возможности математического моделирования в биохимических исследованиях: на примере изучения метаболизма пуринов // Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию профессоров А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица (г. Тюмень, 24–26 октября 2019 года). Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2019. С. 39–42.

СТАТЬЯ

УДК 616-071

РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИХОРАДКИ НЕЯСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

¹Кашаев И.Х., ²Большелатов М.А., ³Щевелева Т.Н.

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ,
Саратов, e-mail: K.Ildar99@yandex.ru;

²Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.,
Саратов, e-mail: mihan3110@yandex.ru;

³Саратовская городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского,
Саратов, e-mail: sheveleva.tatyanushka@yandex.ru

Лихорадка неясного происхождения (ЛНП) в настоящее время по-прежнему остается существенной проблемой как в медицинском, так и в экономическом отношении, поскольку неопределенность диагноза затягивает сроки пребывания пациентов на больничной койке и приводит к удорожанию лечения. Лихорадка неясного происхождения может быть вызвана как инфекционными болезнями, так и целым рядом соматических заболеваний, а также нейropsychическими состояниями. Врачи приемного отделения и специалисты скорой медицинской помощи в настоящее время не в состоянии оперативно принять решение о генезе лихорадки и направляют пациентов в инфекционные отделения, где они вынуждены провести иногда несколько дней до выяснения истинной причины повышения температуры тела. В статье представлен нейросетевой метод дифференциальной диагностики лихорадки неясного происхождения, позволяющий провести предварительный скрининг ЛНП инфекционного генеза от лихорадок, вызванных другими заболеваниями, в том числе и онкологическими. С целью решения настоящей проблемы разработана нейросетевая модель многослойного перцептрона, позволяющая дифференцировать диагностику заболевания в зависимости от поступающих входных параметров, а также сконструирован веб-интерфейс для обученной модели. Разработанный интерфейс позволяет взаимодействовать с системой максимально комфортным способом. Представлены фрагменты кода веб-интерфейса, а также ссылки на разработанную информационную систему.

Ключевые слова: лихорадка неясного происхождения, первичная медико-санитарная помощь, скорая медицинская помощь, телемедицина, инфекционные заболевания, Flask, многослойный перцептрон

DEVELOPMENT OF AN INFORMATION SYSTEM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN

¹Kashaev I.K., ²Bolshelapov M.A., ³Sheveleva E.T.

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: K.Ildar99@yandex.ru;

²Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Saratov, e-mail: mihan3110@yandex.ru;

³Saratov city clinical hospital No. 2 named after V.I. Razumovsky, Saratov,
e-mail: sheveleva.tatyanushka@yandex.ru

Fever of unclear origin (FUO) today, as before, remains a significant problem, both in medical and economic terms, since the uncertainty of the diagnosis prolongs the length of stay of patients in a hospital bed and leads to an increase in the cost of treatment. Fever of unknown origin can be caused by both infectious diseases and a number of somatic diseases, as well as neuropsychic conditions. Doctors of the admission department and ambulance specialists are currently not able to quickly decide on the genesis of fever and refer patients to the infectious wards, where he sometimes has to spend several days to determine the true origin of fever. The article presents a neural network method for the differential diagnosis of fever of unknown origin, allowing preliminary screening of FUO infectious genesis from fevers caused by other diseases, including cancer. In order to solve this problem, a neural network model of a multilayer perceptron has been developed, which allows differentiating the diagnosis of the disease depending on the incoming input parameters, and a web interface for the trained model has been designed. The developed interface allows you to interact with the system in the most comfortable way. The web-interface code fragments are presented, as well as links to the developed information system.

Keywords: fever of unknown origin, primary health care, emergency medicine, telemedicine, infectious diseases, Flask, multi-layer perceptron

В настоящее время по-прежнему актуальна проблема дифференциальной диагностики лихорадки неясного происхождения (ЛНП, ЛНГ) [1, 2].

Цель работы – демонстрация возможностей нейросетевого метода, разработанного на архитектуре многослойного перцептрона,

на, в деле экспресс-диагностики заболеваний на примере метода дифференциальной диагностики лихорадки неясного генеза.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи.

1. Разработать нейросетевую модель многослойного перцептрона для дифферен-

циальной диагностики лихорадки неясного генеза у пациента по ряду входных параметров. Подбирать оптимальное число слоев для модели так, чтобы она обладала достаточной точностью и верно разделяла поступающие данные.

2. Разработать удобный и стабильный в эксплуатации пользовательский интерфейс для готовой к использованию модели.

Материалы и методы исследования

Разработка модели производилась с применением языка программирования Python версии 3.6.6. Были использованы библиотеки для машинного обучения, такие как Tensor Flow и Keras. Веб-интерфейс был разработан на фреймворке для создания веб-приложений на языке Python – Flask.

На сегодняшний день можно отметить разнообразие нейросетевых архитектур, которые способны выполнять разнообразные задачи. Помимо этого, применяются разнообразные методики обучения нейросетей. Так, например, выделяют способ обучения с учителем и без.

В обучении с учителем данные, с которыми происходит работа модели, изначально содержат ответ, который ожидается от системы после завершения процесса обучения. При обучении без учителя системе необходимо прийти к балансу путем многократного повторения благодаря более однозначному выявлению с каждой итерацией различных зависимостей.

Для поставленной цели, связанной с обрабатываемым массивом данных, использовалась архитектура многослойного перцептрона. При разработке применялся фреймворк Keras, содержащий в своей основе фреймворк для Tensor Flow. Фреймворк Keras включает в себя множество алгоритмов для обучения нейросетевых моделей, а также позволяет конфигурировать разрабатываемую модель [3].

Для проведения первичной обработки данных была собрана выборка депersonализированных историй болезни пациентов, проходящих лечение в некоторых инфекционных стационарах Российской Федерации, за 2018 и 2019 календарные годы. Данные историй болезней были разделены на две группы. В первой группе у пациентов удалось установить этиологию инфекционного процесса. У пациентов второй группы при наличии лихорадочного состояния после проведения ряда обследований не удалось выявить инфекционной причины патологии, вследствие чего они были отмечены как пациенты с лихорадкой неясного происхождения (генеза).

В ходе работы над выборкой данных были выделены основные показатели, по-

зволяющие ориентировочно установить происхождение лихорадки:

- пол и возраст пациента;
- термометрические показатели тела пациента;
- наличие в анамнезе инсульта;
- присутствие синдрома хронической усталости в анамнезе;
- антропометрические показатели пациента;
- присутствие гипоталамической недостаточности;
- наличие нарушения чувствительности пирогенных рецепторов;
- показатель plt;
- значение СОЭ;
- количество NE;
- показатель EO;
- показатель LY%;
- значение hgb;
- значение ALP;
- уровень Creat.

Количество записей о пациентах, которые удалось корректно обработать, составляет 1000. Этого было достаточно, чтобы обучить модель с достаточно высокой точностью, при которой можно было бы классифицировать причины описанных выше лихорадок. Формат хранения полученных данных о пациентах – csv файл. Все записи содержат метку класса, т.е. обучение модели происходит с учителем, ответы будут оптимизировать веса нейронов внутри нейросети.

Для максимально эффективного обучения модели необходимо было разделить имеющийся набор данных на 3 выборки, по которым проводились дальнейшее обучение и проверка. Был написан скрипт, размещающий в случайном порядке записи о пациентах по 3 файлам:

- файл для обучения модели;
- файл для валидации модели;
- файл проверки модели на явление переобучения.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики с 2000 г. по 2018 г. отмечается положительная тенденция к уменьшению случаев инфекционных заболеваний у жителей Российской Федерации (рис. 1). Так, за указанный промежуток времени случаи регистрации пациентов с инфекционной патологией снизились на 24% (рис. 2) [4].

Несмотря на снижение общего количества случаев инфекционных патологий, проблема дифференциальной диагностики лихорадок неясного происхождения не теряет своей актуальности.

