

ISSN 2658-4190
eISSN 2658-4204

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

2022, ТОМ 7, № 3



MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2022, VOLUME 7, N 3

MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2022, VOLUME 7, N 3

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
MEDICINE: THEORY AND PRACTICE
МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Основан в 2016 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-4190

eISSN 2658-4204

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 239-р от 25.05.2022).

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2) Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)

ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55;
e-mail: annashapovalova@yandex.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
annashapovalova@yandex.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: annashapovalova@yandex.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 5.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано в ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России.

Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 105. Дата выхода 18.10.2022.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

Д. м. н., профессор **В.С. Василенко** V.S. Vasilenko, Prof., MD, PhD

Ответственный редактор Executive Editor

К. м. н., доцент **А.Б. Шаповалова** A.B. Shapovalova, PhD, Associate Prof.

Члены редколлегии Members of the Editorial Board

Д. м. н., профессор **М.В. Авдеева** M.V. Avdeeva, Prof., MD, PhD

Д. п. н., профессор **В.А. Аверин** V.A. Averin, Prof., PhD

Д. м. н., профессор **И.Н. Антонова** I.N. Antonova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Г.О. Багатурия** G.O. Bagaturija, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Prof., MD, PhD

С.Ю. Бартош-Зеленая S.Yu. Bartosh-Zelenaya

Д. м. н., ведущ. научн. сотр. MD, PhD, Leading Researcher

И.В. Вологодина I.V. Vologdina

Д. м. н., профессор **Н.Н. Гладких** I.N. Gladkikh, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **А.В. Гостимский** A.V. Gostimskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **М.С. Григорович** M.S. Grigorovich, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Э.В. Земцовский** E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Р.К. Кантемирова** R.K. Kantemirova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **М.П. Королев** M.P. Korolev, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Н.Ю. Коханенко** N.Yu. Kohanenko, Prof., MD, PhD

Д. б. н., профессор **А.В. Лысенко** A.V. Lysenko, MD, PhD (biology), Prof.

Д. м. н., профессор **В.П. Новикова** V.P. Novikova, Prof., MD, PhD

З. д. н., д. м. н., профессор **В.И. Орел** V.I. Orel, Prof., MD, PhD

Д. м. н., доцент **О.А. Осипова** O.A. Osipova, Associate Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **В.Н. Федорет** V.N. Fedorets, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Л.В. Щеглова** L.V. Sheglova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **А.Н. Шишкин** A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **Е.В. Эсауленко** E.V. Esaulenko, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор **В.В. Яковлев** V.V. Yakovlev, Prof., MD, PhD

2022, ТОМ 7, № 3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*В. Н. Федорец, Е. Ю. Загарских,
Г. А. Процай, В. С. Василенко*

Изменения липидного обмена у мужчин молодого и среднего возраста, характерные для преждевременного старения3

*В. Н. Федорец, Е. Ю. Загарских,
Г. А. Процай, В. С. Василенко*

Состояние системы гипофиз–гонады мужчин молодого и среднего возраста с сахарным диабетом 2-го типа9

ОБЗОРЫ

О. В. Лагно

Аутоиммунный тиреоидит и кишечная микробиота.....15

А. Ю. Трапезникова

Взаимосвязь нарушений сна с изменениями микробиоты кишечника.....23

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*З. В. Нестеренко, А. А. Белова,
Ю. А. Моисееenkova, О. М. Ащепкова,
Е. Э. Журавская, М. С. Трухманов*

Клинический случай тяжелого течения бронхиальной астмы у подростка.....30

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....35

ORIGINAL PAPERS

*V. N. Fedorets, E. Yu. Zagarskikh,
G. A. Proshchai, V. S. Vasilenko*

Changes in lipid metabolism in young and middle age men, characteristic for premature aging3

*V. N. Fedorets, E. Yu. Zagarskikh,
G. A. Proshchai, V. S. Vasilenko*

The state of the hypophysis-gonadal system in young and middle age men with type 2 diabetes mellitus.....9

REVIEWS

O. V. Lagno

Hashimoto's thyroiditis and gut microbiota.....15

A. Yu. Trapeznikova

Relationship of sleep disorders and gut microbiota23

CLINICAL CASE

*Z. V. Nesterenko, A. A. Belova,
Yu. A. Moiseenkova, O. M. Ashchepkova,
E. E. Zhuravskaya, M. S. Trukhmanov*

Clinical case of severe bronchial asthma at a teenager30

INFORMATION

Rules for authors.....35

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

© Виктор Николаевич Федорец¹, Елена Юрьевна Загарских²,
Галина Александровна Прощай³, Владимир Станиславович Василенко¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Токсовская межрайонная больница. 188664, Ленинградская область, п. Токсово, ул. Буланова, д. 18

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 10.06.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к печати: 28.09.2022

РЕЗЮМЕ. Введение. Увеличение темпов старения мужчин, проявляющееся в том числе нарушениями липидного обмена, диктует необходимость целенаправленной диагностики этих изменений для проведения корректирующей терапии. **Материал и методы.** Обследовано 199 мужчин 35–55 лет: 1-я группа — мужчины с сахарным диабетом 2-го типа, полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, тревожно-депрессивными расстройствами; 2-я группа — мужчины с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и тревожно-депрессивными расстройствами; 3-я группа (контрольная) — практически здоровые мужчины. Выполнен расчет индекса массы тела и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, проведено лабораторное обследование с оценкой показателей липидограммы, уровня С-реактивного белка, АЛТ, АСТ. Определен биологический возраст мужчин и сопоставлен с должным биологическим возрастом. **Результаты.** Установлено преобладание фактического биологического возраста над должным у пациентов 1-й группы в среднем на 8,7 года и на 6,4 года во 2-й группе, что соответствует ускоренному и резко ускоренному темпу старения по классификации В.П. Войтенко. В липидограмме выявлено повышение атерогенных и снижение антиатерогенных липопротеинов в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах, более выраженные при наличии сахарного диабета 2-го типа у пациентов. У всех обследованных выявлен избыток массы тела. Установлено увеличение С-реактивного белка как одного из биохимических признаков стеатогепатоза и ультразвуковые признаки жирового гепатоза (повышенная эхогенность, гепатомегалия) в 1-й и 2-й группе, встречающиеся в 2 раза чаще у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. **Заключение.** Отклонения в липидограмме и выявление признаков стеатогепатоза следует считать проявлением преждевременного старения организма, в связи с чем мужчинам молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, тревожно-депрессивными расстройствами, в том числе при наличии сахарного диабета 2-го типа, рекомендовано регулярное обследование с целью ранней диагностики нарушений липидного обмена и стеатогепатоза для своевременной коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липидный обмен; стеатогепатоз; преждевременное старение; сахарный диабет 2-го типа; сердечно-сосудистые заболевания.

CHANGES IN LIPID METABOLISM IN YOUNG AND MIDDLE AGE MEN, CHARACTERISTIC FOR PREMATURE AGING

© Victor N. Fedorets¹, Elena Yu. Zagarskikh², Galina A. Proshchai³, Vladimir S. Vasilenko¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41; 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

³ Toksovskaya interdistrict hospital. 188664, Leningrad Region, Toksovo village, str. Bulanova, 18

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Science, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Received: 10.06.2022

Revised: 03.08.2022

Accepted: 28.09.2022

ABSTRACT. Background. The increase in the rate of male aging, which is manifested, among other things by lipid metabolism disorders, dictates the need for targeted diagnosis of these changes in order to conduct corrective therapy. **Materials and methods.** 199 men aged 35–55 years were examined: group 1 — men with type 2 diabetes mellitus, polymorbid cardiovascular pathology, anxiety-depressive disorders; group 2 — men with polymorbid cardiovascular pathology and anxiety-depressive disorders; group 3 (control) — practically healthy men. The calculation of the body mass index and ultrasound examination of the abdominal organs were performed, a laboratory examination was carried out with an assessment of the lipid profile, the level of C-reactive protein, ALT, AST. The biological age of men was determined and compared with the proper biological age. **Results.** The predominance of the actual biological age over the proper one in patients of group 1 was established by an average of 8.7 years and by 6.4 years in group 2, which corresponds to an accelerated and sharply accelerated rate of aging according to the classification of V.P. Voitenko. The lipidogram revealed an increase in atherogenic and a decrease in anti-atherogenic lipoproteins in the blood serum in groups 1 and 2, more pronounced in patients with type 2 diabetes mellitus. All examined patients were found to be overweight. An increase in C-reactive protein was established as one of the biochemical signs of steatohepatosis and ultrasound signs of fatty hepatosis (increased echogenicity, hepatomegaly) in groups 1 and 2, occurring 2 times more often in patients with type 2 diabetes mellitus. **Conclusion.** Deviations in the lipid profile and the detection of signs of steatohepatosis should be considered a manifestation of premature aging of the body. In this connection, young and middle-aged men with polymorbid cardiovascular pathology, anxiety and depressive disorders, including those with type 2 diabetes mellitus, are recommended regular examinations for the purpose of early diagnosis of lipid metabolism disorders and steatohepatosis for timely correction.

KEY WORDS: lipid metabolism; steatohepatosis; premature aging; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс старения имеет у каждого человека свои отличительные особенности. Учитывая неравномерность темпов старения различных органов, оно может быть классифицировано по преимущественной включенности в патологический процесс на следующие типы: сердечно-сосудистый, нервно-психический, эндокринный, смешанный и др. Следовательно, соотношение темпов старения различных органов и систем исследуют путем оценки их показателей [1].

Увеличение биологического возраста (БВ) по сравнению с календарным свидетельствует

о развитии преждевременного старения (ПС), которое не является биологически предопределенным, в отличие от физиологического старения [2].

В работе показаны изменения липидного обмена, соответствующие критериям преждевременного старения, а также выявлены несвойственные возрасту биохимические и УЗ-признаки стеатогепатоза.

Раннее развитие и прогрессирование ассоциированной с возрастом патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), онкологические заболевания, сахарный диабет (СД) 2-го типа) обусловлено процессом ПС, а уже возникшие болезни ускоряют темпы старения человека [3].

В связи с высокой распространенностью СД 2-го типа и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений у лиц молодого и среднего возраста, рассматриваемые как проявление преждевременного старения, требуется целенаправленный поиск этой патологии в группе риска.

Необходимо активное выявление лабораторных изменений в популяции, приводящих организм в целом к ПС, особенно в группе пациентов с СД 2-го типа, полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП), андрогенодефицитом, вследствие наличия доказанных взаимосвязанных патогенетических механизмов развития СД 2 типа и признаков ПС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения липидного обмена и выявить признаки стеатогепатоза у мужчин молодого и среднего возраста в аспекте преждевременного старения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст старше 35 лет и моложе 55 лет, ПССП (ИБС (стенокардия I–II функционального класса), ГБ II стадии), тревожно-депрессивные расстройства (ТДР). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 117 пациентов с СД2; 2-ю группу — 55 пациентов без нарушения углеводного обмена. 27 практически здоровых мужчин составили 3-ю группу (контроля). Формула расчета индекса массы тела (ИМТ): $\text{ИМТ} = \text{вес} / \text{рост}^2$ (кг/м²). ТДР установлен психотерапевтом.

Всем пациентам проведено лабораторное обследование на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария). Определены уровни С-реактивного белка (СРБ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Пациентам выполнили УЗИ органов брюшной полости с прицельным выявлением повышенной эхогенности печени и гепатомегалии (Siemens Sonoline G60 S).

Измерили артериальное давление, провели пробы с задержкой дыхания и статической балансировкой, субъективную оценку здоровья выполнили методом анкетирования. Полученные результаты использованы для расчета БВ

(методика В.П. Войтенко, Киевский НИИ геронтологии) [4]. Расчет индекса ФБВ–ДБВ (разница между фактическим БВ (ФБВ) и должным (ДБВ)) необходим для оценки соответствия темпа старения календарному возрасту.

Степень отклонения рассчитанного ФБВ от ДБВ определяет соответствие рангам БВ, показанным в таблице 1.

Для статистического анализа использовался пакет программ Microsoft Excel 14.0, Statistica 10 и SPSS-17.0.1.

При сравнении групп использовались непараметрические методы: U-критерий Манна–Уитни. Критерием статистической значимости считали общепринятую величину $p < 0,05$. Сопоставление частоты встречаемости показателей состояния организма обследованных мужчин проводилось с использованием критерия углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У мужчин с СД 2-го типа и ПССП ФБВ превышал должный в среднем на 8,7 года и на 6,4 года в группе с ПССП без углеводных нарушений (табл. 2).

Кроме того, разница между ФБВ и ДБВ в 3-й группе оказалась существенно ниже, чем в 1-й и 2-й группах, что свидетельствует о соответствии БВ календарному или замедлению процесса старения у мужчин этой группы (табл. 2).

БВ у пациентов 1-й группы соответствовал в основном ускоренному (67%) и резко ускоренному (46%) темпу старения; 2-й группы — III (7%), IV (33%) и V рангам (14%); контрольной группы — I–III рангам (табл. 1), что доказывает преждевременное старение у мужчин 1-й и 2-й групп, а для мужчин 3-й группы — соответствие БВ календарному или его замедление (табл. 3).

Таблица 1

Ранги биологического возраста

Ранги биологического возраста	Индекс ФБВ–ДБВ	Темп старения
I	(–15) – (–9) лет	Резко замедленный
II	(–8,9) – (–3) лет	Замедленный
III	(–2,9) – (+2,9) лет	Примерное соответствие биологического и календарного возраста
IV	(+3) – (+8,9) лет	Ускоренный
V	(+9) – (+15) лет	Резко ускоренный

Результаты сравнительного анализа групп по состоянию липидного обмена представлены в таблице 4.

У пациентов 1-й группы установлены выраженные нарушения липидного обмена: повышение атерогенных (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ) и снижение антиатерогенных (ХС ЛПВП) липопротеинов в сыворотке крови по сравнению с показателями пациентов 2-й группы (табл. 4). У пациентов контрольной группы отклонений в липидограмме не выявлено. В условиях инсулинорезистентности, присущей СД 2-го типа, происходит дополнительная стимуляция продукции ЛПОНП в печени, замедляется разрушение эндогенных триглицеридов в жировой ткани [5]. Известно, что дислипидемия является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний как острых (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболии),

так и хронических (стенокардия, хроническое нарушение мозгового кровообращения) [6, 7].

У пациентов всех групп выявлен избыток массы тела (табл. 4), что свидетельствует о сопоставимости обследованных по ИМТ, что важно при дальнейшем сравнении показателей после планируемого лечения. Избыток массы способствует увеличению патологического влияния гипергликемии и дислипидемии на обмен веществ, стимулируя процессы хронического системного воспаления [8].

Известно, что нарушения в липидном обмене в молодом и среднем возрасте свидетельствуют о ПС организма.

К биохимическим признакам стеатогепатоза относятся увеличение уровней трансаминаз, СРБ и ТГ. В таблицах 4 и 5 представлены различия между группами по данным показателям.

Уровни трансаминаз оказались незначительно выше нормы, вероятно, из-за достаточно молодого возраста обследованных (табл. 5).

