

ISSN 2713-1912
EISSN 2713-1920

UNIVERSITY
THERAPEUTIC
JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
T4, №3, 2022

2022
VOLUME 4
N 3

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2022, Volume 4, N 3

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Д.м.н., профессор Юрий Павлович Успенский

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент Ю.А. Фоминых (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов (СПб)**

Д.м.н., профессор **Д.Ю. Бутко (СПб)**

Д.м.н. **И.В. Вологдина (СПб)**

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин (СПб)**

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов (СПб)**

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева (СПб)**

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова (Курск)**

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный (СПб)**

Д.м.н., доцент **М.С. Григорович (Киров)**

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова (СПб)**

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко (СПб)**

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко (СПб)**

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская (Москва)**

**Рецензируемый
научно-практический журнал
University therapeutic journal
(Университетский
терапевтический вестник)**

**Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге**

**ISSN 2713-1912
eISSN 2713-1920**

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 ВИНТИ

Учредители:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

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 № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

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

Издатели:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

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

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Yu.A. Fominikh, MD, PhD (St. Petersburg)

A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)

M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia

S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

D.Yu. Butko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)

D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.A. Gorbacheva, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)

S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)

M.S. Grigorovich, MD, PhD (Kirov)

M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)

S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)

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

Статьи просить направлять по адресу: tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 8,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России. Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 84. Дата выхода 27.06.2022.

**Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.**

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

Д.м.н., профессор А.М. Королюк (СПб)
Д.м.н., профессор Н.Ю. Коханенко (СПб)
Д.м.н., профессор А.Н. Куликов (СПб)
Д.б.н., профессор А.В. Лысенко
(Ростов-на-Дону)
Д.м.н., профессор В.Н. Марченко (СПб)
Д.м.н., профессор С.Н. Мехтиев (СПб)
Д.м.н., профессор В.Н. Минеев (СПб)
Д.м.н., профессор И.Б. Михайлов (СПб)
Д.м.н., профессор В.С. Мякотных (Екатеринбург)
Д.м.н., профессор В.П. Новикова (СПб)
Д.м.н., профессор А.Г. Обрезан (СПб)
Д.м.н., доцент Я.А. Орлова (Москва)
Д.м.н., профессор М.А. Осадчук (Москва)
Д.м.н., профессор М.Ф. Оsipенко (Новосибирск)
Д.м.н., доцент О.А. Осипова (Белгород)
Д.м.н., проф. В.Д. Пасечников (Ставрополь)
Д.м.н., профессор С.В. Петров (СПб)
Д.м.н., профессор А.О. Поздняк (Казань)
Д.м.н., профессор М.О. Ревнова (СПб)
Д.м.н., профессор Р.Г. Сайфутдинов (Казань)
Д.м.н., доцент А.А. Самсонов (Москва)
Д.м.н., профессор Н.Н. Смирнова (СПб)
Д.м.н., профессор Л.Н. Сорокина (СПб)
Д.м.н., профессор Р.И. Стрюк (Москва)
Д.м.н., профессор Г.А. Суслова (СПб)
Д.м.н., профессор А.В. Ткачев (Ростов-на-Дону)
Д.м.н., профессор В.И. Трофимов (СПб)
Д.м.н., профессор В.В. Тыренко (СПб)
Д.м.н., доцент В.Н. Федорец (СПб)
Д.м.н. И.Е. Хорошилов (СПб)
Д.м.н., профессор Л.П. Хорошинина (СПб)
Д.м.н., профессор Н.Л. Шапорова (СПб)
Д.м.н., доцент М.А. Шевяков (СПб)
Д.м.н. К.А. Шемеровский (СПб)
Д.м.н., профессор А.Н. Шишkin (СПб)
Д.м.н., профессор Ю.В. Шубик (СПб)
Д.м.н., доцент О.Б. Щукина (СПб)
Д.м.н., профессор А.С. Эйberman (Саратов)
Д.м.н., профессор Р.Р. Бектаева (Казахстан)
Д.м.н., профессор С.И. Пиманов (Белоруссия)
PhD M. Arumugam (Дания)
PhD M. Baldassare (Италия)
Prof., MD, PhD M. Leja (Латвия)
Prof., MD Y. Niv (Израиль)
Prof., MD, PhD A. Lawson (Швеция)
К.м.н., доцент Н.В. Барышникова (СПб)
К.м.н. А.В. Вовк (СПб)
К.м.н. А.С. Галенко (СПб)
К.м.н. Д.В. Захаров (СПб)
К.м.н. Д.Д. Зотов (СПб)
К.м.н. С.В. Иванов (СПб)
К.м.н., доцент В.А. Исаков (СПб)