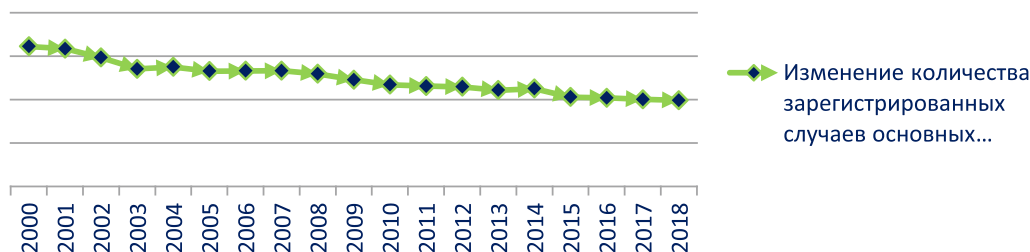


Рис. 1. Изменение количества зарегистрированных случаев инфекционных заболеваний на территории РФ с 2000 по 2018 гг.

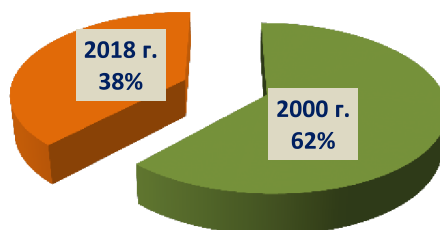


Рис. 2. Сравнение количества зарегистрированных случаев инфекционных заболеваний на территории РФ в 2000 и 2018 гг.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31.01.2012 г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях» и согласно приказу Министерства здравоохранения Саратовской области от 10.04.2015 г. № 506 «О маршрутах госпитализации в стационары медицинских организаций, расположенных на территории города Саратова» пациенты с лихорадкой неясного происхождения госпитализируются бригадой скорой медицинской помощи в инфекционный стационар с целью проведения диагностических мероприятий и оказания медицинской помощи [5, 6].

Сложность дифференциальной диагностики заключается в том, что в реальных условиях достаточно часто лихорадка обусловлена неинфекционным процессом.

Пребывание в инфекционном стационаре пациентов с лихорадкой неясного происхождения повышает нагрузку на врачей и уменьшает количество койко-мест, рассчитанных на размещение пациентов с инфекционными заболеваниями. В связи с этим пациенты начинают получать адекватное лечение в более поздние сроки.

Разработанная система гипотетически позволяет выявить соотношение пациентов с лихорадкой, вызванной инфекционным процессом, и пациентов с лихорадкой другого происхождения [7]. Помимо этого, информационная система обладает удобным

и понятным интерфейсом. Данный вид нейросетевой архитектуры наиболее подходит для анализа, дифференциации и классификации простых типов данных.

После исполнения скрипта и распределения записей по группам в файле для обучения модели оказалось 772 записи, в валидационном файле находилось 126 записей о пациентах, и в файле для проверки – 102 строки со сведениями о заболеваниях пациентов.

Следующим после распределения записей следовал этап разработки модели. Вначале требовалось корректно добавить слои и активационную функцию. Благодаря фреймворку Keras выполнить это не составило большого труда. Было добавлено 2 промежуточных слоя. Перцептрон представляет собой сужающуюся модель от входного слоя с описанными выше параметрами до 1 нейрона, с предсказанием по поводу типа лихорадки на выходном слое. Обучение происходило по частям. Это означает, что обучающее множество разбивается на кортежи по 20 строк, а затем общие для всей модели веса корректируются в конце итерации. Всего таких итераций обучения 400 [8, 9].

Обучение модели проходило на рабочей компьютерной станции с процессором Intel Core i7-8565U и 8 GB RAM. Затем модель была сохранена в специальном формате h5 для дальнейшего использования. На обучающем множестве была достигнута точность в 98%. На тестовом множестве

точность составила 93%. Полученные показатели являются хорошим результатом.

На завершающем этапе разработки нужно было создать веб-интерфейс согласно поставленной ранее задаче.

Интерфейс должен обладать следующим минимальным функционалом:

- предоставлять возможность ввести данные о диагностируемом пациенте;
- показывать результат с процентным соотношением о типе лихорадки.

Для разработки был выбран фреймворк Flask. Данная технология обладает разными преимуществами, такими как: генератор шаблонов Jinja 2, наличие маршрутизатора Werkzeug. Эти достоинства позволяют быстро и качественно разработать веб-интерфейс.

Необходимо было разработать функцию, способную принимать поступившие данные от веб-формы и обрабатывать результат с помощью нейросетевой модели. Потребовалось выделить отдельный поток для данной функции, так как действие по обработке и классификации заболевания должно обрабатываться параллельно с HTTP-запросом. На рисунке показана такая функция [10].

После проведения теста системы весь исходный код был загружен на облачный хостинг Heroku. На данный момент система доступна по адресу: <https://infection-classifier.herokuapp.com> (рис. 3).

Демонстрируется интерфейс готовой информационной системы, опубликованной на хостинге Heroku (рис. 4).

```
@app.route('/result', methods=['POST', 'GET'])
def result():
    global graph
    with graph.as_default():
        if request.method == 'POST':
            result = request.form
            array = np.array([[int(result['age']), int(result['gender']),
                               float(result['temperature']), int(result['pregnancy']),
                               int(result['chose']), int(result['stroke']),
                               int(result['fatigue']), float(result['weight']),
                               float(result['height']), int(result['hypatalamic']),
                               int(result['pyrogenic']), int(result['tromb']),
                               int(result['soe']), float(result['neutrophil']),
                               float(result['lymphocyte']), int(result['hemoglobin']),
                               float(result['alkaline']), float(result
                               ['kreatinin'])]])
            predict_result = predict(array)
            predict_result = predict_result[0].item()
            predict_result *= 100
            print("In percent: ", predict_result)
            return render_template("result.html", result=predict_result)
```

Рис. 3. Функция, отвечающая за обработку веб-формы и классификацию причин лихорадок

Рис. 4. Веб-интерфейс информационной системы дифференциальной диагностики ЛНГ

После завершения разработки программного комплекса он был апробирован на 1500 обезличенных историях болезни, не входивших в учебную и тестовую выборки.

В результате проверки система выдала заключения, в 96% случаев совпадающие с диагнозами, указанными в анализируемых историях болезни.

Заключение

Таким образом, в ходе работы была разработана и реализована нейросетевая модель многослойного перцептрона, которая выполняет функцию дифференцирования лихорадки, вызываемой инфекционными заболеваниями, от лихорадки неясного происхождения. К разработанной модели был создан веб-интерфейс [11].

Данные результаты указывают на перспективность дальнейших изысканий в данной сфере. Следует отметить, что предлагаемая нами система не заменяет работу врача, а лишь является одним из инструментов выбора в диагностике состояния пациента, однако методика дифференцировки, основанная на архитектуре многослойного перцептрона, показала свой потенциал и может быть применима и в других диагностических проектах.

Список литературы

1. Туманян Т.С., Чачия Т.М., Чистякова Е.Г., Кондрикова Е.В., Корсунский А.А., Галецкая С.Г., Авдеенко Н.В., Скугаревская И.О., Иванова Ю.В., Клинико-эпидемиологические особенности реактивных артритов, вызванных кишечной инфекцией у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98. № 3. С. 150–156.

2. Перова Ю.А., N. Ramos Vicente, L. Alandete German, J. Izquierdo Alabau, G. Fernando Lascurain, J. Martinez Mendieta, D.M. Sánchez Escobedo Лихорадка неясного происхождения: описательное исследование // Архив внутренней медицины. 2019. Т. 9. № 3 (47). С. 194–199.

3. Тимофеев А.Г. Использование KERAS API для создания модели глубокого обучения для предотвращения внезапного отказа элементов подвижного состава // Труды Ростовского государственного университета путей сообщения. 2019. № 2. С. 89–93.