Таблица 2

Сравнительная характеристика обследованных с использованием бланковой оценки биологического возраста (критерий Манна–Уитни)

Показатель	Описательные статистики показателя $Me[x_{min}; x_{max}]$		
	1-я группа (n = 117)	2-я группа (n = 55)	3-я группа (n = 55)
Индекс ФБВ–ДБВ, лет	8,7[2,1;17,1] *.,***	6,4[–3,8;14,9] **,	–5,5[–14;3,4] **,***

* Различия между 1-й и 2-й группами достоверны $p < 0,05$; ** различия между 2-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,05$;

*** различия между 1-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3

Сортировка пациентов по рангам индекса ФБВ–ДБВ (критерий углового преобразования Фишера)

Ранги биологического возраста	Количество пациентов, % (лиц)			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1-я группа (n = 117)	2-я группа (n = 55)	3-я группа (n = 27)			
I	0 (0)	0 (0)	18 (5)	1,000	$1,6 \cdot 10^{-5}$	$4,6 \cdot 10^{-5}$
II	0 (0)	2 (1)	56 (15)	0,482	$2,0 \cdot 10^{-18}$	$2,2 \cdot 10^{-16}$
III	4 (4)	13 (7)	22 (6)	0,036	$3,6 \cdot 10^{-4}$	0,041
IV	57 (67)	60 (33)	4 (1)	0,749	$8,9 \cdot 10^{-15}$	$6,7 \cdot 10^{-16}$
V	39 (46)	25 (14)	0 (0)	0,082	$2,8 \cdot 10^{-10}$	$4,8 \cdot 10^{-6}$

Таблица 4

Сравнительная характеристика групп по значениям показателей липидного обмена (критерий Манна–Уитни)

Показатель	Описательные статистики показателя $Me[x_{min}; x_{max}]$		
	1-я группа (n = 117)	2-я группа (n = 55)	3-я группа (n = 27)
ХС, ммоль/л	6,1[5,5;7] *.,***	5,8[5;7,5] **,	4,5[3;5,7] **,***
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,86[0,8;0,9] *.,***	1,03[0,9;1,19] **,	1,4[1,2;1,7] **,***
ТГ, ммоль/л	2,8[1,2;5] *.,***	2,5[1,3;4,9] **,	1,4[0,8;1,5] **,***
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,3[0,5;2,3] *.,***	1,2[0,6;2,3] **,	0,6[0,4;0,7] **,***
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8[2,5;5,1] *.,***	3,6[2,4;5,1] **,	2,5[0,9;3,6] **,***
ИМТ, кг/м ²	28,3[25,7;29,9] *.,***	27,4[25,3;29,9] **,	27,1[25,0;28,8] **,***

* Различия между 1-й и 2-й группами достоверны, $p < 0,05$; ** различия между 2-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,05$;

*** различия между 1-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 5

Сравнительная характеристика пациентов по биохимическим признакам стеатогепатоза (критерий Манна–Уитни)

Показатель	Описательные статистики показателя Me [x _{min} ; x _{max}]		
	1-я группа (n = 117)	2-я группа (n = 55)	3-я группа (n = 27)
АЛТ, Ед/л	42,0[34;52] *.***	39,0[30;47] *.**	28,5[23;38] **.***
АСТ, Ед/л	38,0[29;47] *.***	34,0[25;43] *.**	25,0[20;32] **.***
СРБ, мг/л	3,8[1,5;11,9] ***	3,7[0,5;5,9] **	0,24[0;0,49] **.***

* Различия между 1-й и 2-й группами достоверны, $p < 0,05$; ** различия между 2-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,05$; *** различия между 1-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 6

Риск сосудистых осложнений в зависимости от концентрации СРБ

Концентрация СРБ, мг/л	Риск
0,1–0,7	Отсутствует
0,8–1,1	Минимальный
1,2–1,9	Низкий
2,0–3,9	Умеренный
4,0 и более	Высокий

Мужчины 1-й и 2-й групп сопоставимы по уровню СРБ, однако имелось превышение данного показателя в сравнении с контрольной группой (табл. 5).

СРБ активирует синтез цитокинов (медиаторов воспаления), способствует адгезии нейтрофилов в эндотелий, инициирует процесс атеросклероза, вызывает спазм сосудов и тромбообразование, тем самым потенцирует острую фазу воспалительного процесса [9]. Для обследованных 1-й и 2-й групп характерен риск сосудистых осложнений в зависимости от концентрации СРБ в сыворотке крови от минимального до высокого, в то время как мужчинам контрольной группы свойственно отсутствие риска сосудистых осложнений (табл. 6).

Результаты изучения признаков ПС по данным УЗИ брюшной полости представлены в таблице 7.

Развитие неалкогольного жирового гепатоза связывают с ожирением. В условиях ИР увеличивается уровень свободных жирных кислот и их транспортировка. Свободные жирные кислоты поступают из висцеральной жировой ткани преимущественно в портальную систему и откладываются в гепатоцитах в виде ТГ, вследствие этого формируется неалкогольный стеатогепатоз [10–12].

Стоит отметить, что показатели липидного обмена были значительно хуже, а уровни трансаминаз и СРБ выше у пациентов с СД 2-го типа. Кроме того, частота выявления УЗ-признаков жирового гепатоза (повышенная эхогенность, гепатомегалия) у пациентов с СД 2-го

Таблица 7

Сравнительная характеристика пациентов по частоте встречаемости УЗ-признаков жирового гепатоза до лечения (критерий углового преобразования Фишера)

Признак	Число наблюдений признака, % (количество лиц)		
	1-я группа (n = 117)	2-я группа (n = 55)	3-я группа (n = 27)
Повышенная эхогенность	35(41) *.***	15(8) *.**	0(0) **.***
Гепатомегалия	62(73) *.***	29(16) *.**	0(0) **.***

* Различия между 1-й и 2-й группами достоверны, $p < 0,05$;

** различия между 2-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,05$;

*** различия между 1-й и 3-й группами достоверны, $p < 0,05$.

типа в 2 раза выше, чем при наличии только лишь ПССП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение нарушения углеводного, жирового обмена, сердечно-сосудистой патологии в молодом возрасте как проявлений преждевременного старения представляет интерес для эндокринологов, кардиологов, терапевтов, гериатров в связи с тем, что негативные последствия данных изменений могут привести к развитию инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, инвалидизации и увеличению смертности.

При наличии СД 2-го типа у пациентов ПССП и ТДР чаще выявляются и становятся более выраженными дислипидемия и стеатогепатоз, что повышает риски неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Учитывая широкую распространенность сахарного диабета 2-го типа, полиморбидной кардиоваскулярной патологии, расстройств тревожно-депрессивного спектра и их воздействие на качество и продолжительность жизни, необходимо регулярное обследование мужчин молодого и среднего возраста с указанными патологиями для ранней диагностики отклонений в липидном обмене и своевременного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кругляк В.Н., Донцов В.И., Смирнова Т.М. Теория, методы и алгоритмы диагностики старения. Труды Института системного анализа РАН. 2005; 13: 105–43.
2. Брянцева О.В., Прошаев К.И. Медицинские аспекты преждевременного старения: современное состояние проблемы. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 4-1(99): 23–7.
3. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Донская М.Г. Процессы перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме. Кубанский научный медицинский вестник. 2013; 1 (136): 181–4.
4. Войтенко В.П. Определение биологического возраста как проблема математического моделирования процессов старения. IV Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров (Кишинев, 14–17 сент. 1982 г.): тез. докл. и реф. Киев: Изд-во Ин-та геронтологии; 1982: 73.
5. Бугверова Е.Л. Инсулинорезистентность — ключевое звено порочного круга метаболического синдрома. Российские медицинские вести. 2009; 14(4): 61–4.
6. Иванова М.А., Пиханова Ж.М., Гурина А.В., Бондаренко П.Б. Метаболический синдром и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 2015.
7. Процай Г.А., Загарских Е.Ю. Состояние углеводного и липидного обмена при полиморбидной патологии у молодых мужчин. Материалы медицинского форума «II неделя образования в Елизаветинской больнице» (19–24 ноября 2018 года). СПб.; 2018: 185–7.
8. Ren J., Sowers J.R., Zhang Y. Metabolic stress, autophagy, and cardiovascular aging: from pathophysiology to therapeutics. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2018; 29(10): 699–711. DOI: 10.1016/j.tem.2018.08.001.
9. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. Circulation. 2003; 107: 391–7. DOI: 10.1161/01.cir.0000055014.62083.05.
10. Сагирова Р.И., Вербовой А.Ф. Инсулинорезистентность — основа сахарного диабета 2-го типа. Русский медицинский журнал (РМЖ). 2017; 25(14): 1039–42.
11. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
12. Хорошинина Л.П., Федорец В.Н. Некоторые особенности липидного спектра и риски развития кардиоваскулярных заболеваний у пожилых и старых людей. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(3): 152–8.
2. Bryantseva O.V., Proshaev K.I. Meditsinskie aspekty prezhdevremennogo stareniya: sovremennoe sostoyanie problemy. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta [Medical aspects of premature aging: the current state of the problem]. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2011; 4-1 (99): 23–7. (in Russian).
3. Chernysheva E.N., Panova T.N., Donskaya M.G. Protsessy perekisnogo okisleniya lipidov i prezhdevremennoe starenie pri metabolicheskom sindrome [Processes of lipid peroxidation and premature aging in metabolic syndrome]. Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik. 2013; 1 (136): 181–4. (in Russian).
4. Vojtenko V.P. Opredelenie biologicheskogo vozrasta kak problema matematicheskogo modelirovaniya protsessov stareniya [Definition of biological age as a problem of mathematical modeling of aging processes]. IV Vsesoyuznyj s'ezd gerontologov i geriatrov (Kishinev, 14–17 sent. 1982 g.): tez. dokl. i ref. Kiev: Izd-vo In-ta gerontologii, 1982: 73. (in Russian).
5. Bueverova E.L. Insulinorezistentnost' — klyuchevoe zveno porochnogo kruga metabolicheskogo sindroma [Insulin resistance is a key link in the vicious circle of the metabolic syndrome]. Rossijskie meditsinskie vesti. 2009; 14(4): 61–4. (in Russian).
6. Ivanova M.A., Pikhonova Zh.M., Gurina A.V., Bondarenko P. B. Metabolicheskij sindrom i ego rol' v razvitiі serdechno-sosudistykh zabolevanij [Metabolic syndrome and its role in the development of cardiovascular diseases]. Uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2015. (in Russian).
7. Proshhaj G.A., Zagarskikh E.Yu. Sostoyanie uglevodnogo i lipidnogo obmena pri polimorbidnoj patologii u molodykh muzhchin [State of carbohydrate and lipid metabolism in polymorbid pathology in young men]. Materialy meditsinskogo foruma «II nedelya obrazovaniya v Elizavetinskoj bol'nitsе» (19–24 noyabrya 2018 goda). Sankt-Peterburg; 2018: 185–7. (in Russian).
8. Ren J., Sowers J.R., Zhang Y. Metabolic stress, autophagy, and cardiovascular aging: from pathophysiology to therapeutics. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2018; 29(10): 699–711. DOI: 10.1016/j.tem.2018.08.001.
9. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. Circulation. 2003; 107: 391–7. DOI: 10.1161/01.cir.0000055014.62083.05.
10. Sagirova R.I., Verbovoj A.F. Insulinorezistentnost' — osnova sakharного diabeta 2-go tipa [Insulin resistance is the basis of type 2 diabetes]. Russkij Meditsinskij Zhurnal (RMZH). 2017; 25(14): 1039–42. (in Russian).
11. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2013 (in Russian).
12. Horoshinina L.P., Fedorec V.N. Nekotorye osobennosti lipidnogo spektra i riski razvitiya kardiovaskulyarnykh zabolevanij u pozhiylykh i starykh lyudej [Some features of the lipid spectrum and the risks of cardiovascular diseases in the elderly and old people]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2021; 3(3): 152–8. (in Russian).

REFERENCES

1. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Smirnova T.M. Teoriya, metody i algoritmy diagnostiki stareniya. [Theory, methods and algorithms for diagnosing aging]. Trudy Instituta sistemnogo analiza RAN. 2005; 13: 105–43. (in Russian).

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

© Виктор Николаевич Федорец¹, Елена Юрьевна Загарских²,
Галина Александровна Прошай³, Владимир Станиславович Василенко¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Токсовская межрайонная больница. 188664, Ленинградская область, п. Токсово, ул. Буланова, д. 18

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 18.06.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к печати: 28.09.2022

РЕЗЮМЕ. Введение. Дефекты гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы на всех уровнях приводят к возрастному снижению уровня тестостерона, которое способствует уменьшению секреции инсулина и ухудшению чувствительности к нему, а также снижению вазопротективного эффекта тестостерона и негативному влиянию на липидный обмен. Данные процессы характерны для естественного старения, однако их появление в молодом и среднем возрасте свидетельствует о преждевременном старении. **Материал и методы.** Обследовано 144 мужчины 35–55 лет: основная группа — мужчины с сахарным диабетом 2-го типа, полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, тревожно-депрессивными расстройствами; контрольная — практически здоровые мужчины. Определены уровни тестостерона, тиреотропного гормона, пролактина, лютеинизирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке крови. Свободный тестостерон рассчитан по номограмме. Выраженность андрогенодефицита оценена методом анкетирования. **Результаты.** У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа выявлен первичный лабораторный и клинический андрогенный дефицит, различия в соотношении лютеинизирующего гормона и тестостерона между мужчинами основной и контрольной групп, характерные для раннего начала старения. Установлены корреляционные взаимосвязи тестостерона с показателями углеводного и липидного обмена, субъективными клиническими признаками андрогенодефицита. **Заключение.** Необходим целенаправленный поиск андрогенного дефицита в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистой патологией для назначения лечения при отсутствии противопоказаний к тестостерон-заместительной терапии с позиции борьбы с ранним старением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андрогенный дефицит; старение; сахарный диабет 2-го типа; сердечно-сосудистые заболевания.

THE STATE OF THE HYPOPHYSIS-GONADAL SYSTEM IN YOUNG AND MIDDLE AGE MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Victor N. Fedorets¹, Elena Yu. Zagarskikh², Galina A. Proshchai³, Vladimir S. Vasilenko¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41; 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

³ Toksovskaya interdistrict hospital. 188664, Leningrad Region, Toksovo village, str. Bulanova, 18

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Science, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com.

Received: 18.06.2022

Revised: 03.08.2022

Accepted: 28.09.2022

ABSTRACT. Background. Age-related decrease in testosterone levels is a consequence of defects in the hypothalamic-pituitary-gonadal system at all levels. The consequence of androgen deficiency is a decrease in insulin secretion and impaired sensitivity to it, as well as a decrease in the vasoprotective effect of testosterone and a negative effect on lipid metabolism. These processes are characteristic of natural aging, but their appearance in young and middle age indicates premature aging. **Materials and methods.** 144 men aged 35–55 years were examined: the main group — men with type 2 diabetes mellitus, polymorbid cardiovascular pathology, anxiety and depressive disorders; the control group — practically healthy men. The levels of testosterone, thyroid-stimulating hormone, prolactin, luteinizing hormone, sex hormone-binding globulin in blood serum were determined. Free testosterone is calculated from the nomogram. The severity of androgen deficiency was assessed by the questionnaire method. **Results.** In patients with type 2 diabetes mellitus, primary laboratory and clinical androgen deficiency, differences in the ratio of luteinizing hormone and testosterone between men of the main and control groups, characteristic of the early onset of aging, were revealed. Correlations of testosterone with indicators of carbohydrate and lipid metabolism, subjective clinical signs of androgen deficiency have been established. **Conclusion.** A targeted search for androgen deficiency in the group of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology is needed to prescribe treatment in the absence of contraindications to testosterone replacement therapy from the position of combating early aging.

KEY WORDS: androgen deficiency; aging; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease.

ВВЕДЕНИЕ

С возрастом в связи с формированием возрастзависимых и патологических процессов происходит снижение адаптационного потенциала организма [1–4]. Определение состояния внутренних органов отражает в достаточной мере степень снижения функциональных резервов организма в сравнении с выявлением только внешних признаков старения [5].