A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Yu. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Kulikov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD
(Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (Yekaterinburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (Novosibirsk)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zotov, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- P. A. Насыров, Ю. П. Успенский,
Ю. А. Фоминых, Е. Ю. Калинина, А. А. Гнотов*
Морфологические особенности пищевода
в норме и при патологии 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ю. П. Успенский, З. Х. Гулунов*
Психологический статус и качество жизни
пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной
болезнью и метаболическим синдромом 14
- Г. Г. Родионов, Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых,
К. Н. Наджафова, А. Р. Искалиева, А. В. Кощеев,
И. И. Шантырь, Е. В. Светкина*
Некоторые аспекты физиологии желчи в норме
и при патологии 20

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А. С. Галенко, К. Д. Охотникова, А. А. Иванов,
С. А. Корепин, А. А. Холкина, Я. В. Соусова,
Е. А. Андреева*
Клинический случай гипокалиемии,
осложненной развитием рабдомиолиза 30
- С. В. Петров, Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых,
С. В. Иванов, А. В. Вовк, Д. А. Чернышев,
А. В. Шотик, С. Ю. Пузанов, А. А. Козобин,
А. Ю. Голубева*
Клинический случай осложненного течения
болезни Крона: трудности диагностики и лечения 39

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

- А. В. Шабров, Ю. П. Успенский,
Ю. А. Фоминых, К. Н. Наджафова*
Клинические проявления астении 47
- А. В. Шабров, Ю. А. Фоминых,
Ю. П. Успенский, К. Н. Наджафова*
Принципы диагностики астении 57

ИНФОРМАЦИЯ

- Правила для авторов 64

EDITORIAL

- R. A. Nasyrov, Yu. P. Uspenskiy,
Yu. A. Fominykh, E. Yu. Kalinina, A. A. Gnutov*
Morphological features of the esophagus in norm
and in pathology 4

ORIGINAL PAPERS

- Yu. P. Uspenskiy, Z. K. Gulunov*
Psychological status and quality of life of patients
with gastroesophageal reflux disease and metabolic
syndrome 14
- G. G. Rodionov, Yu. P. Uspenskiy, Yu. A. Fominykh,
K. N. Nadzhafova, A. R. Iskalieva, A. V. Kosheev,
I. I. Shantyr, E. V. Svetkina*
Some aspects of bile physiology in norm and
in pathology 20

CLINICAL CASE

- A. S. Galenko, K. D. Okhotnikova, A. A. Ivanov,
S. A. Korepin, A. A. Kholkina, Y. V. Sousova,
E. A. Andreeva*
Clinical case of hypokalemia complicated by
rhabdomyolysis 30
- S. V. Petrov, Yu. P. Uspenskiy, Yu. A. Fominykh,
S. V. Ivanov, A. V. Vovk, D. A. Chernyshev,
A. V. Shotik, S. Yu. Puzanov, A. A. Kozobin,
A. Yu. Golubeva*
Clinical case of complicated Crohn's disease:
difficulties in diagnosis and treatment 39

CLINICAL LECTURES

- A. V. Shabrov, Yu. P. Uspenskiy,
Yu. A. Fominykh, K. N. Nadzhafova*
Clinical manifestations of asthenia 47
- A. V. Shabrov, Yu. A. Fominykh,
Yu. P. Uspenskiy, K. N. Nadzhafova*
Principles of asthenia diagnosis 57

INFORMATION

- Rules for authors 64

DOI: 10.56871/8422.2022.54.46.001

УДК 616.329/.33-002.44-008.3/.5+611.329-07-092-018-08+612

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОДА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

© Руслан Абдуллаевич Насыров¹, Юрий Павлович Успенский^{1, 2}, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Елена Юрьевна Калинина¹, Александр Александрович Гнотов¹

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Александр Александрович Гнотов — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru

Поступила: 10.03.2022

Одобрена: 29.04.2022

Принята к печати: 11.05.2022

РЕЗЮМЕ. В статье представлены морфологические особенности пищевода, включающие в себя подслизистые и кардиальные железы, выполняющие специфическую защитную функцию, многослойный плоский неороговевающий эпителий, непроницаемый для внутрипросветного содержимого, подслизистое нервное сплетение, участки гетеротопии слизистой оболочки желудка в проксимальной трети пищевода, гастроэзофагеальное соединение и нижний пищеводный сфинктер. Описаны характерные паттерны ответа на воздействие агрессивных факторов внешней среды, а также особые формы воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода, такие как лимфоцитарный эзофагит, эозинофильный эзофагит, IgG4-ассоциированный эзофагит.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морфологические особенности пищевода; лимфоцитарный эзофагит; эозинофильный эзофагит; IgG4-ассоциированный эзофагит.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE ESOPHAGUS IN NORM AND IN PATHOLOGY

© Ruslan A. Nasirov¹, Yuri P. Uspenskiy^{1, 2}, Yuliya A. Fominykh^{1, 2},
Elena Yu. Kalinina¹, Alexander A. Gnutov¹

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

² First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Alexander A. Gnutov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru

Received: 10.03.2022

Revised: 29.04.2022

Accepted: 11.05.2022

SUMMARY. The article presents the morphological features of the esophagus, including submucosal and cardiac glands that perform a specific protective function, stratified squamous non-keratinized epithelium, impermeable to intraluminal nutrition, submucosal nerve plexus, areas of mucous gland heterotopy penetrating into the proximal alimentary esophagus, gastroesophageal junction and lower digestive tract sphincter. Characteristic patterns of manifestation of aggressive environmental factors are described, as well as inflammation of the esophageal mucosa, such as lymphocytic esophagitis, eosinophilic esophagitis, IgG4-associated esophagitis.

KEY WORDS: esophageal morphology; lymphocytic esophagitis; eosinophilic esophagitis; IgG4-associated esophagitis.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевод представляет собой узкую длинную трубку, соединяющую глотку с желудком, и является сложной морфофункциональной системой. Структура пищевода сходна со структурой остальных частей желудочно-кишечного тракта, однако имеет свои специфические особенности, обусловленные функцией продвижения пищи в желудок. К таким особенностям относятся подслизистые железы, выполняющие специфическую защитную функцию, многослойный плоский неороговевающий эпителий, особое строение подслизистого нервного сплетения, участки гетеротопии слизистой оболочки желудка в пищеводе, так называемые входные участки, inlet patches, в проксимальной трети пищевода, и сфинктерный механизм дистальной части пищевода [26].

Нормальная слизистая оболочка пищевода выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. Собственная пластинка состоит из рыхлой соединительной ткани, в дистальной части которой имеются слизистые железы. Мышечная пластинка слизистой оболочки состоит из продольно расположенных гладких мышц. Подслизистая основа состоит из соединительной ткани неправильной формы, содержащей крупные кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна и слизистые железы, протоки которых открываются в просвет пищевода. Мышечная оболочка состоит из исчерченных мышечных волокон в верхней части, гладких мышц в нижней трети, а средняя треть состоит как из гладких мышц, так и из исчерченных мышечных волокон. Межмышечное сплетение (ауэрбахово сплетение) расположено между мышечными слоями. В пищеводе отсутствует серозный слой, за исключением его самой дистальной части. Толстый многослойный плоский неороговевающий эпителий слизистой оболочки пищевода необходим для обеспечения прохождения по нему пищи, чему способствуют выделения подслизистых желез [36].

Многослойный неороговевающий плоский эпителий пищевода состоит из нескольких слоев клеток, отличающихся друг от друга по вариантам дифференцировки от самого глубокого клеточного слоя до поверхностного. Поверхностный слой представляет собой самый верхний слой толщиной 4–5 клеток. Он непро-

нициаем для любого содержимого в просвете пищевода. Шиповатый слой отличается заметными десмосомами и обеспечивает активный транспорт молекул через клеточные соединения. Базальный слой имеет толщину в 2–3 слоя клеток и представляет собой пролиферативную зону эпителия, которая обеспечивает быстрое восстановление поверхностного слоя после повреждения. Внутри плоского эпителия вкраплены меланоциты и клетки Меркеля, прежде всего в базальном слое [31, 32].