4. Заболеваемость населения по основным классам болезней от 28.11.2019. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/MKm8m> (дата обращения: 01.02.2020).

5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 января 2012 г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях» // ГАРАНТ – новости права, законодательство России. [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/70158576/> (дата обращения: 23.02.2020).

6. Приказ Министерства здравоохранения Саратовской области от 10 апреля 2015 г. № 506 «О маршрутах госпитализации в стационары медицинских организаций, расположенных на территории города Саратова» // ГАРАНТ – новости права, законодательство России [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/17922006/> (дата обращения: 23.02.2020).

7. Гусев А.В. Перспективы нейронных сетей и глубокого машинного обучения в создании решений для здравоохранения // Врач и информационные технологии. 2017. № 3. С. 15–19.

8. Дмитрий Сиземов. Кластерное объектное распараллеливание нейровычислений. М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2011. 156 с.

9. Головинский П.А. Математические модели. Теоретическая физика и анализ сложных систем. От нелинейных колебаний до искусственных нейронов и сложных систем. М.: Либроком, Editorial URSS, 2017. 232 с.

10. Стюарт Рассел, Питер Норвиг. Искусственный интеллект. Современный подход. М.: Вильямс, 2015. 1408 с.

11. Тархов Д.А. Нейросетевые модели и алгоритмы. Справочник. М.: Радиотехника, 2014. 352 с.

ОБЗОР

УДК 614.7

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ КОНТАМИНАЦИИ ЯЙЦАМИ *TOXOCARA SPP.* ПОЧВЫ ОБЩЕСТВЕННЫХ ТЕРРИТОРИЙ

Самофалова Н.А., Вагин Н.А.

ФГБОУ ВО «Курский государственный университет», Курск, e-mail: samofalova80@yandex.ru

Загрязнение объектов окружающей среды инфекционными и паразитарными патогенами является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. В статье представлен обзор исследований по изучению контаминации яйцами *Toxocara spp.* почвы парков, скверов, детских площадок в разных странах. Токсокароз относится к числу опасных зоонозных паразитозов и у человека характеризуется тяжелым, длительным и рецидивирующим течением, полиморфизмом клинических проявлений, обусловленных миграцией личинок токсокар по различным органам и тканям. В последние десятилетия во многих странах отмечается увеличение частоты заболеваемости токсокарозом. Так как контакт с загрязненной почвой считается основным путем передачи токсокарозной инвазии, важными являются сведения о загрязнении яйцами токсокар общественных территорий. Многочисленные работы по изучению паразитологического состояния почвы, выполненные зарубежными исследователями, демонстрируют ее значительную контаминацию яйцами токсокар. Почва общественных территорий в большинстве случаев небезопасна в паразитологическом отношении. В связи с тем, что почва и песок детских игровых площадок, парков контаминированы яйцами *Toxocara spp.*, население, особенно дети, подвергаются риску заражения токсокарозом в разных регионах мира. Таким образом, в борьбе с зоонозами наряду с контролем безнадзорных животных большое значение имеет просветительская работа среди населения, в том числе для туристов, выезжающих в зарубежные страны.

Ключевые слова: паразитарное загрязнение, контаминация почвы яйцами геогельминтов, яйца *Toxocara spp.*, токсокароз

FOREIGN STUDIES ON THE *TOXOCARA SPP.* EGGS CONTAMINATION OF THE PUBLIC AREA SOILS

Samofalova N.A., Vagin N.A.

Kursk State University, Kursk, e-mail: samofalova80@yandex.ru

Contamination of environmental objects with infectious and parasitic pathogens is a serious public health problem worldwide. The paper is an overview of the studies on *Toxocara spp.* contamination of parks, squares, playgrounds in different countries. *Toxocariasis* is one of the dangerous zoonotic parasitosis and in humans is characterized by a severe, prolonged and relapsing course, polymorphism of clinical manifestations caused by the migration of *toxocara* larvae through various organs and tissues. In recent decades, many countries have seen an increase in the incidence of *toxocariasis*. Because contact with contaminated soil is considered to be the main route of transmission of *toxocariasis*, information about contamination by *Toxocara* eggs in public areas is important. Numerous studies on the parasitological state of the soil, carried out by foreign researchers, demonstrate its significant contamination with *Toxocara* eggs. In most cases, the public areas soil is not safe in respect to parasitological contamination. Due to the fact that the soil and sand of children's playgrounds, parks are contaminated with *Toxocara spp.* eggs populations, especially children, are at risk of *toxocariasis* in different regions of the world. So in the fight against zoonoses along with the control of street animals, educational work among the population is important, including for tourists traveling in foreign countries

Keywords: parasitic contamination, contamination of soil by geogelminth eggs, eggs *Toxocara spp.*, *toxocariasis*

Загрязнение окружающей среды инфекционными и паразитарными патогенами является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Паразитарные агенты служат частыми загрязнителями объектов окружающей среды и могут оказать серьезное негативное влияние на здоровье человека и животных [1]. По оценкам ВОЗ, более 1,5 млрд человек в мире инфицировано по крайней мере одним видом геогельминтов.

В мировом масштабе одну из значимых эпидемиологических и эпизоотологических проблем представляет токсокароз. Токсокароз – паразитарное заболевание, вызываемое миграцией в организме человека личинок гельминтов собак – *Toxocara canis*, реже кошек – *Toxocara mystax* и характеризую-

щееся комплексом синдромов и симптомов, обозначаемых как *Visceral larva migrans* [2].

Согласно результатам эпидемиологических исследований выделяют следующие факторы риска для заражения человека токсокарозом: употребление сырых или немытых овощей, обсемененных яйцами токсокар, сырого или полусырого мяса, содержащего инцистированные личинки; непосредственный контакт с бродячими или домашними животными, переносящих инвазионные яйца на шерсти, и геофагия [3, 4]. Тем не менее считается, что основным путем передачи человеку, особенно детям, является заглатывание инвазионных яиц токсокар с частицами почвы [5]. Симптомы токсокарроза очень разнообразны и зависят

главным образом от локализации паразитов в организме человека, интенсивности заражения и степени иммунного ответа хозяина.

На распространение токсокароза среди людей оказывают влияние такие факторы, как рост числа собак в населенных пунктах, их высокая пораженность токсокарами, интенсивность экскреции яиц половозрелыми гельминтами, обитающими в кишечнике животных, устойчивость яиц во внешней среде. Следует отметить, что в последние годы количество как домашних, так и бездомных животных растет во многих странах, в основном за счет урбанизации. Это отмечается как в развитых, так и в развивающихся государствах [6]. Следовательно, общественные места, такие как пляжи, парки и детские площадки, являющиеся местами отдыха и перемещения бездомных или домашних животных, играют важную роль в передаче токсокарозной инвазии [7, 8].

Цель работы: изучить ситуацию по загрязнению яйцами токсокар почвы общественных территорий в разных странах мира на основе анализа литературных данных.

Поиск материалов зарубежных исследований осуществляли в поисковых системах Science Direct и PubMed, включающих в себя издания, индексируемые в базах данных Scopus и Web of Science. Использовали поисковый режим «Search all fields, Journal or book Title» (поиск по всем областям (ключевые слова), в названии журнала или книги); поисковые слова «*Toxocara spp.*», «*Toxocara canis*», «*Toxocara cati*», «eggs *Toxocara spp.*», «soil-transmitted helminths», «public parks», «soil contamination», период времени – 10 лет (2009–2019 гг.). В результате поиска для анализа выбрали материалы конференций и статьи, опубликованные в научных журналах.

За последние годы в мире проведено значительное количество исследований, посвященных паразитологической оценке качества объектов окружающей среды. Поскольку контакт с загрязненной почвой считается основным путем передачи токсокарозной инвазии, для определения существования риска заражения населения, особенно детей, важными являются сведения о загрязнении яйцами токсокар почвы и песка детских площадок, парков, скверов. Именно в этих местах малыши проводят значительное количество времени. У детей отмечена положительная корреляция между частотой игр в загрязненных общественных местах и серопозитивностью к антигенам токсокар [9]. Недостаточно сформированные гигиенические навыки в детском возрасте являются причиной заражения малышей токсокарозом.