Возрастной андрогенный дефицит (ВАД) — постепенное закономерное снижение уровня тестостерона (Т) с возрастом, не сопровождаемое снижением секреции гонадотропинов. По общепринятым критериям для установления диагноза ВАД необходимо выявить у пациента уровень общего Т ниже 12,1 нмоль/л и наличие клинических признаков гипогонадизма, таких как снижение либидо и сексуальной активности; снижение числа утренних и адекватных эрекций [5, 6].

Структурные возрастные изменения в ткани яичек характеризуются атрофией за счет фиброза базальной мембраны канальцев, снижением количества клеток Лейдига, нарушением их реакции на стимулирующее влияние лютеинизирующего гормона (ЛГ) и приводящих к снижению уровня Т. Гипоксия ткани яичек возникает вследствие сосудистых изменений [5, 7, 8].

Происходящие в гипоталамусе и гипофизе атрофические процессы понижают секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ), что нарушает импульсную секрецию ЛГ и фолли-

кулостимулирующего гормона (ФСГ), после чего следуют нарушения суточного ритма секреции Т с установлением стабильно низкого уровня в течение суток [5, 7, 8].

Механизм снижения уровня Т при нормальном ЛГ с возрастом заключается в том, что только более выраженный дефицит андрогенов в сравнении с молодым возрастом обеспечивает стимуляцию ЛГ в связи с инертностью коры головного мозга к поступающим периферическим импульсам [7]. К тому же сопряженное с возрастом ингибирующее действие Т увеличивает уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [5].

Дефицит андрогенов предопределяет прогрессирующее увеличение массы тела, формируя не только ожирение, но и ассоциированные с ним метаболические нарушения: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, сахарный диабет (СД) 2-го типа [9].

Ожирение характеризуется увеличением конверсии андрогенов в эстрогены под действием повышенной активности ароматазы жировой ткани, вследствие этого снижается секреция ГРГ и ЛГ, а затем и уменьшается секреция Т в клетках Лейдига [10].

Доказан вазопротективный эффект Т, поэтому андрогенодефицит рассматривается основным фактором риска возникновения острого инфаркта миокарда у мужчин не только с сахарным диабетом, но и без него [8]. При этом развитие ишемической болезни сердца (ИБС) возможно у мужчин с андрогенодефицитом в молодом возрасте [11].

Состояние дефицита андрогенов характеризуется снижением положительного влияния Т на вазодилатацию и продукцию NO, в связи с чем формируется артериальная гипертензия (АГ) [12, 13]. Кроме того, развитие одновременно АГ и безболевой ишемии миокарда чаще выявляется у мужчин с ВАД [5, 14].

Коморбидность усугубляет андрогенный дефицит, что объясняет выявление более низких уровней Т у мужчин с ИБС и СД 2-го типа в сравнении с пациентами без ИБС [15, 16].

Понимание того, что ВАД возникает вследствие дефектов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы на всех уровнях, объясняет необходимость прицельной диагностики дефицита Т в группах риска, а именно с СД 2-го типа, кардиоваскулярными заболеваниями для последующего проведения тестостерон-заместительной терапии при исключении противопоказаний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить состояние системы гипофиз–гонады мужчин молодого и среднего возраста с СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 144 мужчины старше 35 и моложе 55 лет: 117 из них составили основную группу и имели СД 2-го типа, полиморбидную сердечно-сосудистую патологию (ПССП) (ИБС (стенокардия I–II функционального класса), гипертоническая болезнь II стадии), тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) и 27 практически здоровых мужчин составили группу контроля. Дополнительно мужчин разделили по возрасту: молодой или средний. В основной группе 52 мужчины молодого возраста и 65 среднего, в группе контроля 16 мужчин молодого возраста и 14 среднего. ТДР установлены психотерапевтом.

Всем пациентам проведено лабораторное обследование на иммунохимическом анализаторе Architect I 1000 sr (Abbott Diagnostics, США). Определены уровни Т, ГСПГ, ЛГ, пролактин, тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. По номограмме с использованием уровня общего Т и ГСПГ рассчитали свободный Т [17].

Опросники МИЭФ-5 и Шкала старения мужчины AMS использовались для субъективного определения степени выраженности андрогенодефицита [18, 19].

Для статистического анализа использовался пакет программ Microsoft Excel 14.0, Statistica 10 и SPSS 17.0.1. При сравнении групп применялись непараметрические методы — критерий Краскела–Уоллиса. Критерием статистической значимости считали значение $p < 0,05$. Корреляционный анализ применен для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями (ро-Спирмена и r-Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности гормонального фона и показатели андрогенного статуса у обследованных мужчин с сахарным диабетом 2-го типа представлены в таблице 1.

В соответствии с таблицей 1 у пациентов с СД 2-го типа установлен дефицит андрогенов, вторичные причины снижения уровня Т исключены.

Среди специфических симптомов для андрогенного дефицита у мужчин отмечались: нарушение эректильной функции, снижение либидо и мышечной силы, потливость, депрессия, нарушение сна, нервозность. По результатам анкетирования у обследованных установлена эректильная дисфункция (опросник МИЭФ-5) и выявлены симптомы андрогенодефицита (шкала старения мужчины AMS), степень выраженности от умеренной до выраженной.

В таблицах 2–4 представлены уровни Т общего, ЛГ и их соотношения в указанных группах.

Увеличение соотношения ЛГ и тестостерона в основной группе мужчин как в молодом, так и в среднем возрасте в сравнении с контрольной группой объясняется снижением чувствительности гонад к стимулирующему влиянию ЛГ, характерным для более старшего возраста.

Таблица 1

Сравнительная характеристика мужчин с сахарным диабетом 2-го типа (n = 117) по показателям гормонального фона и андрогенного статуса

Показатель	Описательные статистики данных $Me[x_{min}; x_{max}]$
Тестостерон, нмоль/л	7,2[4,5;9,9]
ГСПГ, нмоль/л	41,9[35,8; 53,7]
Свободный тестостерон, пмоль/л	129,3[84,4; 192,1]
Пролактин, мЕд/л	214,9[169,5; 261,1]
ЛГ, мМЕд/мл	4,9[2,5;7,1]
ТТГ, мЕд/л	1,9[1,1;2,7]
AMS, баллы	45[40;51]
МИЭФ-5, баллы	10[7;14]

Следовательно, можно говорить о преждевременном старении у мужчин с СД 2, ПССП, ТДР. Установлены статистические различия в концентрации общего Т в сыворотке крови между пациентами основной группы в зависимости от возраста: более низкие уровни характерны для мужчин среднего возраста.

Ранее нами были опубликованы результаты исследования состояния углеводного и липидного обмена у мужчин с СД 2-го типа, ПССП, ТДР [20].

В ходе проведенного корреляционного анализа установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи общего Т с уровнями глюкозы, инсулина, холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, ХС липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, гликированного гемоглобина, индексом инсулинорезистентности, индексом массы тела, и положительные — с уровнем ХС липопротеинов высокой плотности. Взаимосвязь между уровнем Т и показателями липидного обмена повышает риск ССЗ у пациентов с дефицитом андрогенов [5].

Клинические симптомы дефицита Т негативно влияют на качество жизни мужчин, часто

приводя к возникновению депрессии. Выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи Т с симптомами андрогенодефицита (AMS) и положительные — с эректильной дисфункцией (МИЭФ-5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начиная с третьего десятилетия жизни отмечается возрастное снижение уровня Т в среднем на 0,1 нмоль/л в год, связанное с прогрессивным снижением передачи сигналов гипоталамо-гипофизарной системы и формированием недостаточности яичек из-за уменьшения количества клеток Лейдига и нарушения их ответа на действие ЛГ [21].

Проведенное нами исследование выявило наличие андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом без вторичных причин снижения уровня Т. Уровни тестостерона в сыворотке крови были ниже такового у мужчин контрольной группы соответствующего возраста, при этом в подгруппе обследованных среднего возраста андрогенодефицит выражен сильнее. Рассчитанное соотношение ЛГ и Т у всех мужчин молодого и среднего

Таблица 2

Сравнение пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 2-го типа и контрольной группы

Показатель	Описательные статистики данных $Me[x_{min}; x_{max}]$		Статистики критерия
	СД 2, ПССП, ТДР, молодой возраст (n=52)	Здоровые, молодой возраст (n=14)	
Тестостерон, нмоль/л	7,45[4,8;9,9]	18,3[15,4;22,3]	$3,1 \cdot 10^{-40}$
ЛГ, мМЕд/мл	4,85[2,7;7,0]	4,4[3,3;5,4]	0,006
ЛГ/тестостерон	0,67[0,34;1,31]	0,23[0,17;0,34]	$3,5 \cdot 10^{-16}$

Таблица 3

Сравнение пациентов среднего возраста с сахарным диабетом 2-го типа и контрольной группы

Показатель	Описательные статистики данных $Me[x_{min}; x_{max}]$		Статистики критерия
	СД 2, ПССП, ТДР, средний возраст (n=65)	Здоровые, средний возраст (n=13)	
Тестостерон, нмоль/л	6,9[4,5;9,0]	17,2[14,2;19,5]	$5,3 \cdot 10^{-43}$
ЛГ, мМЕд/мл	5,5[2,5;7,1]	4,7[3,9;6,1]	0,180
ЛГ/тестостерон	0,78[0,30;1,5]	0,27[0,21;0,43]	$1,1 \cdot 10^{-9}$

Таблица 4

Сравнение пациентов молодого и среднего возраста с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Описательные статистики данных $Me[x_{min}; x_{max}]$		Статистики критерия
	СД 2, ПССП, ТДР, молодой возраст (n=52)	СД 2, ПССП, ТДР, средний возраст (n=65)	
Тестостерон, нмоль/л	7,45[4,8;9,9]	6,9[4,5;9,0]	0,027
ЛГ, мМЕд/мл	4,85[2,7;7,0]	5,5[2,5;7,1]	0,212
ЛГ/тестостерон	0,67[0,34;1,31]	0,78[0,30;1,5]	0,053

возраста с СД 2-го типа выше, чем в контрольной группе, что показывает снижение чувствительности гонад к стимулирующему влиянию гипоталамуса.

Установлена эректильная дисфункция по опроснику МИЭФ-5 и выявлены симптомы дефицита андрогенов по шкале старения мужчины AMS от умеренной степени выраженности до выраженной.

Выявленные корреляционные взаимосвязи Т с показателями углеводного и липидного обмена актуализируют необходимость диагностики ВАД и его своевременного лечения при отсутствии противопоказаний к тестостерон-заместительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Чурилов Л.П., Утехин В.И. Метаболическая логистика стресса, сахарный диабет и труды Бернардо Альберто Усяя. Педиатр. 2015; 6(3): 104–11. DOI: 10.17816/PED63104-111.
4. Плакуев А.Н., Юрьева М.Ю., Юрьев Ю.Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. Экология человека. 2011; (4): 17–25.
5. Шарвадзе Г.Г., Курбатов Д.Г., Поддубская Е.А., Мамедов М.Н. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6(4): 532–8.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Ожирение и метаболизм. 2017; 14(4): 83–92. <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>.
7. Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. Андрология и генитальная хирургия. 2015; 16(1): 95–101. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101.
8. Печерский А.В. Диагностика и лечение частичного возрастного андрогенного дефицита. Учебное пособие. М-во здравоохранения Рос. Федерации, ГБОУ ВПО Северо-Западный гос. мед. ун-т им. И.И. Мечникова, каф. урологии. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2015.
9. Toczylowski K., Hirnle T., Harasiuk D. et al. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern. Journal of translational medicine. 2019; 17(1): 310. DOI: 10.1186/s12967-019-2060-7.
10. Моргунов Л.Ю. Ожирение у мужчин в России: лечение тестостероном. Лечение и профилактика. 2014; 2(10): 92–8.
11. Daka B., Langer R.D., Larsson C.A. et al. Low concentrations of serum testosterone predict acute myocardial infarction in men with type 2 diabetes mellitus. BMC endocrine disorders. 2015; 15: 35. DOI: 10.1186/s12902-015-0034-1.
12. Azad N., Pitale S., Barnes W.E., Friedman N. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(7): 3064–8. DOI: 10.1210/jc.2002-020632.
13. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014; 18(2): 89–103. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048.
14. Курникова А.А., Шукшина Л.М., Шукшин Д.В. Возрастной андрогенный дефицит у больных сахарным диабетом 2 типа, взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Евразийский кардиологический журнал. 2016; (3): 73.
15. Вербовой А.Ф., Ворожцова Е.И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2012; 4 (24): 74–81.
16. Madhu S.V., Aslam M., Aiman A.J. et al. Prevalence of hypogonadism in male Type 2 diabetes mellitus patients with and without coronary artery disease. Indian J Endocrinol Metab. 2017; 21(1): 31–7. DOI: 10.4103/2230-8210.195999.
17. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Обследование мужчины. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Практ. медицина; 2016.
18. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1999; 11: 319–26.
19. Heinemann L.A.J., Zimmermann T., Vermeulen A. et al. A new 'aging males' symptoms' rating scale. Aging Male. 1999; 2: 105–14.
20. Прошай Г.А., Загарских Е.Ю., Парцерняк С.А., Парцерняк А.С. Преимущество включения андрогензаместительной терапии и аудиовизуальной коррекции в профилактике преждевременного старения. Успехи геронтологии. 2020; 33(2): 385–90. DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.024.
21. Schiffer L., Kempegowda P., Arlt W., O'Reilly M.W. Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. Eur J Endocrinol. 2017; 177(3): R125–43. DOI: 10.1530/EJE-17-0124.