Изменения в плоскоклеточном эпителии в ответ на действие какого-либо раздражителя можно подразделить на несколько характерных паттернов: воспалительный, маловоспалительный, цитологические изменения и пролиферативные/регенеративные изменения [4, 27].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Рекрутирование воспалительных клеток часто является начальным проявлением повреждения. В большинстве случаев определенные типы стимулов приводят к инфильтрации нейтрофилами, эозинофилами или лимфоцитами. Например, эрозивная гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, инфекции (особенно *Candida* spp. и вирус простого герпеса) и лекарственно-индукционный эзофагит связаны с выраженным нейтрофильным повреждением эпителия, образованием эрозий и язв. Эозинофильный эзофагит, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), паразитарные инфекции, болезнь Крона, гиперчувствительность к лекарственным средствам, гиперэозинофильный синдром, целиакия, васкулиты и коллагенозы обычно характеризуются увеличением количества интраэпителиальных эозинофилов. Лимфоцитарная инфильтрация чаще встречается при болезни Крона, при ахалазии и нарушениях моторики, а также при аутоиммунных заболеваниях, иммунодефиците и целиакии. Кроме того, лимфоцитарная инфильтрация характерна для хронического течения ГЭРБ (рис. 1). При рефлюкс-эзофагите окислительный стресс, связанный с воздействием рефлюкса, приводит к повышению уровней провоспалительных эпителиальных цитокинов, что способствует ранней интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации, которая не разрешается спустя длительное время после назначения кислото-

супрессивной терапии или проведения хирургического лечения [2, 5, 10, 34].

СЛАБОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

В некоторых условиях, например при воздействии кислот или щелочей, эпителий пищевода крайне быстро подвергается обширному некрозу, и полноценный воспалительный ответ не успевает сформироваться. Подобная реакция также может развиться при прямом контакте слизистой оболочки с некоторыми препаратами (бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные препараты), горячими напитками и химическими раздражителями. Кроме того, слабовоспалительный ответ в виде дискератоза или апоптоза одиночных клеток может развиваться при иммуноопосредованном повреждении эпителия пищевода на фоне реакции «трансплантат против хозяина» или у пациентов с общевариабельной иммунной недостаточностью.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Расширение межклеточных пространств (спонгиоз) почти всегда сопровождает межклеточный отек шиповатого слоя эпидермиса (спонгиоз — spongiosis; от греч. *spongia* губка + -osis; син. межклеточный отек) либо иные варианты повреждения эпителия. Данное изменение может наблюдаться у пациентов с эрозивной ГЭРБ, неэрозивной ГЭРБ, а также при дуоденогастроэзофагеальных рефлюксах в результате воздействия желчных кислот на эпителий пищевода. Расширение межклеточных пространств сопровождается уменьшением эпителиальной резистентности и повышением проницаемости слизистой оболочки пищевода. Менее частым цитологическим изменением является образование баллонных клеток в эпителии пищевода — воздействие повреждающего фактора на клетки эпителия приводит к вакуолизации цитоплазмы за счет накопления белков плазмы (рис. 2) [7, 9].

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Базальноклеточная гиперплазия и регенеративные изменения эпителия возникают одновременно с большинством форм повреждения. Нормальная толщина базальной зоны составляет <15 % от общей толщины эпителия, в то время как в биоптатах слизистой оболочки пищевода пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью отмеча-

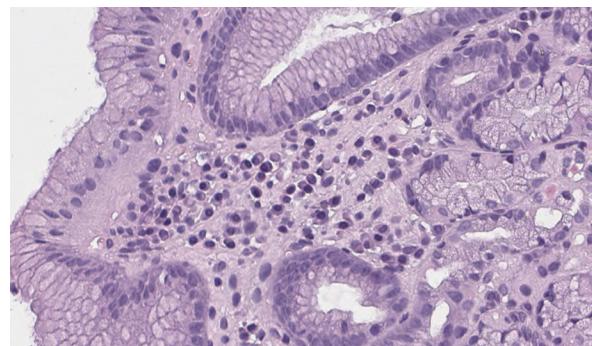


Рис. 1. Плазмоцитарная инфильтрация в очаге цилиндрической метаплазии дистального отдела пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 240

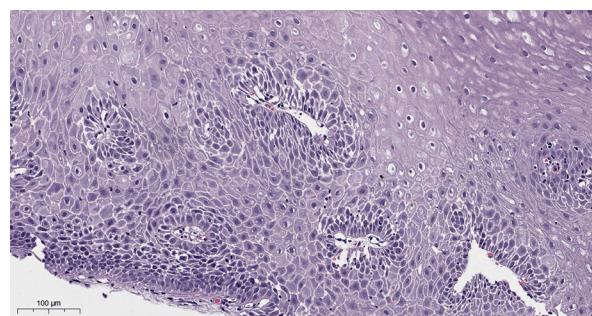


Рис. 2. Многослойный неороговевающий плоский эпителий пищевода. Спонгиоз. Баллонные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