Токсокароз человека наиболее распространен в тропических, развивающихся странах, однако большое количество работ по изучению степени контаминации яйцами *Toxocara spp.* почвы, песка общественных территорий свидетельствует об актуальности этой проблемы и в странах Европы. Серьезная угроза для здоровья населения была выявлена в 2015 г. в Португалии в результате изучения паразитарного загрязнения почвы общественных территорий. В Лиссабоне почва 85,7% песочниц и 50,0% парков оказалась контаминирована яйцами *Toxocara spp.* Молекулярный анализ образцов почвы показал, что 85,5% песочниц и 34,4% парков были загрязнены яйцами *Toxocara cati*, а среднее число яиц на 100 г почвы составило 4,2. Парки и детские площадки в районе Лиссабона оказались сильно загрязнены яйцами *T. cati*. [10]. Полученные результаты исследований послужили сигналом для принятия эффективных мер по снижению высокого риска заражения человека и животных токсокарозом в Лиссабоне, таких как: сокращение количества бездомных животных, активный сбор фекалий владельцами домашних животных, информационно-пропагандистские кампании и стратегии контроля. Проведенные исследования почвы общественных парков Мадрида (Испания) на наличие возбудителей зоонозов выявили яйца *Toxocara spp.* в 16,4% проб 27 парков из 67 обследованных [11].

A. Kleine и соавторы, изучая паразитологическое состояние песка детских площадок города Ганновер (Германия), отмечают, что загрязнение песочниц яйцами токсокар в последние годы уменьшилось, но, несмотря на это, они по-прежнему присутствуют почти на каждой четвертой детской площадке. Обсеменность яйцами токсокар варьировалась от 6,5% в сентябре до 41,3% в феврале. Учитывая это, риск заражения может меняться в зависимости от сезона года [12]. Яйца токсокар обнаружены в 14% общественных песочниц и в 2% песочниц детских садов в ходе проведенных исследований в Бельгии. Как отмечает автор, эти данные указывают, что в городских районах Бельгии существует загрязнение окружающей среды яйцами токсокар, главным источником которых скорее всего являются кошки [13].

Уровень паразитарного загрязнения в общественных местах Бухареста (Румыния) составил 12,5% [14]. Исследование позволило идентифицировать яйца *Toxocara spp.* в 17,77% образцах почвы. Обратил на себя внимание тот факт, что яйца паразитов были обнаружены в почве трех из четырех обследованных детских площадок.

Об обнаружении яиц токсокар в песочниках, расположенных на территории городов и деревень Словакии, сообщает Paražová с соавторами. В 11,8% исследованных проб авторами зафиксированы яйца *Toxosara spp.* [15]. Следует отметить, что контаминация песка возбудителем токсокароза является важным показателем существования риска для детского населения.

Согласно публикациям большое внимание изучению паразитарного загрязнения почвы уделяется в Польше. Подтверждением тому являются масштабные исследования, проведенные в период с 1994 по 2013 гг. в городских и сельских районах страны. Результаты многолетней работы показали, что 14,9% проб из 3309 обследованных содержали яйца *Toxosara spp.* Самый высокий уровень загрязнения почвы зафиксирован в городах, низкий – в деревнях и самый низкий – в маленьких городах. Авторы отмечают, что в городских районах яйца *T. cati* обнаруживались чаще, чем *T. canis*, в то время как в сельской местности было наоборот. Как в городских, так и в сельских районах наиболее сильно загрязненными яйцами *Toxosara spp.* оказались участки во дворах; зоны отдыха (парки, детские площадки) были менее контаминированы [16]. В другой работе А. Kroten и соавторы указывают, что на северо-востоке Польши количество положительных проб в песочниках составило 36% в июне и 32% в сентябре в городской местности, 39% и 18% в пригороде, 39% и 46% образцов почвы из парков соответственно. В центральной Польше огороженные песочницы возле школ были загрязнены в 1,4% случаев, в то время как загрязнение детских площадок, к которым имелся доступ домашних животных, достигало 7,7% [17]. В связи с тем, что наличие инвазивных форм паразитов в почве представляет потенциальную угрозу для здоровья населения, особенно детей, N. Sadowska проведены исследования по определению степени загрязнения яйцами геогельминтов образцов почвы песочниц и детских площадок в Щецинском районе Польши. Полученные данные показали, что 41,4% образцов почв и песка игровых площадок Щецина обсеменены яйцами геогельминтов. Из обнаруженных возбудителей геогельминтозов яйца *Toxosara spp.* отмечены в 22,7% случаев. Однако доминирующим паразитом, обнаруженным в образцах почвы детских площадок, были яйца *Toxascaris leonina* (28,6%) [18]. Небезопасна в паразитологическом отношении почва в Чехии. Согласно данным исследования S. Dubna и соавт. по изучению контаминации почвы яйцами кошачьей и собачьей аскариды парков,

приусадебных участков и песочниц Праги, яйца *Toxosara spp.* обнаружены в 20,4% проб парков и 5% проб из сельских районов. Среднее количество яиц на 100 г почвы, отобранных из парков, составило 6,2. Анализ результатов исследования показал, что загрязнение городских территорий выше, чем сельских. Авторы объясняют это тем, что собаки в сельской местности в основном содержатся на цепи или в вольерах около дома, в то время как в столице число домашних животных растет, в основном за счет собак [19].

Изучение уровня загрязнения яйцами гельминтов почвы в городских условиях Харькова (Украина), проведенное в парках «Молодежный» и «Саржин Яр», показало обсемененность от 32,5% до 55,5%. Наиболее неблагоприятной в паразитологическом отношении оказалась почва парка «Саржин Яр» (55,0%) при значительном загрязнении яйцами аскарид ($30,9 \pm 2,4\%$) [20]. В Харьковской области, по данным Т.Н. Замазий, обсемененность почвы яйцами токсокар составила 4,16%. Контаминация почвы вокруг школ, детских учреждений (11,1%) и детских площадок (11,3%) в сельской местности была почти в 4 раза выше, чем в целом по области (3,0%). В своей работе автор отмечает, что обсемененность почвы на пляжах сельской местности составляла 6,55% и была в 2,5 раза выше, чем в городской, – 2,60% [21]. Л.Э. Бекиш в период с апреля по октябрь 2003–2005 гг. исследовала обсемененность яйцами *Toxosara canis* и *Toxosara mystax* почвы с территорий дошкольных детских учреждений, учреждений общего среднего образования, коммунальных домовладений, индивидуальных домовладений, парков, скверов в трех районах г. Витебска (Беларусь). Автор отмечает, что почва г. Витебска значительно обсеменена яйцами токсокар, что способствует высокому риску заражения токсокарозом. В среднем по городу 18,8% проб почвы содержали яйца токсокар. Следует отметить, что яйца токсокар в 69,8% случаев принадлежали *T. canis* и в 30,2% – *T. mystax*. [22].

Исследование на яйца токсокар и токсокарид почвы парков и аллей г. Тбилиси (Грузия) выявило наличие возбудителей паразитозов в 20,9% и 18% обследованных проб. В контаминировании почвы г. Тбилиси инвазионным началом проявлялся определенный сезонный динамизм. В частности, в теплый период года (апрель – сентябрь) удельная доля проб, обсемененных яйцами токсокар, составила 67,7%, а в холодный период года – соответственно 32,6% и 37,5%. Во все сезоны года почва г. Тбилиси в той или иной степени загрязнена яйца-

ми токсокар. Такое обстоятельство способствует ухудшению как эпизоотической, так и эпидемиологической ситуации [23].