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. Endokrinologiya: Rossijskie klinicheskie rekomendacii [Endocrinology: Russian Clinical Guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2016. (in Russian).
2. Baranovskij A.Yu., Vorohobina N.V., Belonogov L.I. i dr. Ozhirenie (klinicheskie ocherki) [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ., 2007. (in Russian).
3. Churilov L.P., Utekhin V.I. Metabolicheskaya logistika stressa, saharnyj diabet i trudy Bernardo Al'berto Usaya [Metabolic logistics of stress, diabetes mellitus and the works of Bernardo Alberto Usai]. Pediatr. 2015; 6(3): 104–111. DOI: 10.17816/PED63104-111. (in Russian).
4. Plakuev A.N., Yur'eva M.Yu., Yur'ev Yu.Yu. Sovremennye kontseptsii stareniya i otsenka biologicheskogo vozrasta cheloveka. [Modern concepts of aging and assessment of human biological age]. Ehkologiya cheloveka. 2011; (4): 17–25. (in Russian).
5. Sharvadze G.G., Kurbatov D.G., Poddubskaya E.A., Mamedov M.N. Androgen-defitsitnoe sostoyanie i serdechno-sosudistye zabolevaniya: aktual'nye voprosy komorbidnosti v klinicheskoy praktike [Androgen deficiency and cardiovascular diseases: topical issues of comorbidity in clinical practice]. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2010; 6(4): 532–8. (in Russian).
6. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. i dr. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu defitsita testostetona (gipogonadizma) u muzhchin s sakharnym diabetom. [Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men with diabetes]. Ozhirenie i metabolism. 2017; 14(4): 83–92. <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>. (in Russian).
7. Pashkova E.Yu., Rozhdestvenskaya O.A. Vozrastnoj androgennyj defitsit u muzhchin: ehtiologiya, klinika, diagnostika, lechenie [Age-related androgen deficiency in men: etiology, clinic, diagnosis, treatment]. Andrologiya i genital'naya khirurgiya. 2015; 16(1): 95–101. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101. (in Russian).
8. Pecherskij A.V. Diagnostika i lechenie chastichnogo vozrastnogo androgennogo defitsita: uchebnoe posobie [Diagnosis and treatment of partial age-related androgen deficiency: a textbook]. M-vo zdravookhraneniya Ros. Federatsii, GBOU VPO Severo-Zapadnyj gos. med. un-t im. I.I. Mechnikova, Kaf. urologii. Sankt-Peterburg: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova. 2015. (in Russian).
9. Toczyłowski K., Hirnle T., Harasiuk D. et al. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern. Journal of translational medicine. 2019; 17(1): 310. DOI: 10.1186/s12967-019-2060-7.
10. Morgunov L.Yu. Ozhirenie u muzhchin v Rossii: lechenie testostetonom [Obesity in men in Russia: testosterone treatment]. Lechenie i profilaktika. 2014; 2(10): 92–8. (in Russian).
11. Daka B., Langer R.D., Larsson C.A. et al. Low concentrations of serum testosterone predict acute myocardial infarction in men with type 2 diabetes mellitus. BMC endocrine disorders. 2015; 15: 35. DOI: 10.1186/s12902-015-0034-1.
12. Azad N., Pitale S., Barnes W.E., Friedman N. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(7): 3064–8. DOI: 10.1210/jc.2002-020632.
13. dos Santos R.L., da Silva F.B., Ribeiro R.F. Jr., Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014; 18(2): 89–103. DOI: 10.1515/hmbci-2013-0048.
14. Kurnikova A.A., Shukshina L.M., Shukshin D.V. Vozrastnoj androgennyj defitsit u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa, vzaimosvyaz' s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Age-related androgen deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus, relationship with cardiovascular diseases]. Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016; (3): 73. (in Russian).
15. Verbovoj A.F., Vorozhtsova E.I. Vozrastnoj androgennyj defitsit u muzhchin s sakharnym diabetom 2 tipa i ishemicheskoy bolezniyu serdtsa [Age-related androgen deficiency in men with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease]. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Meditsinskie nauki. 2012; 4 (24): 74–81. (in Russian).
16. Madhu S.V., Aslam M., Aiman A.J. et al. Prevalence of hypogonadism in male Type 2 diabetes mellitus patients with and without coronary artery disease. Indian J Endocrinol Metab. 2017; 21(1): 31–7. DOI: 10.4103/2230-8210.195999.
17. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Obsledovanie muzhchiny. 2-e izd., dop. i pererab. [Examination of a man]. Moskva: Prakt. meditsina Publ; 2016. (in Russian).
18. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1999; 11: 319–26.
19. Heinemann L.A.J., Zimmermann T., Vermeulen A. et al. A new 'aging males' symptoms' rating scale. Aging Male. 1999; 2: 105–14.
20. Proshhaj G.A., Zagarskikh E.Yu., Partsernyak S.A., Partsernyak A.S. Preimushhestvo vklucheniya androgenezamestitel'noj terapii i audiovizual'noj korektsii v profilaktike prezhdvremennogo stareniya [Advantage of including androgen replacement therapy and audiovisual correction in the prevention of premature aging]. Uspekhi gerontologii. 2020; 33(2): 385–90. DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.024. (in Russian).
21. Schiffer L., Kempegowda P., Arlt W., O'Reilly M.W. Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. Eur J Endocrinol. 2017; 177(3): R125–43. DOI: 10.1530/EJE-17-0124.

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

© Ольга Васильевна Лагно

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Ольга Васильевна Лагно — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: olga1526@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9046-2481>

Поступила: 14.07.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к печати: 28.09.2022

РЕЗЮМЕ. Аутоиммунный тиреоидит, или тиреоидит Хашимото, как чаще обозначают заболевание в иностранной литературе, представляет собой органоспецифическое аутоиммунное заболевание щитовидной железы, при котором генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и изменения метаболизма в организме являются возможными триггерами заболевания. Многие исследования показали, что изменения кишечной микробиоты являются важным фактором в развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Изменения в ее составе, к примеру, были описаны у пациентов с аутоиммунными заболеваниями кишечника, сахарным диабетом 1-го типа, системным склерозом и системной красной волчанкой. В связи с тем, что аутоиммунный тиреоидит является наиболее частым аутоиммунным заболеванием во всем мире и самым частым аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, интерес вызывает то, насколько гомеостаз щитовидной железы может быть чувствителен к изменениям микробиоты кишечника. Около двух третей комменсального микробного сообщества человека, а именно кишечной микробиоты, находится в желудочно-кишечном тракте. Все больше данных подтверждают гипотезу о том, что микробиота кишечника выполняет метаболические функции в переваривании и всасывании питательных веществ, детоксикации и синтезе витаминов в организме хозяина. Изучаются механизмы влияния кишечной микробиоты на развитие лимфоидной системы с учетом того факта, что большой пласт лимфоидных клеток находится на уровне кишечника. Уже опубликованы данные о том, что на генез и прогрессирование аутоиммунных заболеваний щитовидной железы может оказывать значительное влияние изменение микробиоты кишечника. В этом кратком обзоре изложены основные особенности, характеризующие взаимное влияние между микробиотой кишечника и щитовидной железой у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, возможные механизмы, приводящие к развитию данной патологии, а также состояние микробиоты кишечника при гипотиреозе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный тиреоидит; кишечная микробиота; воспалительные цитокины; дисбиоз кишечника; аутоиммунные заболевания щитовидной железы; гипотиреоз.

HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND GUT MICROBIOTA

© Olga V. Lagno

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Olga V. Lagno — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care.
E-mail: olga1526@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9046-2481>

Received: 14.07.2022

Revised: 03.08.2022

Accepted: 28.09.2022

ABSTRACT. Autoimmune thyroiditis, or Hashimoto's thyroiditis, as the disease is more commonly referred to in foreign literature, is an organ-specific autoimmune thyroid disease in which both genetic predisposition, environmental factors, and metabolic changes in the body are possible triggers of the disease. Many studies have shown that changes in the gut microbiota are an important factor in the development of inflammatory and autoimmune diseases. Changes in its composition, for example, have been described in patients with autoimmune bowel diseases, type 1 diabetes mellitus, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. Due to the fact that autoimmune thyroiditis is the most frequent autoimmune disease worldwide and the most frequent autoimmune thyroid disease, there is interest in how much thyroid homeostasis can be sensitive to changes in the gut microbiota. About two-thirds of the human commensal microbial community, namely the gut microbiota, resides in the gastrointestinal tract. A growing body of evidence supports the hypothesis that the gut microbiota has metabolic functions in nutrient digestion and absorption, detoxification, and vitamin synthesis in the host body. The mechanisms of influence of the gut microbiota on the development of the lymphoid system are being studied, given the fact that a large layer of lymphoid cells is located at the level of the intestine. Data have already been published that the genesis and progression of autoimmune thyroid diseases can be significantly influenced by changes in the gut microbiota. This summary outlines the main features characterizing the mutual influence between the gut microbiota and thyroid gland in patients with autoimmune thyroiditis, the possible mechanisms leading to the development of a given pathology, and as well as the state of the gut microbiota in hypothyroidism.

KEY WORDS: chronic autoimmune thyroiditis; gut microbiota; inflammatory cytokines; intestinal dysbiosis, Hashimoto's thyroiditis; autoimmune thyroid diseases; hypothyroidism.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание щитовидной железы, для которого типичны циркуляция аутоантител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), постепенное разрушение паренхимы органа за счет лимфоидной инфильтрации. АИТ также является одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний во всем мире и основной причиной гипотиреоза в регионах мира с дефицитом йода [34].

Присутствие зоба больше не является обязательным диагностическим признаком. Считается, если у пациента есть другие аутоиммунные заболевания, целесообразно провести обследование на АИТ. Подтверждают аутоиммунный процесс в щитовидной железе на основании повышения уровня АТ-ТГ и АТ-ТПО, однако у 10–15% пациентов с АИТ эти антитела в крови отсутствуют [8]. Присутствие тиреоидных антител ассоциируется с возрастом и женским полом [26]. Среди детей и подростков распространенность АИТ составляет 0,2–2,2% [10, 19]. Причины развития аутоиммунного процесса остаются дискуссионными. Как и большинство аутоиммунных заболеваний, АИТ может не проявляться длительное время. На развитие данной патологии влияют экзогенные и эндогенные факторы, такие как хронические заболевания верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного

тракта, почек [1, 9]. Провоцирующими агентами рассматриваются курение, стресс, интоксикация, дисбиоз микробиоты кишечника (МК), недостаточное или избыточное питание [12, 15, 24]. Вклад среды в развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) оценивается в 30%. Эта цифра выводится из двух близнецовых исследований, продемонстрировавших влияние генов на уровне 70% [16]. Комбинированный эффект триггеров окружающей среды и генетической предрасположенности приводит к потере толерантности и аутоагрессивному повреждению ЩЖ, затрагивающему как клеточные, так и гуморальные сети иммунной системы [39]. Определение роли хронического воспаления со стороны желудочно-кишечного тракта в качестве триггера аутоиммунного процесса проводилось уже в начале 2000-х годов [3, 11]. Влияние патологии желудочно-кишечного тракта на развитие аллергических заболеваний, иммунную патологию и патологию обмена веществ, тиреоидную патологию, начиная с детского возраста, представляет интерес не только для научных сообществ, но и для практикующих врачей [2, 4, 13, 14, 33]. В медицинской литературе последних лет активно обсуждается влияние кишечных бактерий, а также активных метаболитов МК на синтез гормонов желудочно-кишечного тракта через рецепторные механизмы, гены, ферменты, в связи с чем МК рассматривается как «новый орган», оказывающий непосредственное участие на деятельность организма [5].

Следует отметить, что в последние годы в статьях акцентируется внимание на возможном влиянии микроорганизмов на развитие АИТ и других аутоиммунных заболеваний ЩЖ [7, 8].

Далее рассмотрим ряд доказательств влияния МК на ЩЖ и развитие ее патологии, в частности АИТ.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ПЕРВОИСТОЧНИКОВ

Для поиска источников использовались англоязычный интернет-ресурс PubMed и русскоязычная база данных ELIBRARY. Этапы и ключевые слова поиска: 1-й этап — gut microbiota and chronic autoimmune thyroiditis, gut microbiota and intestinal dysbiosis, gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis, functions of gut microbiota, gut microbiota and inflammatory cytokines; intestinal dysbiosis and autoimmune thyroid diseases; аутоиммунный тиреоидит, микробиота кишечника, воспалительные цитокины, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, гипотиреоз; 2-й этап — аутоиммунный тиреоидит и дисбиоз кишечника, микробиота кишечника и гипотиреоз, hypothyroidism and intestinal dysbiosis, hypothyroidism and gut microbiota.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ МЕЖДУ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ И МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

С точки зрения эмбриологии ЩЖ и кишечника имеют общее эмбриологическое происхождение, что объясняет некоторое морфологическое и функциональное сходство между клетками кишечника и фолликулярными клетками ЩЖ [30]. Предполагается, что МК влияет на ЩЖ за счет механизмов, связанных с микроорганизмами. Возможно, дисбиоз приводит к повреждению барьера желудочно-кишечного тракта и повышению проницаемости кишечника, что позволяет антигенам проникать в кровоток и активировать иммунную систему [32].

Тиреоидные антитела в кровотоке могут реагировать с бактериальным антигеном и усиливать активацию инфламماسом в ЩЖ, которые запускают тем самым воспалительный сигнальный каскад, приводящий к пироптозу тиреоцитов [38]. Обнаружено, что экспрессия инфламماسом увеличивается при АИТ, что может регулироваться МК и ее метаболизмом [18, 22].

Возможной гипотезой роли МК в развитии АИТ является молекулярная мимикрия. Антигенные свойства белков некоторых кишечных бактерий могут связывать АТ-ТПО и АТ-ТГ, которые, как было сказано выше, являются ос-

новными клиническими диагностическими параметрами АИТ [27]. Недавно было доказано, что в регуляции иммунной системы участвуют короткоцепочечные жирные кислоты, метаболиты комменсальных бактерий, ферментирующих пищевые волокна [35, 40]. Например, бутират, SCFAs, связан со снижением уровней TNF α , IL-6 и подавлением активации воспалительной реакции NLRP3 через GPR109A [32].

Благодаря разработке метода секвенирования гена 16S рибосомной РНК (16SrRNA) было высказано предположение, что МК, которая включает триллионы микроорганизмов, участвует в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, таких как диабет 1-го типа, системная красная волчанка, нефрит, ревматоидный артрит, глютеновая болезнь и аутоиммунные заболевания ЩЖ [23, 29, 42].

Таким образом, ось щитовидная железа — кишка оказывает благотворное или вредное влияние на функцию ЩЖ [28]. Чилийские исследователи продемонстрировали в своей работе различные сценарии динамического взаимодействия между клетками ЩЖ, иммунной системой и МК с помощью гипотетико-дедуктивной схемы математического моделирования. Результаты их исследования подчеркивают, что Т-хелперные лимфоциты Th1, Th17, которые способны повышать активность иммунных клеток, а также напрямую активировать эффекторные клетки и опосредованно запускать процессы апоптоза и воспаления здоровых тиреоцитов, а также бактериальный баланс активности МК, являются важными факторами развития АИТ [36].

НЕКОТОРЫЕ КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ АИТ

Представляет интерес работа, в которой исследователи оценили изменения в МК у пациентов с АИТ и сопоставили эти данные с диетическими привычками, клиническими данными и системными концентрациями цитокинов и зонулина. Наблюдали значительное увеличение видов *Bacteroides* и уменьшение количества бифидобактерий в образцах кала пациентов с АИТ. Авторы отмечают, что модуляция МК с помощью диеты напрямую влияет на воспалительный профиль из-за образующихся метаболитов МК и их прямого или косвенного действия на иммунные клетки в слизистой оболочке кишечника. В исследуемой группе пациентов с АИТ не было выявлено различий в системных цитокинах, но было обнаружено

повышение концентрации зонулина, что связано с воспалительным процессом в кишечнике у пациентов с АИТ [17].

По результатам недавних исследований, провоцировать развитие АИТ может состояние микрофлоры, а именно избыточный рост *Eubacterium lentum* [6].

Заслуживает внимания сравнительный анализ МК у пациентов с АИТ и у здоровых людей. Подробный U-критерий Манна–Уитни МК показал, что уровни численности родов *Blautia*, *Roseburia*, *Ruminococcus torques* group, *Romboutsia*, *Dorea*, *Fusicatenibacter* и *Eubacterium hallii* group были повышены у пациентов с АИТ, тогда как уровни численности *Fecalibacterium*, родов *Bacteroides*, *Prevotella_9* и *Lachnospiraceae incertae sedis* были снижены. Авторы данной работы отмечают, что изменение МК коррелирует с клиническими параметрами, что позволяет предположить, что данные о составе микробиома можно использовать для диагностики заболевания [43].

По данным результатов метаанализа работ, исследующих состояние МК при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, индекс богатства видового сообщества микроорганизмов (Chao1) был значительно повышен в образцах кала, взятых у пациентов с АИТ, что может быть связано с избыточным бактериальным ростом в кишечном тракте, при этом значительно увеличена относительная численность патогенных бактерий и снижена доля полезных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а увеличение количества видов *B. Fragilis* может объяснять активацию IL-18, IL-1 β и каспазы-1, способствуя воспалительной реакции [21]. Показана положительная корреляция ($p=0,018$) между *Bacteroidetes* и АТ-ТПО у пациентов с АИТ [20]. *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* можно использовать в качестве пробиотиков, что показало положительный эффект при модуляции иммунного ответа и не оказало неблагоприятного воздействия на экспериментальную модель АИТ на мышах [44].