ется увеличение толщины базального слоя. Базальноклеточная гиперплазия плохо коррелирует с симптомами рефлюкса при отсутствии макроскопических признаков эрозивного эзофагита при эндоскопическом исследовании, однако по-прежнему считается диагностическим критерием рефлюкс-эзофагита. Базальноклеточная гиперплазия также характеризуется удлинением папиллярной высоты и повышенной митотической активностью, что придает гиперхромный вид эпителию пищевода. В ряде случаев повреждение эпителия приводит к папилломатозу, гиперкератозу и паракератозу [33].

Основываясь на современном понимании патогенеза повреждения эпителия, представляется, что стимулы, которые приводят к рекрутированию воспалительных клеток (нейтрофилов, эозинофилов или лимфоцитов), имеют общий цитокин-опосредованный путь патогенеза. Независимо от того, происходит ли повреждение эпителия пищевода кислотой, солями желчных кислот или ферментами поджелудочной железы, аллергенами, вызывающими эозинофильную воспалительную реакцию у генетически предрасположенных людей, или повреждение возникает в результате

иммунологического ответа, что приводит к рекрутингу лимфоцитов, происходит нарушение целостности слизистой оболочки, повышение эпителиальной проницаемости, расширение межклеточных пространств, и формируется базальноклеточная гиперплазия. Формирование стереотипной реакции в ответ на различные повреждающие факторы указывает на наличие общего пути воспалительного процесса. Так, в исследованиях на экспланатах и клеточных линиях пищевода было показано, что воздействие неконъюгированных желчных кислот при нейтральном рН увеличивает экспрессию провоспалительных медиаторов (интерлейкин-8, циклооксигеназа-2, простагландин Е2), таким образом, вызывая цитокин-опосредованное воспаление [8].

Кроме того, можно выделить некоторые особые формы воспалительного ответа слизистой оболочки пищевода, в частности, лимфоцитарный эзофагит. Критерии лимфоцитарного эзофагита: увеличение числа лимфоцитов в перипапиллярной зоне (>30 в поле зрения при большом увеличении или ≥ 40 CD3⁺Т-лимфоцитов при иммуногистохимии), отсутствие или редкие внутриэпителиальные грануулозиты и отсутствие признаков других специфических форм эзофагита. Лимфоцитарный эзофагит встречается у детей с болезнью Крона, у взрослых пациентов с нарушениями моторики пищевода, включая сегментарный эзофагоспазм, неэффективную моторику пищевода и дистальный эзофагоспазм, а также у пациентов с ГЭРБ. В целом лимфоцитарный эзофагит чаще встречается у пациентов старше 60 лет, и чаще у женщин. Наиболее частыми симптомами лимфоцитарного эзофагита являются дисфагия, боль в эпигастрии и изжога. Эндоскопическая картина при лимфоцитарном эзофагите схожа с эозинофильным эзофагитом и включает в себя наличие эритемы, колец, стриктур и борозд, в ряде случаев может наблюдаться нормальная эндоскопическая картина [19, 30, 35].

Еще одна особая форма воспалительного ответа — эозинофильный эзофагит. В последние годы растет число случаев эозинофильного эзофагита, который этиологически не связан с гастроэзофагеальным рефлюксом и устанавливается на основании гистологического исследования. Диагностические критерии эозинофильного эзофагита требуют наличия клинических признаков дисфункции пищевода (чаще всего дисфагия) и интраэпителиальной эозинофильной инфильтрации с количеством эозинофилов в поле зрения при

большом увеличении ($\times 400$) не менее 15. Помимо внутриэпителиальной эозинофилии, существуют дополнительные гистологические признаки: базальноклеточная гиперплазия, отек слизистой оболочки, эозинофильные микроабсцессы, дегрануляция эозинофилов и фиброз собственной пластинки. Состояния с внутриэпителиальной эозинофилией, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика, включают в себя рефлюкс-эзофагит, лекарственную эозинофилию, эозинофильный гастроэнтерит и гиперэозинофильный синдром. Одной из характерных особенностей эозинофильного эзофагита является одинаково выраженная эозинофilia в проксимальном, среднем и дистальном отделах пищевода. Для диагностики эозинофильного эзофагита необходим забор не менее 5–6 биоптатов с нескольких уровней пищевода. Кроме того, должна быть выполнена биопсия из желудка и двенадцатиперстной кишки для исключения эозинофильного гастроэнтерита [3, 16].