В ходе анализа литературы обратили на себя внимание результаты исследований почвы в разных районах Бразилии. По данным Т. Gallina и соавт., уровень загрязнения почвы в университетском городке Бразилии составил 62%, а исследования почвы общественных и пришкольных территорий, проведенные А. Cassenote и соавт. в городе Фернандополис (штат Сан-Паулу), выявили яиц *Toxosara spp.* в 79,3% проб [24, 25]. В ходе обследования пляжей муниципалитета Сантос установлено, что 18,2% (458) проб почвы из 2520 обследованных были загрязнены паразитарными агентами, причем 32,3% (148) из них были локализованы в детских зонах отдыха (на игровых площадках). Яйца *Toxosara sp.* зарегистрированы в 59,4% случаев [26].

Одно из последних исследований по изучению уровня обсеменности почвы яйцами токсокар в Мексике показало их наличие в 46,4% случаев. Обследования проведены в 56 парках в городе Мехикали. Авторами отмечен низкий уровень загрязнения по сравнению с другими исследованиями, проведенными в стране и в мире. Несмотря на это, токсокароз по-прежнему представляет опасность для здоровья населения [27].

Крупные исследования по изучению загрязнения почвы яйцами *T. canis* и *T. cati* проведены на северо-востоке материкового Китая. Из 9420 обследованных проб в 7027 (74%) обнаружены ДНК яиц *T. canis* и *T. cati*. Загрязнения почвы в основном присутствовали в жилых районах [28]. Авторы связывают это с большим количеством домашних и бродячих собак и кошек, обитающих на обследованной территории. Загрязнение почвы яйцами *T. canis* и *T. cati* часто выявлялось в районах с высокой процентной долей травянистых и лесных угодий. Следует отметить, что бродячие и домашние животные в условиях городской среды предпочитают испражняться на территориях, где имеются зеленые насаждения, поэтому такие места имеют высокий уровень загрязнения почвы яйцами *T. canis* и *T. cati*. Наличие яиц токсокар в почве и песке общественных дворов показало исследование, проведенное в Бангкоке (Таиланд) [29]. Паразитарные агенты были обнаружены в 5,7% обследованных проб, причем в 50% положительных проб обнаружены яйца *Toxosara canis*. Несмотря на то что полученные результаты исследований оказались невысокими, авторы указывают на необходимость дальнейшего контроля этого зоонозного заболевания в столице

страны. Положительная корреляция между контаминаций яйцами токсокар почвы с территориями школьных дворов и серопревалентностью токсокароза среди детей выявлена в ходе исследований в городе Лос Банос (Филиппины) [30].

Nooraldeen K. в своей работе представил результаты изучения контаминации возбудителями паразитозов скверов и парков г. Иrbиль (Ирак). Как отмечает автор, в 50% обследованных парков выявлены яйца *Toxosara spp.*, источником которых являются зараженные токсокарозом бродячие собаки и кошки [31].

Многочисленные исследования почвы парков на наличие яиц гельминтов, проведенные в разных городах Ирана, свидетельствуют о важности проблемы паразитарного загрязнения в этой стране. Наиболее высокий уровень загрязнения яйцами *Toxosara spp.* общественных территорий отмечен в городе Исфahan (Центральный Иран), а низкий зафиксирован на севере страны в Казвине (5,8%) [32, 33]. В 75% общественных парков Исфahана выявлены возбудители паразитозов. Яйца *Toxosara spp.* были обнаружены в 40 (28,6%) из 140 исследуемых образцов почвы. На северо-востоке Ирана в городах Мешхед и Хаф яйца *Toxosara spp.* в пробах почвы зафиксированы в 9,2% и 11,3% случаев, в то время как на западе страны в городе Керманшах обсемененность яйцами *Toxosara spp.* почвы парков составила 18% [34, 35]. Авторы отмечают, что из-за культурных и религиозных обычаев в большинстве городов Ирана содержание и выгул собак являются редкими. Между тем высокие показатели обсеменности почвы яйцами паразитов могут быть объяснены не только большим количеством бродячих собак и кошек, но и большей распространенностью *Toxosara spp.* среди животных города [35]. О результатах изучения распространенности яиц *Toxosara spp.* в парках Тегерана в различные сезоны годы сообщают V. Raissi et al. Авторы отмечают относительно высокую распространенность яиц токсокар весной (37,2%) и осенью (32,6%) [36]. Систематический обзор и метаанализ онлайн-литературы, опубликованной с 2000 по 2016 гг., по распространенности токсокар в Иране показал, что общая распространенность яиц токсокар в пробах почвы составила 16% [37].

Проведенный Fakhri и соавт. первый систематический обзор и метаанализ современной литературы для оценки глобальной распространенности яиц токсокар в общественных местах (включая пляжи, парки и детские площадки) показал, что пятая часть общественных зон в мире загрязнена

яйцами токсокар. Объединенная глобальная распространенность содержания яиц токсокар в общественных местах составила 21%. Расчетные показатели распространенности в различных регионах ВОЗ варьировались от 13% до 35%. Первый глобальный анализ загрязнения яйцами токсокар показал, что общественные места, изученные во всем мире, сильно загрязнены возбудителями токсокароза и представляют угрозу для здоровья населения, особенно для людей, находящихся в группе риска: детей, пожилых людей, иммунокомпетентных лиц, а также тех, кто часто посещает такие участки (садовников, дворников) [38].

В связи с тем, что почва и песок детских игровых площадок, парков контаминированы яйцами *Toxocara spp.*, дети подвергаются риску заражения токсокарозом в разных регионах мира. Абсолютное большинство жителей не имеют информации не только о токсокарозе, но и о риске зоонозных инвазий вообще. Учитывая это, в борьбе с зоонозами наряду с контролем безнадзорных животных большое значение отводится просветительской работе среди населения, в том числе эти вопросы актуальны для туристов, выезжающих за рубеж.