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С АИТ И ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Однако состав МК у пациентов с АИТ с различным статусом функции ЩЖ изучен меньше.

Рассмотрим исследование состава МК у пациентов с АИТ с эутиреоидной функцией ЩЖ и гипотиреозом, где проведено перекрестное исследование, включающее 45 пациентов с АИТ с эутиреозом, 18 пациентов

с АИТ и гипотиреозом и 34 здоровых человека из контрольной группы. По сравнению с контролем бактериальное богатство и разнообразие были значительно ниже у пациентов с АИТ, особенно при гипотиреозе. Более того, *Lachnospiraceae incertae sedis*, *Lactonifactor*, *Alistipes* и *Subdoligranulum* были более обогащены у пациентов с АИТ и эутиреозом, тогда как *Phascolarctobacterium* были более многочисленны у пациентов с гипотиреозом. Дальнейший анализ показал, что уровень *Phascolarctobacterium* отрицательно связан с нормальным метаболизмом [31].

По данным китайских ученых, проводивших сравнительный анализ индексов разнообразия и богатства МК, выявлена ее диверсификация при гипотиреозе у пациентов с АИТ по сравнению с группой здоровых лиц. Статистические данные показали снижение численности *Prevotella_9* и *Dialister* и повышение *Escherichia-Shigella* и *Parasutterella*. Изменение микробной конфигурации кишечника также отслеживалось на уровне видов, что показало повышенное количество *E. coli* при гипотиреозе [25]. Относительно медикаментозной компенсации функции щитовидной железы при гипотиреозе исследование других китайских ученых показало, что расхождения в дозах L-тироксина, необходимых для поддержания стабильности уровня ТТГ у пациентов с субклиническим гипотиреозом, могут быть связаны с различным составом МК этих пациентов. По их мнению, потенциальный механизм может быть связан с изменениями метаболической способности тироксина в кишечнике. Более того, метаболическое сходство йодтиронинов и желчных кислот в кишечнике также дает возможность корреляции между уровнями тироксина и холестерина хозяина [41].

Авторы еще одного исследования из Китая в своей работе доказывают, что четыре кишечные бактерии (*Veillonella*, *Paraprevotella*, *Neisseria* и *Rheinheimera*) могут отличать пациентов с первичным гипотиреозом, не получающих заместительную терапию препаратами левотироксина, от здоровых людей, а способность кишечника пациентов с первичным гипотиреозом продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты была значительно снижена, что привело к повышению уровня липополисахарида в сыворотке крови [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МК представляет собой самый большой интерфейс взаимодействия организма с внешней

средой и отдельных органов и систем, например, желудочно-кишечного тракта и ЩЖ. Обзор литературы по заявленной проблеме свидетельствует о том, что ось щитовидная железа — кишечник, влияющая на обмен веществ, не только существует, но и при нарушении ее нормального функционирования возможно развитие и прогрессирование АИТ.

Многие исследования имеют практическое значение для ранней диагностики дисбиотических нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с АИТ, их коррекции с помощью пре- и пробиотических препаратов, а также возможной реверсии нарушенной иммунной системы пациентов посредством трансплантации фекальной микробиоты.

Данные, касающиеся анализа влияния на МК изменения тиреоидной функции, требуют дальнейшего обсуждения и изучения. Мета-анализа статей по последнему вопросу в иностранной литературе найдено не было.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Богданова Н.М., Хавкин А.И., Пеньков Д.Г., Новикова В.П. Состояние кишечной микробиоты и местного иммунного ответа желудочно-кишечного тракта у часто болеющих детей, находящихся в трудной жизненной ситуации. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(4): 125–35.
3. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Гормональный статус у детей с хроническим гастродуоденитом и коморбидной атопической патологией. В сб.: Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы педиатрической медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения». СПб.; 2018: 93–9.
4. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(3): 4–10.
5. Демидова Д.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм. 2020; 17(3): 299–306.
6. Земскова Е.А., Струков Е.Л., Мельникова И.Ю. и др. Избыточный рост *Eubacterium lentum* в пристеночной кишечной микрофлоре как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012; 4: 73–7.
7. Каданцева Е.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и влияние микроорганизмов на их развитие. В сб.: Материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Современная патология: опыт, проблемы, перспективы. Самара; 2020: 72–7.
8. Княев А.В. Аутоиммунный тиреоидит у детей. Попробуем взглянуть по-иному? Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008; 4 (3): 23–6.
9. Лагно О.В., Кравцова К.А., Артеменко Г.С., Черных И.Е. Йоддефицитные заболевания и аутоиммунный тиреоидит у детей: дискуссионные и нерешенные вопросы в тиреодологии. Профилактическая и клиническая медицина. 2021; 2(79): 100–8.
10. Лисс В.Л., Нагорная И.И., Николаева Л.В. и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. М.: МЕДпресс-информ; 2003.
11. Новикова В.П., Юрьев В.В., Ткаченко Е.П. и др. Хронический гастрит у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 4: 40–3.
12. Сергеева В.В., Шустов С.Б., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. Роль иммуногенетических и пусковых факторов в развитии аутоиммунного тиреоидита у подростков. Медицинская иммунология. 2002; 4 (4-5): 651–4.
13. Соколова Н.В., Солодкина А.А., Лагно О.В. и др. Распространённость аллергопатологии и патологии обмена веществ у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. В кн.: Материалы VIII Ежегодной научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века». СПб.; 2016: 35–7.
14. Чеботарева Т.А. Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей. Медицинский совет. 2021; 11: 156–64.
15. Ajjan R.A., Weetman A.P. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. Horm Metab Res. 2015; 47(10): 702–10.
16. Brix T.H., Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76(4): 457–64.
17. Cayres L.C.F., de Salis L.V.V., Rodrigues G.S.P. et al. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto Thyroiditis. Front Immunol. 2021; 12: 579140.

18. Chen G.Y. Regulation of the gut microbiome by inflammasomes. *Free Radical Biol Med.* 2017; 105: 35–40.
19. Colin M.D., Gilbert H.D. Chronic autoimmune thyroiditis. *New Engl. J. Med.* 2016; 335: 99–107.
20. El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., El-Attar E.A. et al. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(5): e14038.
21. Gong B., Wang C., Meng F. et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: a systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 774362.
22. Guo Q., Wu Y., Hou Y. et al. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis. *Front Immunol.* 2018; 9: 1197.
23. Han H., Li Y., Fang J. et al. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(4): 995.
24. Ihnatowicz P., Drywień M., Wątor P., Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 2020; 27(2): 184–93.
25. Ishaq H.M., Mohammad I.S., Guo H. et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother.* 2017; 95: 865–74.
26. Kaloumenou I., Mastorakos G., Alevizaki M. et al. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2008; 18(7): 747–54.
27. Kiseleva E.P., Mikhailopulo K.I., Sviridov O.V. et al. The role of components of bifidobacterium and lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of Autoimmune Thyroid Diseases. *Benef Microbes.* 2011; 2(2): 139–54.
28. Knezevic J., Starchl C., Tmava Berisha A., Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients.* 2020; 12(6): 1769.
29. Kohling H.L., Plummer S.F., Marchesi J.R. et al. The microbiota and autoimmunity: their role in Thyroid Autoimmune Diseases. *Clin Immunol (Orlando Fla).* 2017; 183: 63–74.
30. Lahner E., Conti L., Ciccone F. et al. Thyro-entero-gastric autoimmunity: Pathophysiology and implications for patient management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(1): 101373.
31. Liu S., An Y., Cao B. et al. The Composition of gut microbiota in patients bearing Hashimoto's Thyroiditis with euthyroidism and hypothyroidism. *Int J Endocrinol.* 2020; 10: 5036959.
32. Pan X., Fang X., Wang F. et al. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms. *Br J Pharmacol.* 2019; 176(23): 4446–61.
33. Radetti G., Longhi S., Baiocchi M. et al. Changes in life-style improve body composition, thyroid function, and structure in obese children. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(3): 281–5.
34. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(6): 101367.
35. Ratajczak W., Ry A., Mizerski A. et al. Immunomodulatory Potential of gut microbiome-derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol.* 2019; 66(1): 1–12.
36. Salazar-Viedma M., Vergaño-Salazar J.G., Pastenes L., D'Afonseca V. Simulation model for Hashimoto Autoimmune Thyroiditis Disease. *Endocrinology.* 2021; 162(12): bqab190.
37. Su X., Zhao Y., Li Y. et al. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. *Clin Sci (Lond).* 2020; 134(12): 1521–35.
38. Tomasello G., Tralongo P., Amoroso F. et al. Dysmicrobism, inflammatory bowel disease and thyroiditis: analysis of the literature. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015; 29(2): 265–72.
39. Virili C., Stramazzo I., Centanni M. Gut microbiome and thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021; 35(3): 101506.
40. Yang W., Yu T., Huang X. et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 4457.
41. Yao Z., Zhao M., Gong Y. et al. Relation of gut microbes and L-Thyroxine through altered thyroxine metabolism in subclinical hypothyroidism subjects. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 495.
42. Zhang X., Zhang D., Jia H. et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* 2015; 21(8): 895–905.
43. Zhao F., Feng J., Li J. et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid.* 2018; 28(2): 175–86.
44. Zhou J.S., Gill H.S. Immunostimulatory probiotic *Lactobacillus Rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium Lactis* HN019 do not induce pathological inflammation in mouse model of experimental autoimmune thyroiditis. *Int J Food Microbiol.* 2005; 103(1): 97–104.

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. Endokrinologiya: Rossijskie klinicheskie rekomendacii [Endocrinology: Russian Clinical Guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2016. (in Russian).
2. Bogdanova N.M., Havkin A.I., Pen'kov D.G., Novikova V.P. Sostoyanie kishhechnoj mikrobioty i mestnogo immunnogo otveta zheludочно-kishhechnogo trakta u chasto boleyushchih detej, nahodyashchihsysya v trudnoj

- zhiznennoy situatsii [The condition of the gut microbiota and the local immune response of the gastrointestinal tract in often ill children in difficult life situations]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2021; 16(4): 125–35. (in Russian).
3. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Gormonal'nyj status u detej s hronicheskim gastroduodenitom i komorbidnoj atopicheskoy patologiej [Hormonal status in children with chronic gastroduodenitis and comorbid atopic pathology]. V sb.: *Materialy 2-j Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Sovremennye problemy podrostkovoy mediciny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskie chteniya"*. Sankt-Peterburg; 2018: 93–9. (in Russian).
 4. Gurova M.M., Novikova V.P., Havkin A.I. Sostoyanie kishechnoj mikrobioty i kliniko-metabolicheskie osobennosti u detej s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem [Gut microbiota status and clinico-metabolic features in overweight and obese children]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018; 7(3): 4–10. (in Russian).
 5. Demidova D.Yu., Lobanova K.G., Ojnotkinova O.Sh. Kishechnaya mikrobiota kak endokrinnyy organ [Gut microbiota as an endocrine organ]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2020; 17(3): 299–306. (in Russian).
 6. Zemskova E.A., Strukov E.L., Mel'nikova I.Yu. i dr. Izbytochnyy rost Eubacteriumlentum v pristenochnoj kishechnoj mikroflоре kak faktor riska razvitiya autoimmunnogo tireoidita u detej [Overgrowth of Eubacteriumlentum in wall intestinal microflora as a risk factor for autoimmune thyroiditis in children]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2012; 4: 73–7. (in Russian).
 7. Kadanceva E.V. Autoimmunnye zaboлевaniya shchitovidnoj zhelezy i vliyaniye mikroorganizmov na ih razvitiye [Autoimmune thyroid diseases and the effect of microorganisms on their development]. V sb.: *Materialy I Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Sovremennaya patologiya: opyt, problemy, perspektivy*. Samara; 2020: 72–7. (in Russian).
 8. Kiyaev A.V. Autoimmunnyj tireoidit u detej. Poprobuem vzglyanut' po-inomu? [Autoimmune thyroiditis in children. Let's try to look differently?]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2008; 4 (3): 23–6. (in Russian).
 9. Lagno O.V., Kravcova K.A., Artemenko G.S., Chernyh I.E. Joddefitsitnyye zaboлевaniya i autoimmunnyj tireoidit u detej: diskutabel'nye i nereshennyye voprosy v tireodologii [Iodine deficiency diseases and autoimmune thyroiditis in children: debatable and unresolved issues in thyroidology]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2021; 2 (79): 100–8. (in Russian).
 10. Liss V.L., Nagornaya I.I., Nikolaeva L.V. i dr. Diagnostika i lecheniye endokrinnyh zabolevaniy u detej i podrostkov [Diagnosis and treatment of endocrine diseases in children and adolescents]. Moskva: MEDpress-inform Publ., 2003. (in Russian).
 11. Novikova V.P., Yur'ev V.V., Tkachenko E.P. i dr. Hronicheskij gastrit u detej s soputstvuyushchimi zabolevaniyami shchitovidnoj zhelezy [Chronic gastritis in children with concomitant thyroid disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; 4: 40–3. (in Russian).
 12. Sergeeva V.V., Shustov S.B., Pavlova I.E., Bubnova L.N. Rol' immunogeneticheskikh i puskovykh faktorov v razvitiye autoimmunnogo tireoidita u podrostkov. [Role of immunogenetic and triggering factors in the development of autoimmune thyroiditis in adolescents]. *Medicinskaya immunologiya*. 2002; 4 (4-5): 651–4. (in Russian).
 13. Sokolova N.V., Solodkina A.A., Lagno O.V. i dr. Rasprostranyonnost' allergopatologii i patologii obmena veshchestv u detej s zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta [Prevalence of allergopathology and metabolic pathology in children with gastrointestinal diseases]. V kn.: *Materialy VIII Ezhegodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Allergicheskie i immunopatologicheskie zaboлевaniya — problema XXI veka"*. Sankt-Peterburg; 2016: 35–7. (in Russian).
 14. Chebotareva T.A. Kishechnaya mikrobiota i immunitet. Vozmozhnosti mul'tishtammovykh probiotikov v korrektsii immunnogo statusa u detej [Gut microbiota and immunity. The possibilities of multistammic probiotics in the correction of immune status in children]. *Medicinskij sovet*. 2021; 11: 156–64. (in Russian).
 15. Ajjan R.A., Weetman A.P. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res*. 2015; 47(10): 702–10.
 16. Brix T.H., Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76(4): 457–64.
 17. Cayres L.C.F., de Salis L.V.V., Rodrigues G.S.P. et al. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol*. 2021; 12: 579140.
 18. Chen G.Y. Regulation of the gut microbiome by inflammasomes. *Free Radical Biol Med*. 2017; 105: 35–40.
 19. Colin M.D., Gilbert H. D. Chronic autoimmune thyroiditis. *New. Engl. J. Med*. 2016; 335: 99–107.
 20. El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., El-Attar E.A. et al. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(5): e14038.
 21. Gong B., Wang C., Meng F. et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: a systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 774362.
 22. Guo Q., Wu Y., Hou Y. et al. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis. *Front Immunol*. 2018; 9: 1197.
 23. Han H., Li Y., Fang J. et al. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(4): 995.