Еще одним (весьма редким) заболеванием, при котором наблюдается особая форма воспалительного ответа, является IgG4-ассоциированный эзофагит. Поражение пищевода при IgG4-ассоциированных заболеваниях встречается крайне редко, имеются лишь отдельные клинические наблюдения и небольшие группы пациентов [25]. Obiorah и соавт. оценивали биоптаты пациентов с хроническим эзофагитом с лимфоплазмоцитарным инфильтратом за период с января 2011 по февраль 2017 г., используя иммуногистохимическое окрашивание на IgG4, и у восьми пациентов был диагностирован IgG4-ассоциированный эзофагит [29]. Для постановки диагноза IgG4-ассоциированного эзофагита должны присутствовать два из трех основных гистологических признаков: плотный лимфоплазмоцитарный инфильтрат, муароподобный (сторiformный) фиброз и облитерирующий флебит. Кроме основных гистологических признаков в биоптатах необходимо наличие не менее десяти IgG4-положительных плазматических клеток в поле зрения. Соотношение IgG4-положительных клеток к IgG-положительным клеткам должно быть не менее 40% [24].

СОБСТВЕННАЯ ПЛАСТИНКА И МЫШЕЧНАЯ ПЛАСТИНКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

В норме собственная пластинка слизистой оболочки содержит рыхлый коллаген, кровеносные сосуды, лимфатические каналы и лимфоциты. В отличие от нормальной слизистой

оболочки, в которой собственная пластинка образует отчетливый и компактный слой, при пищеводе Барретта собственная пластинка содержит железистый эпителий, аналогичный сегментам желудочно-кишечного тракта с цилиндрическим эпителием. Наиболее выраженные изменения в собственной пластинке связаны с мышечной пластинкой слизистой оболочки, которая у пациентов с пищеводом Барретта претерпевает удвоение, фрагментацию и расширение.

ИЗМЕНЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ПЛАСТИНКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

В ряде исследований было показано, что у значительной части пациентов на фоне пищевода Барретта и adenокарциномы пищевода происходит утолщение мышечной оболочки или ее дупликация с образованием нового слоя мышечной оболочки ближе к просвету пищевода, то есть более поверхностно, что имеет значение для стадирования adenокарциномы пищевода [36].

ПОДСЛИЗИСТАЯ ОСНОВА

Подслизистая основа пищевода представляет собой гибкий матрикс, расположенный между слизистой оболочкой и собственной мышечной оболочкой. Гистологически подслизистая основа представлена рыхло расположеннымными коллагеновыми, эластическими волокнами, жировой тканью, артериолами, венулами и лимфатическими сосудами относительно крупного калибра. Уникальной особенностью подслизистой основы пищевода является наличие собственных слизистых сложных разветвленных альвеолярно-трубчатых желез. Наличие в подслизистой основе желез или их протоков свидетельствует о пищеводном происхождении эпителия в биоптате, что может облегчить диагностику пищевода Барретта. Будучи важным буферным слоем между слизистой оболочкой и более жесткой мышечной оболочкой, подслизистая основа слизистой оболочки играет важную роль в формировании структур после эндоскопической резекции слизистой оболочки или подслизистой диссекции.

МЫШЕЧНАЯ ОБОЛОЧКА

Мышечная оболочка пищевода на большей части своей длины, как и остальная часть желудочно-кишечного тракта, имеет два слоя: внутренний циркулярный слой гладких мышц и наружный продольный слой. Как правило,

внутренний слой толще внешнего. Между этими слоями находится межмышечное нервное сплетение. В верхней трети пищевода мышечная ткань представлена преимущественно поперечнополосатой мускулатурой, которая постепенно замещается гладкой мускулатурой по мере достижения грудного отдела пищевода. До 50–60% мышечной массы в проксимальной половине пищевода состоит из поперечнополосатых волокон, что подчеркивает важность поперечнополосатых мышц для перистальтики пищевода. При склеродермии характерно развитие атрофии и фиброза мышечной оболочки, при этом атрофия циркулярного слоя более выражена, чем атрофия продольного слоя мышечной оболочки. Ахалазия характеризуется воспалением и фиброзом межмышечного нервного сплетения, а также выраженной гипертрофией циркулярного слоя [28].