Список литературы

- Minguez L., Buronfosse T., Beisel J.-N., Giamb_rini L. Parasitism can be a confounding factor in assessing the response of zebra mussels to water contamination. *Environ. Pollut.* 2012. V. 162. P. 234–240.
- Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Гельминтозы человека. М.: Руспринт, 2010. 112 с.
- Ma G., Holland C.V., Wang T., Hofmann A., Fan C.-K., Maizels R.M., Hotez P.J., Gasser R.B. Human toxocarosis. *Lancet Infect.* 2017. Dis. 18. P. 14–24.
- Rocha S., Pinto R.M., Floriano A.P., Teixeira L.H., Bassili B., Martinez A., Costa S.O., Caseiro M.M. Environmental analyses of the parasitic profile found in the sandy soil from the Santos municipality beaches, SP, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2011. V. 53(5). P. 277–81.
- Xiang Gao, Hongbin Wang, Jianxin Li, Hongyu Qin, Jianhua Xiao. Influence of land use and meteorological factors on the spatial distribution of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs in soil in urban areas. *Veterinary Parasitology.* 2017. V. 233. P. 80–85.
- Greene C.E. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. New York Elsevier Health Sciences, 2013. P. 1376.
- Bojanich M.V., Alonso J.M., Caraballo N.A., Itati Scholler M., Lopez M.d.I. A., Garcia L.M., Basualdo J.A. Assessment of the presence of *Toxocara* eggs in soils of an arid area in central-western Argentina. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2015. V. 57. P. 73–76.
- Paliy A., Sumakova N., Petrov R., Shkromada O., Ulko L., Paliy A. Contamination of urbanized territories with eggs of helminths of animals. *Biosystems Diversity.* 2019. V. 27(2). P. 118–124.
- Kleine A., Springer A., Strube C. Seasonal variation in the prevalence of *Toxocara* eggs on children's playgrounds in the city of Hanover, Germany. *Parasit Vectors.* 2017. V. 10(1). P. 248.
- Otero D., Alho A. M., Nijse R., Roelfsema J., Overgaauw P., Madeira de Carvalho L. Environmental contamination with *Toxocara spp.* eggs in public parks and playground sandpits of Greater Lisbon, Portugal. *Journal of Infection and Public Health.* 2018. V. 11 (1). P. 94–98.
- Dado D., Izquierdo F., Vera O., Montoya A., Mateo M., Fenoy S., Galván A.L., García S., García A., Aránguez E., López L., Del Águila C., Miró G. Detection of zoonotic intestinal parasites in public parks of Spain. potential epidemiological role of Microsporidia. *Zoonoses Public Health.* 2012. V. 59. P. 23–28.
- Kleine A., Springer A., Strube C. Seasonal variation in the prevalence of *Toxocara* eggs on children's playgrounds in the city of Hanover, Germany. *Parasit Vectors.* 2017. № 10 (1). P. 248.
- Vanhee M., Dalemans A.-C., Viaene J., Depuydt L., Claerebout Edwin. *Toxocara* in sandpits of public playgrounds and kindergartens in Flanders (Belgium). *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports.* 2015. P. 51–54.
- Tudor P. Soil contamination with canine intestinal parasites eggs in the parks and shelter dogs from Bucharest area. *Agriculture and Agricultural Science Procedia.* 2015. V. 6. P. 387–391.
- Papajová I., Pipiková J., Papaj J., Čizmar A. Parasitic contamination of urban and rural environments in the Slovak Republic: dog's excrements as a source. *Helminthologia.* 2014. V. 51. P. 273–280.
- Mizgajska-Wiktor H., Jarosz W., Fogt-Wyrwas R., Drzewiecka A. Distribution and dynamics of soil contamination with *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs in Poland and prevention measures proposed after 20 years of study. *Veterinary Parasitology.* 2017. V. 234. P. 1–9.
- Krotan A., Toczylowski K., Kiziewicz B., Oldak E., Sulik A. Environmental contamination with *Toxocara* eggs and seroprevalence of toxocarosis in children of northeastern Poland. *Parasitol Res.* 2016. V. 115. P. 205–209.
- Sadowska N., Tomza-Marciniak A., Juszcak M. Soil contamination with geohelminths in children's play areas in Szczecin, Poland. *Ann Parasitol.* 2019. V. 65(1). P. 65–70.
- Dubna S., Langrova I., Jankovska I., Vadlejch J., Peka_r S., Na_pravni_k J., Fechtner J. Contamination of soil with *Toxocara* eggs in urban (Prague) and rural areas in the Czech Republic. *Veterinary Parasitology.* 2007. V. 144. P. 81–86.
- Paliy A., Sumakova N., Petrov R., Shkromada O., Ulko L., Paliy A. Contamination of urbanized territories with eggs of helminths of animals. *Biosystems Diversity.* 2019. V. 27(2). P. 118–124.
- Замазий Т.Н. Мониторинг обсемененности объектов внешней среды яйцами токсокар в Харьковской области // *Мир медицины и биологии.* 2015. № 1. С. 99–101.
- Бекиш Л.Э. Обсемененность почвы г. Витебска яйцами токсокар // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2006. № 2. С. 105–110.
- Почхверия Ш.О., Гогоберишвили М.С. К вопросу о контаминации почвы яйцами токсокар и токскаррид в Тбилиси // *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями.* 2014. Т. 15. С. 233–235.
- Cassenote A.J., Pinto Neto J.M., Lima-Catelani A.R., Ferreira A.W. Soil contamination by eggs of soil-transmitted helminths with zoonotic potential in the town of Fernandópolis, State of São Paulo, Brazil, between 2007 and 2008 *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011. № 44 (3). P. 371–374.
- Gallina T., Silva M.A., Castro L.L., Wendt E.W., Vilela M.M., Berne M.E. Presence of eggs of *Toxocara spp.* and hookworms in a student environment in Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev. Brasil. Parasitol. Vet.* 2011. V. 20. P. 176–177.
- Rocha S., Pinto R.M., Floriano A.P., Teixeira L.H., Bassili B., Martinez A., Costa S.O., Caseiro M.M. Environmental analyses of the parasitic profile found in the sandy soil from the Santos municipality beaches, SP, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop Sao Paulo.* 2011. V. 53(5). P. 277–281.
- Ramírez-Rubio L., García-Cueto O.R., Tinoco-García L., Quintero-Núñez M., Cueto-González S.A., Traviña-Muñoz E. Frecuencia de huevos de *Toxocara canis* en parques pu-

- blicos de Mexicali, Baja California, México. *Rev. Int. Contam. Ambie.* 2019. V. 35 (3). P. 589–595.
28. Xiang Gao, Hongbin Wang, Jianxin Li, Hongyu Qin, Jianhua Xiao. Influence of land use and meteorological factors on the spatial distribution of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs in soil in urban areas. *Veterinary Parasitology*. 2017. V. 233. P. 80–85.
29. Viroj Wiwanitkit, Weerachit Waenlor. The frequency rate of *Toxocara* species contamination in soil samples from public yards in a urban area «Payathai», Bangkok, Thailand. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* vol. 46 no. 2 São Paulo Mar. / Apr. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2004. V. 46 (2). P. 113–114.
30. Fajutag AJM, Paller VGV. *Toxocara* egg soil contamination and its seroprevalence among public school children in Los Baños, Laguna, Philippines. *Southeast Asian J. Trop Med. Public Health*. 2013. V. 44. P. 551–560.
31. Nooraldeen K. Contamination of public squares and parks with parasites in Erbil city, Iraq. *Ann Agric Environ Med.*, 2015. 22(3), P. 418-420. DOI: 10.5604/12321966.1167705.
32. Ghomashlooyan M., Falahati M., Mohaghegh M.A., Jafari R., Mirzaei F., Kalani H., Ghodrattollah, Sangani S., Azami M. Soil contamination with *Toxocara* spp. eggs in the public parks of Isfahan City, Central Iran. *Asian Pac. J. Trop Dis*. 2015. № 5. P. 93–95.
33. Saraei M., Zakilo M., Tavazoei Y., Jahanhashemi H., Shahnazi M. Contamination of soil and grass to *Toxocara* spp. eggs in public parks of Qazvin, Iran. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012. № 2(2). P. 1156–1158.
34. Berenji F., Movahedi Rudy A.G., Fata A., Tavassoli M., Mousavi Bazaz M., Ghodrattollah Salehi Sangani G. Soil Contamination with *Toxocara* spp. eggs in Public Parks of Mashhad and Khaf, North East of Iran. *Iran J. Parasitol*. 2015. Vol. 10 (2). P. 286–289.
35. Ghashghaei O., Khedri J., Jahangiri-Nasr F., Hadi Hashemi S., Nourollahi Fard S. R. Contamination of Soil Samples of Public Parks with *Toxocara* spp. Eggs in Kermanshah, Iran. *J. Fac. Vet. Med. Istanbul Univ*. 2016. V. 42 (1). P. 47–50.
36. Raissi V., Saber V., Mohammad Zibaei Bahadory S., Akhlaghi E., Raiesi O., Aslani R., Shamsi L., Graili A., Ibrahim A., Comparison of the Prevalence of *Toxocara* spp. eggs in Public Parks Soils in Different Seasons, from 2017 to 2018, Tehran Province, Iran., *Clinical Epidemiology and Global Health*. DOI: 10.1016/j.cegh.2019.10.007.
37. Maleki B., Khorshidi A., Gorgipour M., Mirzapour A., Majidiani H., Foroutan M. Prevalence of *Toxocara* spp. eggs in soil of public areas in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Alexandria J. Med*. 2017. V. 54. P. 97–101.
38. Fakhri Y., Gasser R.B., Rostami A., Fan C.K., Ghasemi S.M., Javanian M., Bayani M., Armoon B., Moradi B. *Toxocara* eggs in public places worldwide – A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*. 2018. V. 242. P. 1467–1475.