24. Ihnatowicz P., Drywień M., Wątor P., Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med*. 2020; 27(2): 184–93.
25. Ishaq H.M., Mohammad I.S., Guo H. et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother*. 2017; 95: 865–74.
26. Kaloumenou I., Mastorakos G., Alevizaki M. et al. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. *Thyroid*. 2008; 18(7): 747–54.
27. Kiseleva E.P., Mikhailopulo K.I., Sviridov O.V. et al. The role of components of bifidobacterium and lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of Autoimmune Thyroid Diseases. *Benef Microbes*. 2011; 2(2): 139–54.
28. Knezevic J., Starchl C., Tmava Berisha A., Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients*. 2020; 12(6): 1769.
29. Kohling H.L., Plummer S.F., Marchesi J.R. et al. The microbiota and autoimmunity: their role in Thyroid Autoimmune Diseases. *Clin Immunol (Orlando Fla)*. 2017; 183: 63–74.
30. Lahner E., Conti L., Ciccone F. et al. Thyro-entero-gastric autoimmunity: Pathophysiology and implications for patient management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34(1): 101373.
31. Liu S., An Y., Cao B. et al. The Composition of gut microbiota in patients bearing Hashimoto's Thyroiditis with euthyroidism and hypothyroidism. *Int J Endocrinol*. 2020; 10: 5036959.
32. Pan X., Fang X., Wang F. et al. Butyrate ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury by tissue-specific mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2019; 176(23): 4446–61.
33. Radetti G., Longhi S., Baiocchi M. et al. Changes in life-style improve body composition, thyroid function, and structure in obese children. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35(3): 281–5.
34. Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33(6): 101367.
35. Ratajczak W., Ry A., Mizerski A. et al. Immunomodulatory Potential of gut microbiome-derived Short-Chain Fatty Acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol*. 2019; 66(1): 1–12.
36. Salazar-Viedma M., Vergaño-Salazar J.G., Pastenes L., D'Afonseca V. Simulation model for Hashimoto Autoimmune Thyroiditis Disease. *Endocrinology*. 2021; 162(12): bqab190.
37. Su X., Zhao Y., Li Y. et al. Gut dysbiosis is associated with primary hypothyroidism with interaction on gut-thyroid axis. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134(12): 1521–35.
38. Tomasello G., Tralongo P., Amoroso F. et al. Dysmicrobism, inflammatory bowel disease and thyroiditis: analysis of the literature. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015; 29(2): 265–72.
39. Virili C., Stramazzo I., Centanni M. Gut microbiome and thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021; 35(3): 101506.
40. Yang W., Yu T., Huang X. et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 4457.
41. Yao Z., Zhao M., Gong Y. et al. Relation of gut microbes and L-Thyroxine through altered thyroxine metabolism in subclinical hypothyroidism subjects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 495.
42. Zhang X., Zhang D., Jia H. et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015; 21(8): 895–905.
43. Zhao F., Feng J., Li J. et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid*. 2018; 28(2): 175–86.
44. Zhou J. S., Gill H. S. Immunostimulatory probiotic *Lactobacillus Rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium Lactis* HN019 do not induce pathological inflammation in mouse model of experimental autoimmune thyroiditis. *Int J Food Microbiol*. 2005; 103(1): 97–104.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СНА С ИЗМЕНЕНИЯМИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

© Анна Юрьевна Трапезникова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Анна Юрьевна Трапезникова — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4461-4322

Поступила: 19.07.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к печати: 28.09.2022

РЕЗЮМЕ. Известно, что различные факторы образа жизни человека и окружающей среды влияют на сон. За последнее десятилетие выросло число взрослых людей, страдающих хроническим нарушением сна. Доказано, что недостаток сна и нарушение циркадных ритмов связаны с неблагоприятными метаболическими последствиями для здоровья. Зачастую данные нарушения сочетаются с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися дисбиозом. В последние годы было проведено значительное число исследований на животных моделях, показывающих взаимосвязь между микробиотой кишечника и функциями мозга. На их основе ученые наглядно демонстрировали роль кишечной микробиоты в регулировании работы головного мозга, сна и поведения. Число исследований, проведенных с вовлечением добровольцев, в настоящее время ограничено. Бактерии, составляющие микробиоту кишечника, оказывают значительное непосредственное влияние на состояние здоровья человека, синтезируя и секретируя биологически активные вещества, такие как витамины, незаменимые аминокислоты, липиды и др. Они способны также оказывать опосредованное влияние путем модуляции метаболических процессов и иммунной системы. Изменения в микробном разнообразии кишечника происходят при недостатке сна и смещении циркадных ритмов, что способно привести к изменениям в структуре и функциях микроорганизмов, живущих в кишечнике. Это, в свою очередь, может привести к изменению в составе и количестве метаболитов, синтезируемых данными микроорганизмами (таких как короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты), что способствует развитию хронического воспаления, увеличению массы тела и эндокринным изменениям. В данной статье представлен обзор литературы, посвященный вопросам взаимовлияния микробиоты кишечника и процессов, происходящих во время сна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сон; циркадный ритм; микробиота кишечника.

RELATIONSHIP OF SLEEP DISORDERS AND GUT MICROBIOTA

© Anna Yu. Trapeznikova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Anna Yu. Trapeznikova — MD, Assistant of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4461-4322

Received: 19.07.2022

Revised: 03.08.2022

Accepted: 28.09.2022

ABSTRACT. Various human lifestyle and environmental factors are known to influence sleep. Over the past decade, the number of adults suffering from chronic sleep disorders has grown. Lack of sleep and impaired circadian rhythms have been proven to be associated with adverse metabolic health effects. Often, these disorders are combined with diseases of the gastrointestinal tract, accompanied by dysbiosis. In recent years, a significant number of studies have been conducted in animal models showing the relationship between the gut microbiota and brain functions. Based on their scientists, they

clearly demonstrated the role of the intestinal microbiota in regulating brain function, sleep and behavior. The number of studies conducted with the involvement of volunteers is currently limited. The bacteria that make up the gut microbiota have a significant direct impact on human health by synthesizing and secreting biologically active substances such as vitamins, essential amino acids, lipids and others. They are also able to have an indirect effect by modulating metabolic processes and the immune system. Changes in gut microbial diversity occur with lack of sleep and shifting circadian rhythms, which can lead to changes in the structure and function of microorganisms living in the gut. This can lead to a change in the composition and number of metabolites synthesized by these microorganisms (such as short-chain fatty acids and secondary bile acids), which contributes to the development of chronic inflammation, increased body weight and endocrine changes. This article provides a literature review on issues of interfacing gut microbiota and processes occurring during sleep.

KEY WORDS: sleep; circadian rhythm; gut microbiota.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Сон является неотъемлемой частью жизни каждого человека. Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна, взрослым людям требуется от 7 до 9 часов сна в ночное время суток [7]. Нейрофизиологи выделяют два компонента физиологического сна: фаза быстрого сна (REM) и фаза медленного сна (NREM), доля которых составляет примерно 20–25% и 75–80% от общего времени сна соответственно [15]. Поддержание цикла сна–бодрствования осуществляется посредством эндокринной регуляции, гормона мелатонина, максимальная секреция которого приходится на ночное время суток, что способствует засыпанию и поддержанию сна [21]. Однако мелатонин регулирует не только ритм сна–бодрствования, но и ритмы потребления пищи, оказывая влияние на возникновение чувств голода и сытости [18].

Хроническая депривация сна связана с неблагоприятными последствиями для здоровья, включая повышение рисков возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, иммуносупрессии, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, некоторых раковых заболеваний и повышенную смертность от всех перечисленных причин. Длительное нарушение сна может также иметь кумулятивные нейрокогнитивные эффекты (такие как нарушение внимания и снижение времени быстрой реакции) [7]. Бессонница была определена важным предиктором возникновения депрессии, тревоги, злоупотребления алкоголем и психоза, что подчеркивает жизненную важность сна для психологического благополучия человека. Показано, что уменьшение количества рекомендуемого времени ночного сна и частые ночные пробуждения в периоде новорожденности в дальнейшем

приводят к увеличению риска возникновения ожирения [14] и бронхиальной астмы [20].

В настоящее время приблизительно 70 млн человек страдают хроническим нарушением сна [26]. Центром по контролю и профилактике заболеваний (the Center for Disease Control and Prevention) был проведен анализ состояния здоровья и питания граждан США в период с 2005 по 2008 гг., в ходе которого было обнаружено, что более 1/3 (37,1%) взрослых в Соединенных Штатах спят менее 7 часов ночью [7]. Данные по Российской Федерации в литературе отсутствуют.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ СНА С ИЗМЕНЕНИЯМИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

В последнее десятилетие активно изучается связь нарушений сна и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Известно, что нарушение микробиоты кишечника связано с развитием нейropsychических состояний (включая депрессию, деменцию, паркинсонизм и расстройство аутистического спектра), что позволяет предположить влияние кишечной микробиоты на множественные аспекты нейроэндокринологической функции и развития головного мозга [24].

Кишечная микробиота играет важную роль в модуляции риска развития таких хронических заболеваний, как ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [1, 2, 31]. От состава кишечной микробиоты зависит поддержание иммунитета и гомеостаза [30]. Микробиота каждого человека имеет свой уникальный состав и развивается на протяжении всей жизни [23]. Результаты метагеномных исследований показали, что большинство кишечных микробов являются представителями видов *Actinobacteria* (роды

Bifidobacterium и *Colinsella*), *Bacteroidetes* (роды *Bacteroides* и *Prevotella*), *Firmicutes* (роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*), *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.) [11].

Наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов неонатальная кишечная микробиота. Данные литературы свидетельствуют о том, что воздействие антибиотиков на «незрелую» микробиоту новорожденного ребенка приводит к снижению разнообразия состава кишечной микрофлоры, в результате ребенок более подвержен инфекционным и неинфекционным заболеваниям [35]. Дети, получавшие антибиотики в раннем неонатальном периоде, имеют более высокий риск развития атопических заболеваний в течение первого года жизни, а также бронхиальной астмы, воспалительных заболеваний кишечника, ожирения в более позднем возрасте [34].

Микробная колонизация кишечника происходит в течение послеродового периода приблизительно до 3 лет и создает необходимую «почву» для развития взрослого микробиома [12]. Медицинские вмешательства во время родов и непосредственно в послеродовой период (проведение кесарева сечения, прием антибактериальных препаратов матерью ребенка, постнатальная госпитализация и назначение антибиотиков детям) приводят к снижению обилия бифидобактерий и представителей семейства *Bacteroidaceae* и увеличению числа микроорганизмов рода *Clostridium* и энтеробактерий [19]. Микробиом кишечника в раннем возрасте оказывает долгосрочное влияние на формирование иммунной системы и систем метаболизма ребенка [6]. В проведенном исследовании у мышей раннее воздействие антибиотиков имело длительные последствия для формирования иммунитета и процессов обмена веществ, при этом показано, что более раннее воздействие приводило к значительно большему метаболическим изменениям [9].

В норме в кишечной микробиоте преобладают грамположительные *Firmicutes* (F) и грамотрицательные *Bacteroidetes* (B) [31]. Показано, что дисбаланс в соотношении *Firmicutes*/*Bacteroidetes* (F/B) тесно связан с развитием воспаления и снижением иммунной защиты [4]. В 2015 г. группа ученых под руководством I. Moreno-Indias провела сравнительное исследование, описывающее изменения фекальной микробиоты на животных моделях двух групп, первая из которых подвергалась интермиттирующей гипоксии, моделирующей синдром обструктивного апноэ сна (COAC), и

находилась на обычной диете, а вторая подвергалась интермиттирующей гипоксии, но находилась на диете с высоким содержанием жира. У первой группы отмечалось увеличение в соотношении F/B, которое, в свою очередь, было связано с повышением относительной численности продуцирующих лактат бактерий и снижением относительной численности бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [8]. Кроме того, вследствие длительной фрагментации сна изменяется пищевое поведение, что способствует развитию ожирения и метаболических нарушений. Изменение микробиоты кишечника приводит к увеличению проницаемости кишечника, а также развитию системного воспаления и воспаления жировой ткани, что сопровождается формированием резистентности к инсулину [28].

R.P. Smith и соавторы показали, что большая численность бактерий родов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* отрицательно коррелировала с эффективностью сна, в то время как численность бактерий только рода *Bacteroidetes* имела положительную корреляцию с фрагментацией сна [32]. Эти два семейства бактерий ранее были связаны с качеством сна у людей, и в настоящее время появляется все больше доказательств того, что составляющие эти семейства микроорганизмы способны модулировать циркадный ритм [29, 33] и потребление пищи [27], которые, в свою очередь, оказывают влияние на качество ночного сна. С. Benedict и соавторы обнаружили, что частичная депривация сна изменяет соотношение между этими двумя родами [3]. Однако S.L. Zhang и соавторы не смогли найти никаких изменений в соотношении бактерий этих двух родов после депривации сна [40].

В 2019 г. учеными из Китая было показано, что интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна могут вызывать нарушение микробиоты кишечника у человека. Продемонстрированы изменения в кишечной микробиоте в виде снижения уровня бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, и повышения уровня патогенных микроорганизмов. Подобные отклонения способны вызывать изменения в уровнях маркеров кишечных эпителиальных барьеров и повышать кишечную проницаемость, что приводит к локальным и системным воспалительным реакциям и развитию метаболических заболеваний [8].

R.M. Voigt и соавторы обнаружили, что мутации генов, ответственных за циркадные ритмы, вызывают дисбиоз кишечника, и это усугубляется нарушением пищевого поведе-

ния у мышей [38]. Смещение циркадных ритмов, депривация сна и сменный график работы могут изменять экспрессию генов циркадных ритмов и структуру микробного сообщества кишечника [22]. X. Liang и соавторы обнаружили, что два основных компонента кишечной микробиоты, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, проявляли циклические изменения в изобилии от дня к ночи, которые связаны с биологическими часами и полом хозяина [25]. Нарушение сна также приводит к изменению фекальных уровней бактериально модифицированных метаболитов, включая желчные кислоты [5].

Показано, что разнообразие и количество микроорганизмов, составляющих микробиту кишечника, в особенности таких типов, как *Bacteroidetes* и *Clostridia*, колеблются во время светло-темного цикла у мышей. В эксперименте ученые изучали микробиоту кишечника мышей, часть которых подвергалась регулярной смене цикла день/ночь (свет/темнота), а другая часть постоянно находилась в темноте. Мыши, пребывающие в темноте, теряли ритмическую перистальтику кишечника, и у них наблюдалось обилие *Clostridia* [39], в то время как у группы мышей, имевших цикл свет/темнота, изменений не обнаружено.

В одном исследовании, проведенном на мышах, было показано, что депривация сна и связанное с этим снижение уровня мелатонина приводит к дисфункции кишечного барьера [13]. У таких мышей наблюдалось значительное повышение уровня норадреналина и снижение мелатонина в плазме крови. В соответствии со снижением уровня мелатонина ученые наблюдали снижение антиоксидантной способности, снижение регуляции противовоспалительных цитокинов и повышение регуляции провоспалительных цитокинов, что в дальнейшем приводило к повреждению слизистой оболочки толстой кишки. Высокопроизводительное пиросеквенирование 16S рРНК показало, что разнообразие и богатство микробиоты толстой кишки были уменьшены у мышей, лишенных сна, особенно количество пробиотиков, включая *Akkermansia* и *Bacteroides* spp. Пробиотики — это препараты бактерий, их количество не может быть уменьшено в кишечнике. В то же время количество патогенных бактерий рода *Aeromonas* было заметно увеличено. Введение дополнительной добавки мелатонина в дозе 20 и 40 мг/кг в сутки способствовало обратному росту пробиотических штаммов микроорганизмов и снижению числа патогенных бактерий, что привело к отсутствию дисбиоза в кишечнике и репарации поврежденной слизи-

стой оболочки толстой кишки. Ученые пришли к выводу, что дисфункция кишечного барьера может быть результатом снижения уровня мелатонина, а не потерей ночного сна как такового [13].