ИННЕРВАЦИЯ ПИЩЕВОДА

Внутренняя иннервация пищевода состоит из двух нервных сплетений: межмышечного сплетения Ауэрбаха и подслизистого сплетения Мейсснера. Подслизистое сплетение Мейсснера состоит из поверхностного компонента, расположенного близко к мышечной пластинке слизистой оболочки, сплетения Генле, глубокого компонента, прилегающего к циркулярному слою мышечной оболочки, и менее выраженного промежуточного сплетения. В подслизистом, межмышечном и внутримышечном слоях стенки пищевода присутствуют также интерстициальные клетки Кахаля, выполняющие роль водителей ритма моторики пищевода [36].

УЧАСТКИ ГЕТЕРОТОПИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА В ПРОКСИМАЛЬНОЙ ТРЕТИ ПИЩЕВОДА

У части пациентов в шейном отделе пищевода обнаружаются участки гетеротопической слизистой оболочки желудочного типа, так называемые *inlet patches*. Jabbari и соавт. в своем исследовании в 1985 году обнаружили, что распространенность гетеротопии слизистой оболочки желудка в проксимальной трети пищевода составляет 3,8% по результатам 420 эндоскопических исследований. Все участки гетеротопии располагались на расстоянии ≤ 3 см от верхнего пищеводного сфинктера, имели размеры от 2 мм до захватывающих всю окружность пищевода. Гистологическое исследование слизистой оболочки показало слизистую оболочку фундального или карди-

ального желудочного типа. Пяти пациентам с участками гетеротопической слизистой оболочки желудочного типа было также проведено измерение pH в просвете желудка и пищевода после внутривенного введения пентагастрина, и у двух пациентов было обнаружено снижение pH в области гетеротопии [22].

Чаще всего гетеротопия не приводит к появлению клинической картины, однако в некоторых случаях пациенты могут предъявлять жалобы на ощущение кома в горле, кашель и ларингоспазм. У пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, описано обнаружение этого микроорганизма в участках гетеротопической слизистой оболочки желудочного типа, что может приводить к тем же последствиям, что и при колонизации желудка: воспаление слизистой оболочки, язвенная болезнь и ее осложнения, а также злокачественные новообразования [12, 15, 18, 23, 26].

ПОДСЛИЗИСТЫЕ И КАРДИАЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ПИЩЕВОДА

Подслизистые железы и протоки играют важную роль в поддержании серозно-слизистого преэпителиального барьера слизистой оболочки пищевода. Они секретируют биологически активные пептиды, в том числе эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста альфа и простагландин E2, необходимые для поддержания целостности слизистой оболочки. Подслизистые железы также секретируют нейтральные и сиалированные муцины, препятствующие проникновению вирусов и бактерий в подлежащую слизистую оболочку, лизоцимы, которые обладают бактерицидным действием. Подслизистые железы и их протоки располагаются рядами параллельно длинной оси пищевода. Агрегаты из 2–5 долек впадают в общий проток, который пронизывает плоский эпителий и выходит на поверхность. Подслизистые железы наиболее многочисленны в проксимальном отделе пищевода.

Кардиальные железы пищевода также выполняют защитную функцию по отношению к слизистой оболочке. Уменьшение количества кардиальных желез характерно для ГЭРБ. Дольки желез кардиального типа обычно присутствуют в слизистой оболочке проксимального и дистального отделов пищевода, где они выглядят как белые или желтые узелки и бляшки. Эти дольки состоят из небольших скоплений желез в собственной пластинке, морфологически неотличимых от желез кардиального типа в проксимальном отделе желудка. Подслизистые железы и кардиальные

железы продуцируют муцины и биологически активные пептиды, которые смазывают слизистую оболочку пищевода и защищают ее от прямого повреждения. Клинически значимые заболевания, поражающие подслизистые и кардиальные железы, встречаются редко.