СТАТЬЯ

УДК 614.253.52:378.046.4

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ СПЕЦИАЛИСТОВ СО СРЕДНИМ МЕДИЦИНСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ В СИСТЕМЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Шульгина И.В.

ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, e-mail: shogorova@mail.ru

На современном этапе развития системы здравоохранения одним из основополагающих условий повышения качества оказания медицинской помощи является совершенствование профессиональных компетенций специалистов со средним медицинским образованием. Целью системы повышения квалификации является создание эффективных условий для развития творческих и аналитических возможностей сестринского персонала при работе с пациентами, учитывая современное состояние науки и потребности общества. Повышению эффективности системы дополнительного профессионального образования способствуют такие факторы, как реализация в подготовке медицинских кадров компетентностного подхода, ориентированного на совершенствование профессиональных компетенций обучающихся, формирование заинтересованности и личной ответственности среднего медицинского персонала в повышении своей квалификации. Большое значение в теоретическом и методическом развитии последипломного образования медицинских сестер уделяется проблеме реализации персонифицированного подхода в системе повышения квалификации с использованием андрагогических принципов обучения, где основную роль играет не преподаватель, а слушатель. Инновационный способ проектирования и реализации образовательного процесса является эффективным механизмом профессионального образования взрослых, позволяющий активизировать творческую активность медицинских работников, направленный на повышение качества медицинской помощи, оказываемой медицинскими работниками учреждениями здравоохранения населению.

Ключевые слова: персонифицированный подход, медицинская сестра, последипломное образование, профессиональные компетенции

PERSONALIZED APPROACH TO IMPROVING PROFESSIONAL COMPETENCIES OF SPECIALISTS WITH SECONDARY MEDICAL EDUCATION IN THE SYSTEM OF POSTGRADUATE EDUCATION

Shulgina I.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tambov State University named after G.R. Derzhavin», Tambov, e-mail: shogorova@mail.ru

At the present stage of development of the healthcare system, one of the fundamental conditions for improving the quality of medical care is to improve the professional competencies of specialists with secondary medical education. The purpose of the professional development system is to create effective conditions for the development of creative and analytical capabilities of nursing staff when working with patients, taking into account the current state of science and the needs of society. Improving the effectiveness of the system of additional professional education contributes to such factors as the implementation of a competence-based approach in the training of medical personnel, focused on improving the professional competencies of students, the formation of interest and personal responsibility of secondary medical personnel in improving their skills. Great importance in the theoretical and methodological development of postgraduate education of nurses is given to the problem of implementing a personalized approach in the system of professional development using andragogical principles of training, where the main role is played not by the teacher, but by the listener.4 Innovative way of designing and implementing the educational process is an effective mechanism for professional education of adults, which allows to activate the creative activity of medical workers, aimed at improving the quality of medical care, provided by health care providers to the population.

Keywords: personalized approach, nurse, postgraduate education, professional competence

В современном здравоохранении происходит становление новой системы последипломного образования, ориентированной на проблемно-ориентированное обучение, при которой у медицинского работника формируются и совершенствуются знания, умения, навыки с глубоким, активным освоением реальных жизненных ситуаций при

максимальном использовании доказательно обоснованных информационных ресурсов.

Цель работы: определение функции персонифицированного подхода в последипломном образовании специалистов со средним медицинским образованием.

В основе реализации образовательного процесса, с целью усвоения знаний и овла-

дения способами этого усвоения, развития познавательных потребностей и творческого потенциала обучающихся, заключен системно-деятельный подход, обеспечивающий:

- формирование готовности к саморазвитию и непрерывному образованию;
- проектирование социальной среды обучающихся в учебном процессе;
- активную учебно-познавательную деятельность;
- построение образовательного процесса с учетом возрастных, психологических и физиологических особенностей обучающихся [1].

Для достижения уровня готовности к учебной деятельности определенного содержания и сложности, развития мотивации слушателей, необходимо контролировать организацию, содержание и условия образовательного процесса, результаты деятельности, а также применять современные разработки, базирующиеся на информационных и педагогических технологиях с построением индивидуальных образовательных программ и траекторий. Организация эффективного обучения предполагает соблюдение ряда принципов: проблемности, личностного взаимодействия, самообучения. Поставленные задачи предполагают применение инновационных подходов в последипломном профессиональном обучении медицинских работников.

Инновационный подход в процессе обучения предполагает оперативное реагирование на запросы практического здравоохранения в формировании новых и развитии имеющихся компетенций медицинских работников в связи с интенсивным развитием науки, реализующийся через расширение спектра программ повышения квалификации. С целью максимального отражения интересов заказчиков образовательных услуг, структура дополнительных профессиональных программ может опираться на модульно-компетентностный подход с применением практико-ориентированного обучения. Немаловажным направлением инновационной деятельности является внедрение современных методов и форм обучения, обеспечение совершенствования профессиональных компетенций, основанных на развитии познавательной деятельности обучающихся, их активном вовлечении в учебный процесс, с целью обеспечения качественной и безопасной деятельности в рамках своей специальности.

Используя личностные качества, медицинский работник способен преобразовать и мобилизовать знания, умения и опыт в конкретный результат, который определяет его компетенцию, для выполнения

трудовых обязательств на высоком уровне. Компетенция рассматривается как комплекс взаимосвязанных свойств личности: знаний, умений, навыков, способов деятельности, задаваемых по отношению к определенному кругу предметов и процессов. Область компетенций может объективно расширяться, если у медицинского работника есть профессиональный рост, и может оставаться без изменений, если специалист не ориентирован на более высокие результаты своего труда.

Критериями качества профессиональной компетенции являются общественная значимость результатов труда специалиста, его авторитетность, социально-трудовой статус в конкретной деятельности.

В совершенствовании компетенции ключевое место занимает сила и уверенность, самостоятельность, опирающиеся на чувства собственной успешности. Успешность предусматривает достижение хороших результатов в деятельности, основываясь на способности, знания, умения и навыки, выражаясь в освоении функциональных обязанностей, формировании деловых связей с коллегами, в организации эффективной стратегии профессиональной карьеры [2].

Поскольку успешность и эффективность выполнения трудовых обязанностей определяется совокупностью личностных особенностей медицинского работника, то для совершенствования профессиональных компетенций, в инновационной парадигме образования, с использованием эмоционально-ценностного подхода, необходимо развивать личностные качества:

- когнитивные – умение спрашивать, устанавливать причины явлений, обозначать свое непонимание вопроса;
- креативные – вдохновенность, свобода мыслей, чувств, критичность, наличие собственного мнения;
- методологические – способность поставить цель и ее достижение, рефлексивное мышление, самооценка;
- коммуникативные – умение взаимодействовать с другими людьми; навык отыскивать, преобразовывать и передавать информацию, использовать телекоммуникационные технологии;
- мировоззренческие – способность к самопознанию и самодвижению; патриотические качества личности.

С целью создания надежного механизма развития системы последиplomного обучения, способствующей постоянному совершенствованию наращивания знаний и умений, необходимо образовательный процесс адаптировать к производственным услови-

ям трудовой деятельности с использованием инновационных подходов для достижения социально полноценного продукта на всех этапах образовательного процесса, которым является специалист, обладающий определенным уровнем компетенций, подтвержденных соответствующими квалификационными документами.

Уникальностью инновационного обучения медицинских сестер по дополнительным профессиональным программам является формирование современного типа специалиста, способного принимать решения в нестандартных ситуациях, быстро адаптироваться к изменяющимся условиям в профессиональной деятельности, используя системный, комплексный подход к современной инфраструктуре обучения, включающий информационный, технологический, организационный и коммуникационный компоненты.

Фундаментальным составляющим нового подхода к учебному процессу является профессиональное становление посредством осознанного управления своим развитием через персонифицированный подход.