В настоящее время все больше ученых обращают внимание на появление более высокого риска воспалительных, метаболических и неврологических заболеваний у людей с хроническим дефицитом сна [16, 17]. Депривация ночного сна способствует замедлению активации воспалительного ответа, при этом воспаление выступает в роли ключевого медиатора патогенеза метаболических и нейродегенеративных заболеваний [36]. Недавние исследования показали влияние кишечной микробиоты на модуляцию иммунной системы и неврологической функции путем контроля иммунной активации и функции микроглии на животных моделях. Короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся кишечными микробными метаболитами, вырабатываются в толстой кишке посредством анаэробной бактериальной ферментации и служат для поддержания как иммунной функции кишечника, так и регуляции функции кишечного барьера. В макрофагах короткоцепочечные жирные кислоты ингибируют липополисахарид и стимулируемые цитокинами провоспалительные медиаторы, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкин-6 (IL-6) [37]. Короткоцепочечные жирные кислоты также регулируют созревание и функцию микроглии и имеют потенциальные преимущества для предотвращения нейровоспалительных процессов [10].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о двусторонней тесной связи между нормализацией сна, выработкой мелатонина и разнообразием микробиоты кишечника. Влияние депривации сна на формирование и в последующем функционирование микробиоты кишечника неоспоримо, также как и влияние состава кишечной микрофлоры на качество ночного сна. Более глубокое понимание механизма взаимодействия и взаимовлияния сна и микробиоты кишечника позволит разработать эффективные методы профилактики и коррекции микробиологических нарушений и связанных с ними заболеваний в разные периоды жизни.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. Университетский терапевтический вестник. 2022; 2(1): 6–16.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
- Benedict C., Vogel H., Jonas W. et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab.* 2016; 5(12): 1175–86. DOI: [10.1016/j.molmet.2016.10.003](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003).
- Boulange C.L., Neves A.L., Chilloux J. et al. Impact of the GM on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016; 8(42). DOI: [10.1186/s13073-016-0303-2](https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2).
- Bowers S.J., Vargas F., Gonzalez A. et al. Repeated Sleep Disruption in Mice Leads to Persistent Shifts in the Fecal Microbiome and Metabolome. *PLoS ONE.* 2020; 15: e0229001. DOI: [10.1371/journal.pone.0229001](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229001).
- Bridgman S.L., Kozyrskyj A.L., Scott J.A. et al. Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016; 116: 99–105. DOI: [10.1016/j.anai.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.001).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of short sleep duration on daily activities — United States, 2005–2008. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60: 239.
- Chih-Yuan Ko, Qing-Quan Liu, Huan-Zhang Su et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. *Clin. Sci.* 2019; 133(7): 905–17. DOI: [10.1042/CS20180891](https://doi.org/10.1042/CS20180891).
- Cox L.M., Yamanishi S., Sohn J. et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014; 158(4): 705–21. DOI: [10.1016/j.cell.2014.05.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.052).
- Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16: 461–78. DOI: [10.1038/s41575-019-0157-3](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3).
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308 (5728): 1635–8. DOI: [10.1126/science.1110591](https://doi.org/10.1126/science.1110591).
- Fouhy F., Ross R.P., Fitzgerald G.F. et al. Composition of the early intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2012; 3(3): 203–20. DOI: [10.4161/gmic.20169](https://doi.org/10.4161/gmic.20169).
- Gao T., Wang Z., Dong Y., et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J. Pineal Res.* 2019; 67: e12574. DOI: [10.1111/jpi.12574](https://doi.org/10.1111/jpi.12574).
- Halal C.S.E., Matijasevich A., Howe L.D. et al. Short sleep duration in the first years of life and obesity/overweight at age 4 years: a birth cohort study. *J. Pediatr.* 2016; 168: 99–103. DOI: [10.1016/j.jpeds.2015.09.074](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.074).
- Institute of Medicine (US) committee on sleep medicine and research. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem (2, Sleep Physiology). Washington, DC: National Academies Press (US); 2006.
- Kinnucan J.A., Rubin D.T., Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.).* 2013; 9: 718–27.
- Irwin M.R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19: 702–15. DOI: [10.1038/s41577-019-0190-z](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0190-z).
- Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. Gut-clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* 2011; 2: 139–50.
- Kozyrskyj A.L., Bridgman S.L., Tun H.M. Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood. *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood.* 2017; 79–104. DOI: [10.3920/978-90-8686-839-1](https://doi.org/10.3920/978-90-8686-839-1).
- Kozyrskyj A.L., Kendall G.E., Zubrick S.R. et al. Frequent nocturnal awakening in early life is associated with nonatopic asthma in children. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1288–95.
- Kunz D., Mahlberg R., Müller C. et al. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2004; 89: 128–34.
- Kunze K.N., Hanlon E.C., Prachand V.N., Brady M.J. Peripheral circadian misalignment: contributor to systemic insulin resistance and potential intervention to improve bariatric surgical outcomes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016; 311: 558–63. DOI: [10.1152/ajpregu.00175.2016](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00175.2016).
- Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: description, role and pathophysiologic implications. *Rev. Med. Interne.* 2016; 37 (6): 418–23. DOI: [10.1016/j.revmed.2015.12.012](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.012).
- Li Y., Hao Y., Fan F., Zhang B. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front. Psychiatry.* 2018; 9: 669. DOI: [10.3389/fpsy.2018.00669](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00669).
- Liang X., Bushman F.D., FitzGerald G.A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015; 112: 10479–184. DOI: [10.1073/pnas.1501305112](https://doi.org/10.1073/pnas.1501305112).
- Luyster F.S., Strollo P.J., Zee P.C. et al. Sleep: a health imperative. *Sleep.* 2012; 35: 727–34.
- Moreno-Indias I., Torres M., Montserrat J.M. et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1055–65. DOI: [10.1183/09031936.00184314](https://doi.org/10.1183/09031936.00184314).
- Poroyko V.A., Carreras A., Khalyfa A. et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35405. DOI: [10.1038/srep35405](https://doi.org/10.1038/srep35405).
- Parkar S.G., Kalsbeek A., Cheeseman J.F. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian

- rhythms and metabolic health. *Microorganisms*. 2019; 7(2):41. DOI: 10.3390/microorganisms7020041.
30. Robles-Vera I., Toral M., Romero M. et al. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017; 19: 26. DOI: 10.1007/s11906-017-0723-4.
 31. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med.* 2017; 15: 73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y.
 32. Smith R.P., Easson C., Lyle S.M. et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE*. 2019; 14(10): e0222394. DOI.org/10.1371/journal.
 33. Singh R.K., Chang H.-W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017; 15(1): 73. DOI.org/10.1186/s12967-017-1175-y.
 34. Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am. J. Epidemiol* 2011; 173 (3): 310–8. DOI: 10.1093/aje/kwq400.
 35. Sonnenburg J., Sonnenburg E. *Assembling Our Lifelong Community of Companions. In The good gut: Taking control of your weight, your mood, and your long-term health.* New York: Penguin Publishing Group. 2015; 45–57.
 36. Tobaldini E., Costantino G., Solbiati M. et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74: 321–9. DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.07.004.
 37. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011; 3: 858–76.
 38. Voigt R.M., Forsyth C.B., Green S.J. et al. Circadian rhythm and the gut microbiome. *Int. Rev. Neurobiol.* 2016; 131: 193–205. DOI.org/10.1016/bs.irm.2016.07.002.
 39. Wu G., Tang W., He Y. et al. Light exposure influences the diurnal oscillation of gut microbiota in mice. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 2018; 501: 16–23. DOI.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.095.
 40. Zhang S.L., Bai L., Goel N. et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci.* 2017; 114(8): E1564–71. DOI.org/10.1073/pnas.1620673114.
 - man intelligence]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ., 2006 (in Russian).
 3. Benedict C., Vogel H., Jonas W. et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab.* 2016; 5(12): 1175–86. DOI.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003.
 4. Boulange C.L., Neves A.L., Chilloux, J. et al. Impact of the GM on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016; 8(42). DOI.org/10.1186/s13073-016-0303-2.
 5. Bowers S.J., Vargas F., Gonzalez A. et al. Repeated Sleep Disruption in Mice Leads to Persistent Shifts in the Fecal Microbiome and Metabolome. *PLoS ONE*. 2020; 15: e0229001. DOI.org/10.1371/journal.pone.0229001.
 6. Bridgman S.L., Kozyrskyj A.L., Scott J.A. et al. Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016; 116: 99–105. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.001.
 7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effect of short sleep duration on daily activities — United States, 2005–2008. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60: 239.
 8. Chih-Yuan Ko, Qing-Quan Liu, Huan-Zhang Su et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. *Clin. Sci.* 2019; 133(7): 905–17. DOI: 10.1042/CS20180891.
 9. Cox L.M., Yamanishi S., Sohn J. et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014; 158(4): 705–21. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.052.
 10. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16: 461–78. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3.
 11. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308 (5728): 1635–8. DOI: 10.1126/science.1110591.
 12. Fouhy F., Ross R.P., Fitzgerald G.F. et al. Composition of the early intestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2012; 3(3): 203–20. DOI: 10.4161/gmic.20169.
 13. Gao T., Wang Z., Dong Y. et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J. Pineal Res.* 2019; 67: e12574. DOI.org/10.1111/jpi.12574.
 14. Halal C.S.E., Matijasevich A., Howe L.D. et al. Short sleep duration in the first years of life and obesity/overweight at age 4 years: a birth cohort study. *J. Pediatr.* 2016; 168: 99–103. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.09.074.
 15. Institute of Medicine (US) committee on sleep medicine and research. *Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem (2, Sleep Physiology).* Washington, DC: National Academies Press (US); 2006.
 16. Kinnucan J.A., Rubin D.T., Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between

REFERENCES

1. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskij sindrom: patogeneticheskie paralleli [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2022; 2(1): 6–16 (in Russian).
2. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. Pitanie, mikrobiocenoz i intellekt cheloveka [Nutrition, microbiocenosis and hu-

- sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol. Hepatol. (N.Y.)*. 2013; 9: 718–27.
17. Irwin M.R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*. 2019; 19: 702–15. DOI: 10.1038/s41577-019-0190-z.
 18. Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. Gut-clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*. 2011; 2: 139–50.
 19. Kozyrskyj A.L., Bridgman S.L., Tun H.M. Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood. *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood*. 2017; 79–104. DOI.org/10.3920/978-90-8686-839-1.
 20. Kozyrskyj A.L., Kendall G.E., Zubrick S.R. et al. Frequent nocturnal awakening in early life is associated with nonatopic asthma in children. *Eur. Respir. J*. 2009; 34: 1288–95.
 21. Kunz D., Mahlberg R., Müller C. et al. Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2004; 89: 128–34.
 22. Kunze K.N., Hanlon E.C., Prachand V.N., Brady M.J. Peripheral circadian misalignment: contributor to systemic insulin resistance and potential intervention to improve bariatric surgical outcomes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2016; 311: 558–63. DOI: 10.1152/ajpregu.00175.2016.
 23. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: description, role and pathophysiologic implications. *Rev. Med. Interne*. 2016; 37 (6): 418–23. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
 24. Li Y., Hao Y., Fan F., Zhang B. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front. Psychiatry*. 2018; 9: 669. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00669.
 25. Liang X., Bushman F.D., FitzGerald G.A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2015; 112: 10479–184. DOI: 10.1073/pnas.1501305112.
 26. Luyster F.S., Strollo P.J., Zee P.C. et al. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012; 35: 727–34.
 27. Moreno-Indias I., Torres M., Montserrat J.M. et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur. Respir. J*. 2015; 45: 1055–65. DOI.org/10.1183/09031936.00184314.
 28. Poroyko V.A., Carreras A., Khalyfa A. et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Sci. Rep*. 2016; 6: 35405. DOI: 10.1038/srep35405.
 29. Parkar S.G., Kalsbeek A., Cheeseman J.F. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. *Microorganisms*. 2019; 7(2):41. DOI: 10.3390/microorganisms7020041.
 30. Robles-Vera I., Toral M., Romero M. et al. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr. Hypertens. Rep*. 2017; 19: 26. DOI: 10.1007/s11906-017-0723-4.
 31. Singh R.K., Chang H.W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. Transl. Med*. 2017; 15: 73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y.
 32. Smith R.P., Easson C., Lyle S.M. et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE*. 2019; 14(10): e0222394. DOI.org/10.1371/journal.
 33. Singh R.K., Chang H.-W., Yan D. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017; 15(1): 73. DOI.org/10.1186/s12967-017-1175-y.
 34. Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am. J. Epidemiol* 2011; 173 (3): 310–8. DOI: 10.1093/aje/kwq400.
 35. Sonnenburg J., Sonnenburg E. Assembling Our Lifelong Community of Companions. In *The good gut: Taking control of your weight, your mood, and your long-term health*. New York: Penguin Publishing Group. 2015; 45–57.
 36. Tobaldini E., Costantino G., Solbiati M. et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 74: 321–9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.004.
 37. Vinolo M.A., Rodrigues H.G., Nachbar R.T., Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011; 3: 858–76.
 38. Voigt R.M., Forsyth C.B., Green S.J. et al. Circadian rhythm and the gut microbiome. *Int. Rev. Neurobiol*. 2016; 131: 193–205. DOI.org/10.1016/bs.irm.2016.07.002.
 39. Wu G., Tang W., He Y. et al. Light exposure influences the diurnal oscillation of gut microbiota in mice. *Biochem. Biophys Res. Commun*. 2018; 501: 16–23. DOI.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.095.
 40. Zhang S.L., Bai L., Goel N. et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci*. 2017; 114(8): E1564–71. DOI.org/10.1073/pnas.1620673114.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКА

© Зоя Васильевна Нестеренко¹, Анна Александровна Белова¹,
Юлия Андреевна Моисеевкова², Ольга Михайловна Ащепкова²,
Екатерина Эдуардовна Журавская², Михаил Сергеевич Трухманов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Детская городская больница № 2 Святой Марии Магдалины. 199053, Санкт-Петербург, 2-я линия Васильевского острова, д. 47

Контактная информация: Зоя Васильевна Нестеренко — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: zvnesterenko@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-897X>

Поступила: 20.05.2022

Одобрена: 03.08.2022

Принята к печати: 28.09.2022

РЕЗЮМЕ. Бронхиальная астма остается одним из наиболее распространенных хронических бронхолегочных заболеваний в настоящее время. Бронхиальная астма у подростков представляет особую сложность в диагностике и лечении в связи с психологическими особенностями подросткового периода. Необходима большая работа лечащего врача в содействии с родителями для формирования адекватного отношения подростка к заболеванию, чтобы исключить влияние субъективных факторов на снижение эффективности терапии астмы. В статье приводится клинический случай наблюдения подростка с бронхиальной астмой с неполным пониманием пациентом серьезности болезни, невыполнением назначений врача, несоблюдением необходимых правил, что привело к неэффективности назначаемой терапии, многократному пересмотру плана лечения, увеличению объема терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма; подростки; ингаляционные глюкокортикостероиды; приверженность терапии.

CLINICAL CASE OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA AT A TEENAGER

© Zoia V. Nesterenko¹, Anna A. Belova¹, Yulia A. Moiseenkova², Olga M. Ashchepkova²,
Ekaterina E. Zhuravskaya², Mikhail S. Trukhmanov¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² City Children's Hospital No. 2 of St. Mary Magdalene. 199053, Saint-Petersburg, 2nd line of Vasilyevsky Island, 47

Contact information: Zoya V. Nesterenko — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases. E-mail: zvnesterenko@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-897X>

Received: 20.05.2022

Revised: 03.08.2022

Accepted: 28.09.2022

ABSTRACT. Asthma remains one of the most common chronic bronchopulmonary diseases at present. Asthma in adolescents is particularly difficult to diagnose and treat due to the psychological characteristics of adolescence. A lot of work is needed by the attending physician in cooperation with parents to form an adequate attitude of the adolescent to the disease in order to exclude the influence of subjective factors on the decrease

in the effectiveness of asthma therapy. The article presents a clinical case of observation of a teenager with bronchial asthma with an incomplete understanding of the severity of the disease by the patient, non-compliance with doctor's prescriptions, non-compliance with the necessary rules, which led to the ineffectiveness of the prescribed therapy, multiple revisions of the treatment plan, and an increase in the volume of therapy.

KEY WORDS: bronchial asthma; adolescents; inhaled glucocorticoids; adherence to therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Здоровье подростков — это общественная ценность, т.к. именно подростки формируют ее культурный, интеллектуальный, производственный и репродуктивный потенциал. Состояние здоровья российских подростков существенно хуже, чем у их сверстников в других странах: заболевания опорно-двигательного аппарата (в основном различные виды нарушения осанки), нарушения зрения, болезни органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы; особую обеспокоенность вызывает состояние нервно-психического здоровья подростков, употребление подростками психоактивных веществ [5]. Подавляющее большинство подростков считают себя здоровыми, однако многие из них не доживают до взрослой жизни, умирая от негативного воздействия различных внешних причин или от болезней, которые можно было бы предотвратить или успешно контролировать [5]. Здоровье подростков определяется множеством факторов, в связи с чем медицинская помощь подросткам требует расширения и междисциплинарного подхода [1, 5].

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание бронхолегочной системы, наиболее распространенное в мире в настоящее время. Атопическая бронхиальная астма встречается среди подростков в 88,2% случаев, неаллергическая — в 8,6% случаев [4, 5, 10]. Нельзя не учитывать особенности подросткового возраста при мониторинге больных БА: резкая смена настроения, депрессивные мысли, зависимость от мнения друзей, повышенные требования к себе и комплексы, связанные с наличием заболевания. Помимо этого, ребенок становится подверженным влиянию соблазнов, делающих его взрослым в глазах сверстников — курение, употребление алкоголя. Отрицание у себя болезни становится причиной отказа от лечебных ингаляторов, невыполнения рекомендаций врача и злоупотребления короткодействующими бронхолитиками (препаратами, снимающими симптомы кратковременно) [2, 5, 7]. Чтобы выглядеть в глазах окружающих здоровым, подросток может скрывать симптомы, но постепенно происходит потеря контроля над заболеванием. В таких случаях необходим

активный поиск возможностей формирования приверженности лечению, комплаенса [2, 3, 5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На примере клинического случая показать важную роль некомплаентного отношения подростка, страдающего бронхиальной астмой, в формировании выраженной тяжести заболевания.

ЗАДАЧИ

Анализ клинического случая пациента подросткового возраста, страдающего атопической формой бронхиальной астмы, с оценкой клинических, лабораторно-инструментальных данных, эффективности назначенной терапии при неадекватном отношении самого пациента, его семьи к заболеванию, отсутствию двусторонней связи с клиницистами, приведшего к формированию тяжелого течения астмы.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Больной Г., 16 лет и 3 месяца, страдающий бронхиальной астмой, поступил в аллергологическое отделение Детской городской больницы № 2 Святой Марии Магдалины г. Санкт-Петербурга для проведения коррекции терапии в марте 2022 года.

При поступлении состояние не нарушено, предъявляет жалобы на появление приступов затрудненного дыхания после (даже небольшой) физической нагрузки, постоянную заложенность носа. Отрицает необходимость использования ингаляционных глюкокортикоидов, мониторинга дыхательной функции с помощью пикфлоуметра; соблюдение гипоаллергенного режима и гипоаллергенной диеты в связи с хорошим самочувствием.

Из анамнеза заболевания: до 6 месяцев отмечались транзиторные высыпания на коже щек, использовали в лечении элидел. С 11 месяцев жизни у ребенка отмечались частые острые респираторные заболевания, протекающие с приступообразным кашлем, экспираторной одышкой, купировались ингаляциями беродуала. В 2 года консультирован аллергологом. На

фоне рецидивирующего течения острого обструктивного бронхита выявлен высокий уровень в крови эозинофилов и IgE. Назначена терапия кромонами. Продолжал часто болеть ОРЗ с приступами бронхиальной обструкции. В 2 года 10 месяцев госпитализирован в клинику Педиатрического университета, где установлен диагноз бронхиальной астмы, рекомендованы ингаляции фликсотидом (250 мкг 2 раза в день), а также аллергического ринита (использовали в лечении виброцил). Обострения заболевания продолжались, и с 4 лет пациент переведен на терапию серетидом, сингуляром, однако контроля астмы получено не было. Аллерголог рекомендовал включить в план терапии ингаляции пульмикорта. С 7 лет ребенка перестали беспокоить приступы удушья, но сохранялись приступы затрудненного дыхания после физической нагрузки с использованием беродуала (менее одного флакона в год). В сентябре 2021 года лечился по поводу очередного обострения, после выписки из стационара ингаляционные кортикостероиды не получает, считая себя выздоровевшим. Контроль пикфлоуметрией не проводится, несмотря на наличие пикфлоуметра. Поступил в аллергологическое отделение Детской городской больницы № 2 Святой Марии Магдалины для проведения обследования и коррекции терапии из-за отсутствия контроля бронхиальной астмы.

Анамнез жизни: от первой беременности, первых срочных родов, протекавших благополучно. На естественном вскармливании находился до 11 месяцев. С 11 месяцев стали беспокоить частые ОРЗ с бронхообструкцией. Из детских инфекций перенес ветряную оспу, коклюш. Аллергологический анамнез отягощен: у бабушки бронхиальная астма. Вакцинация проводилась по индивидуальному графику, осложнений не отмечалось. Туберкулезный анамнез не отягощен.

Объективное обследование: при поступлении состояние не нарушено. Носовое дыхание несколько затруднено. Отделяемого из носа нет. Кожные покровы бледные, отмечаются комедоны, папулы, эритемные пятна акне на лице, спине, груди.

При перкуссии легких — коробочный оттенок перкуторного звука. При аускультации — жесткое дыхание, при форсированном дыхании — сухие «свистящие» разнотембровые рассеянные хрипы с обеих сторон. Тоны сердца ясные, ритмичные, в пятой точке и на верхушке сердца выслушивается систолический шум, «мезосистолический» щелчок. Живот мягкий, безболезненный.

Лабораторное исследование установило высокий уровень эозинофилов (7%) и IgE в крови; наличие в риноцитограмме высокого уровня эозинофилов; *инструментальное исследование* — нарушение бронхиальной проходимости при исследовании функции внешнего дыхания; положительная проба с вентолином.

Учитывая жалобы пациента на появление затрудненного дыхания после физической нагрузки, заложенность носа, данные анамнеза: ранние проявления бронхиальной обструкции на фоне ОРЗ после прекращения естественного вскармливания, признаки атопии даже при грудном вскармливании; отягощенный аллергологический анамнез, установление диагноза «бронхиальная астма» в 4 года, неэффективность кромонотерапии, незначительный эффект при использовании ингаляций фликсотидом; некоторое улучшение в состоянии после назначения комбинированных ингаляционных препаратов; изменения в крови (высокий уровень эозинофилов, IgE; высокий уровень эозинофилов в риноцитограмме) — позволяет считаться с наличием у больного атопической формы бронхиальной астмы, Т2-варианта, частично контролируемой; круглогодичного аллергического ринита в стадии неполной ремиссии; акне вульгарис. Рекомендованы ингаляции форадила (12/400) с постоянным контролем участкового педиатра, аллерголога, наблюдение ЛОР-врача, дерматолога, психолога. Соблюдение гипоаллергенного режима, диеты, мониторинг состояния функции внешнего дыхания с использованием пикфлоуметра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует невысокую эффективность назначенной аллергологом терапии, несмотря на строгое следование современным протоколам лечения астмы в связи с отсутствием комплаенса, приверженности рекомендованному лечению. Пациент, как и многие подростки, не считает себя больным при отсутствии приступов удушья, которые с трудом удалось купировать современными терапевтическими средствами. Подросток отказывается использовать ингаляционные глюкокортикостероиды, составляющие базисную терапию, мониторировать дыхательные функции, соблюдать элементарные правила гипоаллергенного режима, диеты, что неблагоприятно сказывается на течении не только астмы, но и проявлений акне, которые психологически тревожат его намного больше. Несмотря на отсутствие приступов удушья, функция легких остается нарушенной, что было подтверждено в данном

клиническом случае объективным обследованием (появление сухих рассеянных хрипов в легких после форсированного дыхания), исследованием функции внешнего дыхания с установлением скрытого бронхоспазма.

Больной не придает должного значения имеющемуся у него заболеванию, не хочет казаться «неполноценным», преуменьшает тяжесть симптомов, иногда вовсе отрицая их наличие, что снижает качество наблюдения, вызывает необходимость многократного пересмотра лечения с увеличением дозы гормональных препаратов с последующим возможным развитием осложнений. Низкая приверженность лечению пациентов с астмой ассоциируется с увеличением числа визитов в отделения неотложной терапии, возрастанием потребности в короткодействующих β_2 -агонистах и риском развития дополнительных осложнений [2, 3, 5].

Не вполне ясна (в данном случае) роль родителей в достижении контроля над бронхиальной астмой у подростка. Имеет значение не только своевременное обращение родителей с ребенком к врачу, приобретение необходимых лекарств, но и контроль за их регулярным и правильным приемом, поддержание доверительных отношений с подростком, с постоянными беседами и различными способами убеждения его в необходимости лечения. Оценки и рекомендации врачей и родителей могут сыграть важную роль в разработке плана лечения астмы, предназначенного для помощи в лечении астмы у подростков. В план лечения следует включить двустороннюю коммуникацию между семьями и клиницистами по уходу за больными астмой, а также компоненты с участием семей и клиницистов, поддерживающие самоконтроль подростков [2, 9, 11].

Несмотря на достигнутые успехи в лекарственной терапии больных астмой, уровень контроля течения заболевания нельзя считать удовлетворительным, он остается довольно низким, недостаточно внимания уделяется методам коррекции вегетативных и психоэмоциональных нарушений у больных [1, 3, 5, 10]. Однако бронхиальную астму у подростков можно успешно контролировать современными фармакологическими средствами при условии адекватного восприятия болезни пациентом, здорового и активного образа жизни, регулярного наблюдения у специалиста [6]. Целесообразно издание специальных приложений в лечении астмы, позволяющих подросткам участвовать в формировании самонаблюдения, самооценки и самореакции, что является ключевыми конструкциями в саморегуляции, когда идет собственная оценка

отношения к своему заболеванию, что заметно повышает эффективность лечения [8, 11, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничкова И.В., Архипов В.В., Гембицкая Т.Е. и др. Подростковая медицина. Руководство для врачей. СПб.: Специальная литература; 1999.
2. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. Лечащий врач. 2015; 6(15): 38–50.
3. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч. и др. Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола. Пульмонология. 2008; 2: 15–9.
4. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Иммунология и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
5. Куликов А.М., Медведев В.П. Подростковая медицина: проблемы, перспективы. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2009; 2: 83–93.
6. Курбачева О.М., Исакова И.И., Павлова К.С. Бронхиальная астма у подростков. Трудности пубертатного периода. Фарматека. 2017; 1(134).
7. Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. ЕААСИ-2018. Педиатр. 2019; 10(4): 103–10. DOI: 10.17816/PED104103-110.
8. Carpenter D.M., Geryk L.L., Sage A. et al. Exploring the theoretical pathways through which asthma app features can promote adolescent self-management. Transl Behav Med. 2016; 6(4): 509–18. DOI: 10.1007/s13142-016-0402-z.
9. Geryk L.L., Roberts C.A., Sage A.J. et al. Parent and Clinician Preferences for an Asthma App to Promote Adolescent Self-Management: A Formative Study. JMIR Res Protoc. 2016; 5(4): e229. DOI: 10.2196/resprot.5932.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <https://ginasthma.org/> (Accessed on March 16, 2022).
11. Mammen J., Rhee H. Adolescent Asthma Self-Management: A Concept Analysis and Operational Definition. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2012; 25(4): 180–9.
12. Pai A., Ostendorf H. Treatment adherence in adolescents and young adults affected by chronic illness during the health care transition from pediatric to adult health care: a literature review. J Child Health Care. 2011; 40(1): 16–33. DOI: 10.1080/02739615.2011.537934.

REFERENCES

1. Anichkova I.V., Arhipov V.V., Gembickaya T.E. i dr. Po-drostkovaya medicina [Adolescent Medicine]. Rukovodstvo dlya vrachej. Sankt-Peterburg: Special'naya Literatura Publ., 1999. (in Russian).

2. Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. i dr. Klinicheskie fenotipy bronhial'noj astmy u podrostkov: trudnosti diagnostiki i terapii [Clinical phenotypes of bronchial asthma in adolescents: difficulties in diagnosis and therapy]. *Lechashhij vrach*. 2015; 6(15): 38–50. (in Russian).
3. Gorjachkina L.A., Nenasheva N.M., Totikova M.Ch. i dr. Osobennosti bronhial'noj astmy u podrostkov muzhskogo pola [Features of bronchial asthma in male adolescents]. *Pul'monologija*. 2008; 2: 15–9. (in Russian).
4. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detej [Immunity and atopy. Features in children]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 233–40/ (in Russian).
5. Kulikov A.M., Medvedev V.P. Podrostkovaja medicina: problemy, perspektivy [Adolescent medicine: problems, prospects]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2009; 2: 83–93. (in Russian).
6. Kurbacheva O.M., Isakova I.I., Pavlova K.S. Bronhial'naja astma u podrostkov. Trudnosti pubertatnogo perioda. [Bronchial asthma in adolescents. Difficulties of puberty]. *Farmateka*. 2017; 1(134). (in Russian).
7. Nesterenko Z.V., Bulatova E.M., Lagno O.V. Formirovanie novoj konceptual'noj platformy v astmologii. EAACI-2018 [Formation of a new conceptual platform in asthrology. EAACI-2018]. *Pediatr*. 2019; 10(4): 103–10. DOI: 10.17816/PED104103-110 (in Russian).
8. Carpenter D.M., Geryk L.L., Sage A. et al. Exploring the theoretical pathways through which asthma app features can promote adolescent self-management. *Transl Behav Med*. 2016; 6(4): 509–18. DOI: 10.1007/s13142-016-0402-z.
9. Geryk L.L., Roberts C.A., Sage A.J. et al. Parent and Clinician Preferences for an Asthma App to Promote Adolescent Self-Management: A Formative Study. *JMIR Res Protoc*. 2016; 5(4): e229. DOI: 10.2196/resprot.5932.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <https://ginasthma.org/> (Accessed on March 16, 2022).
11. Mammen J., Rhee H. Adolescent Asthma Self-Management: A Concept Analysis and Operational Definition. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2012; 25(4): 180–9.
12. Pai A., Ostendorf H. Treatment adherence in adolescents and young adults affected by chronic illness during the health care transition from pediatric to adult health care: a literature review. *J Child Health Care*. 2011; 40(1): 16–33. DOI: 10.1080/02739615.2011.537934.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

*Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16*

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) свидетельство ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства

массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес annashapovalova@yandex.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить annashapovalova@yandex.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакция передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настояще-

му Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях.
3. Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Medicine: theory and practice / Медицина: теория и практика» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его ин-

формации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Темкин Я. С., Лихачев А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.transliter.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим на сайт, вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka)

Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах

должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в две — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: annashapovalova@yandex.ru.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурального скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинко-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинко-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдается документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmfprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