Источниками, предопределяющими необходимость использования персонифицированного подхода в дополнительном профессиональном образовании, являются:

- развитие информационно-коммуникационных технологий в учебном процессе;
- рост конкуренции на рынке образовательных услуг;
- предоставление образовательным учреждениям свободы в выборе при определении содержательно-технологического базиса реализуемых программ;
- стремление специалиста со средним медицинским образованием к профессионально-личностному росту;
- изменение места и роли личности взрослого обучающегося в системе последипломного образования.

Персонифицированный подход в последипломном образовании рассматривается как самоорганизующаяся, сложная, открытая, многоуровневая система, самостоятельно инициирующая новые формы организации собственного профессионального поведения и личностного роста, «...Понятие «персонификация» (от лат. *persona* – лицо, личность и *facere* – делать) обозначает деятельность самой личности...» [3, с. 48].

В результате реализации данного подхода, в соответствии с индивидуальными возможностями, медицинскому работнику предоставляется право:

- выбора варианта дополнительных профессиональных программ или их вариативных модулей;

- выбора индивидуальных маршрутов и траектории освоения материала, предпочитаемых видов образовательных услуг;

- осуществлять обучение по индивидуальным учебным планам в соответствии с собственными возможностями и ограничениями, динамикой потребностей, карьерными ожиданиями и перспективами, с учетом внутренних ресурсов;

- разрабатывать перспективные проекты профессионально-личностного роста.

Обоснование необходимости использования персонифицированного подхода в последипломном образовании медицинских сестер формируется на основе деятельности:

- диагностико-прогностической: развитие профессионального потенциала медицинского работника;

- адаптивно-средовой: подготовка специалиста в условиях изменений профессиональной ситуации;

- конструктивно-преобразовательной: повышение конкурентоспособности;

- профессионально-специализирующей: выработка у обучающихся специальных компетенций;

- рефлексивно-компенсаторной: расширение возможностей для профессионального успеха;

- креативно-развивающей: развитие творческого потенциала;

- аксиологической: способничество формированию профессиональных ценностей;

- профилактической: предупреждение профессиональной деформации личности медицинской сестры.

Использование способа реализации образовательного процесса, в котором слушатель выступает субъектом учебной деятельности, является ответом на требования времени, связанные с совершенствованием рынка профессионально-образовательных услуг. Данный способ может быть востребован практикующими специалистами с целью профессионального развития, смены профессиональной деятельности.

В системе последипломного образования, персонифицированный подход является неотъемлемой составляющей общего научно-методического обеспечения целостного образовательного процесса, ориентированный на формирование высокого уровня профессиональной компетенции и продуктивной модели карьерного роста, опирающийся на внутренние ресурсы личности взрослого обучающегося.

Использование целенаправленного подхода в совершенствовании профессиональной компетенции специалиста со средним медицинским образованием сопряжено

с применением гибких организационных форм обучения, учетом профессиональных и личностных потребностей обучающегося, выстраиванием стратегии профессиональной деятельности [4]. С учетом вышеизложенного, для организации образовательного процесса необходимо:

- заинтересовать слушателей;
- использовать в учебном процессе имеющийся опыт обучающихся в практическом здравоохранении;
- объяснить необходимость применения полученных знаний на рабочем месте;
- выстроить занятия грамотно с формулированием целей и задач;
- применять различные формы организации обучения.

Для реализации нового подхода в учебном процессе используется совокупность приемов и способов, которые стимулируют интерес слушателей к изучаемому предмету, в процессе чего происходит формирование знаний в результате собственной деятельности, усиливающие совершенствование профессиональных компетенций обучающихся.

Организация деятельности обучающихся, нацеленная на приобретение и закрепление необходимых знаний и навыков, формирование внутренней культуры и развитие личности, базируется на принципах:

- деятельности – обучающиеся самостоятельно добывают информацию;
- системности – преподаватель использует межпредметные связи для раскрытия учебного материала;
- творчества – получение опыта от собственной деятельности.

С целью использования адекватных действий медицинских работников в различных ситуациях профессиональной деятельности, персонифицированный подход через совокупность определения целей образования, содержания образовательного процесса, организации и оценки образовательных результатов, педалирует на результаты обучения. Данный подход формирует комплекс компетенций, основываясь на знания, умения, навыки и личностные качества, которыми должен обладать медицинский работник [5].

Формирование и совершенствование профессиональной компетенции, в рамках реализации дополнительного профессионального образования, должно учитывать постоянно меняющиеся потребности практического здравоохранения, одновременно гарантировав высокое качество оказания медицинской помощи населению.

Показателями степени реализации достижения запланированных результатов,

при использовании целенаправленного подхода, в системе последиplomного образования, являются:

- повышение конкурентоспособности медицинской сестры на современном рынке труда;
- приобретение необходимых знаний и опыта, развитие соответствующих практических навыков, образцов мышления и поведения, качеств и характеристик личности, которые, в свою очередь формируют профессиональные компетенции специалиста;
- повышение степени удовлетворенности профессиональной деятельностью;
- развитие высокого уровня обобщенных профессиональных знаний, с целью оперативного отбора и реализации оптимальных способов выполнения различных заданий на рабочем месте;
- формирование культуры самообразования;
- развитие творческого потенциала медицинской сестры;
- совершенствование умений и навыков профессионального взаимодействия;
- снижение уровня профессиональной деформации личности;
- повышение удовлетворенности работодателей качеством профессиональной подготовки слушателей;
- совершенствование содержания дополнительных профессиональных программ для специалистов сестринского дела различного профиля;
- повышение поисково-исследовательской активности педагогического состава системы дополнительного профессионального образования в принципах практического обучения взрослых.

В системе последиplomного образования медицинских работников решающее значение имеет контекстность, проблемность процесса обучения, диагностика и анализ профессиональных задач, соизмеряя их с профессиональным требованиями, эталонным характеристикам, представленными в стандарте, а также ожиданиями потребителей медицинских услуг, относительно уровня профессиональной компетенции. Следствием этого осуществляется выбор специалистом личностной стратегии и тактики в профессиональной деятельности, определение направления для самосовершенствования и самореализации в профессиональной деятельности.

Заключение

В структуре повышения квалификации, персонифицированный подход является долгосрочным инструментом профессионального образования взрослых,

способствующий стимулировать творческую деятельность медицинских сестер, ориентировать человеческие ресурсы на реализацию качественно оказанной лечебно-профилактической помощи.

Реализация персонифицированного подхода способствует устранению несоответствия уровня профессионализма среднего медицинского персонала, как комплекса профессиональных компетенций, выдвигаемых современным состоянием науки и потребностями общества. Ограниченный уровень профессиональной компетенции снижает эффективность услуг, предоставляемых специалистами среднего звена, в структуре службы здравоохранения. Следовательно, особое значение приобретает использование персонифицированного подхода в дополнительном профессиональном образовании с целью преодоления профессиональных затруднений.

Список литературы

1. Глотова М.Ю., Самохвалова Е.А. Персонифицированный подход к повышению профессионального уровня педагогических работников образовательных организаций // Преподаватель XXI век. 2015. № 3–1. С. 121–134.
2. Бозаджиев В.Л. Профессиональные компетенции как интегральные качества личности специалиста // Успехи современного естествознания. 2007. № 5. С. 40–44.
3. Афанасьев В.В., Куницына С.М., Лебедев В.В., Расташанская Т.В., Табаровская К.А. Отечественный и зарубежный опыт персонификации в системе дополнительного профессионального образования // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 9–4 (51). С. 47–52.
4. Акимов А.М. Персонифицированный подход к формированию информационной компетентности руководителя образовательной организации в системе дополнительного профессионального образования // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20431> (дата обращения: 22.03.2020).
5. Шульгина И.В. Реализация компетентностного подхода в непрерывном медицинском образовании // Экспериментальные и теоретические исследования в современной науке: проблемы, пути решения: материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 26 ноября 2018 г.). Издательство: Южный университет (ИУБиП) (Ростов-на-Дону), 2018. С. 259–262.