Пищеводный интрамуральный псевдодивертикулез представляет собой редкое заболевание, характеризующееся диффузным расширением подслизистых желез на всем протяжении пищевода и хроническим воспалительным процессом слизистой оболочки пищевода. Основными симптомами пищеводного интрамурального псевдодивертикулеза являются дисфагия, одинофагия, потеря массы тела, тошнота, рвота и некардиальные боли в грудной клетке. Патогенез пищеводного интрамурального псевдодивертикулеза неизвестен. Предполагается, что факторами риска являются злоупотребление алкоголем и табакокурение, наличие сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет, ГЭРБ, кандидозную инфекцию и эозинофильный эзофагит. Кроме того, отмечается, что значительная часть случаев возникает у пациентов с нарушениями моторики или структурами пищевода. Предполагается, что на фоне этих заболеваний формируется повышенное внутрипросветное давление, что влечет за собой расширение подслизистых желез. Гистологическая картина включает в себя воспаление и фиброз расширенных выводных протоков желез различной степени выраженности. Могут также возникать изолированные кисты, размер которых обычно составляет менее 1 см [11, 13, 14, 20].

Таким образом, пищеводные кардиальные железы, подслизистые железы и их протоки в норме присутствуют на всем протяжении пищевода и более многочисленны в проксимальном и дистальном отделах пищевода. Их основная функция заключается в поддержании целостности и смазывании слизистой оболочки пищевода. Хотя эти структуры могут быть подвержены воспалительным или метапластическим изменениям, клинически значимые заболевания встречаются крайне редко [36].

ЖЕЛУДОЧНО-ПИЩЕВОДНЫЙ ПЕРЕХОД И НИЖНИЙ ПИЩЕВОДНЫЙ СФИНКТЕР

Существуют анатомические, физиологические, гистологические и эндоскопические определения гастроэзофагеального соединения. У здоровых людей гастроэзофагеальное соединение анатомически определяется как переход пищевода в кардию желудка, что

также соответствует углу Гиса или Z-линии (рис. 2). Гистологически гастроэзофагеальное соединение определяется как соединение многослойного плоского эпителия пищевода и цилиндрического эпителия желудка. Существует несколько различных эндоскопических критериев для определения гастроэзофагеального соединения, но наиболее часто используемым является проксимальный край складок желудка. Определение расположения гастроэзофагеального соединения имеет важное значение для диагностики и классификации пищевода Барретта. Пищевод Барретта, под которым подразумеваются доказанную эндоскопически и морфологически цилиндроклеточную кишечную метаплазию слизистой оболочки дистального отдела пищевода, является предраковым заболеванием, которое развивается как осложнение ГЭРБ у ряда пациентов (рис. 3, 4). Этот диагноз можно установить только при выявлении в биоптатах морфологически четко определяемых структур метаплазированного эпителия пищевода Барретта с наличием дериватов пищевода (многослойного плоского эпителия, выводных протоков и желез слизистой) (рис. 5) [1, 6, 27].

Нижний пищеводный сфинктер не является истинным анатомическим сфинктером, а представляет собой совокупность различных мышц протяженностью 2,4–4,5 см, ножек диафрагмы, феноэзофагеальной связки, а также угла Гиса и складок слизистой оболочки (клапан Губарева). Нижний пищеводный сфинктер служит антирефлюксным барьером и играет важную роль в механизмах глотания и формирования гастроэзофагеального рефлюкса [17, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложное строение пищевода, уникальные особенности его строения обуславливают особенности воспалительного ответа на раздражающие стимулы, а также объясняют разнообразие возможных патологических состояний, присущих этому отделу желудочно-кишечного тракта. Современные подходы к диагностике заболеваний пищевода требуют проведения комплексной оценки клинической и гистологической картин слизистой оболочки пищевода, что позволяет поставить правильный диагноз и назначить соответствующее лечение.

ЛИТЕРАТУРА

- Дронова О.Б., Каган И.И., Третьяков А.А., Мирончев А.О. Дискуссионные вопросы гастроэзофа-

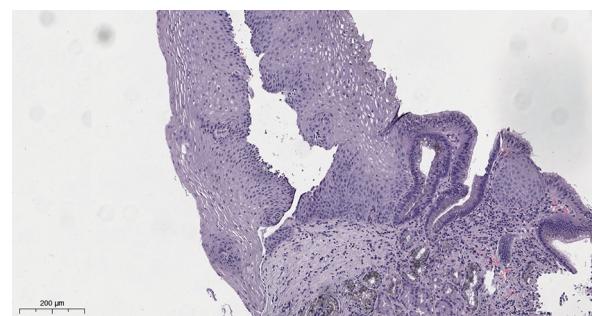


Рис. 3. Соединение многослойного плоского эпителия пищевода и цилиндрического эпителия желудка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

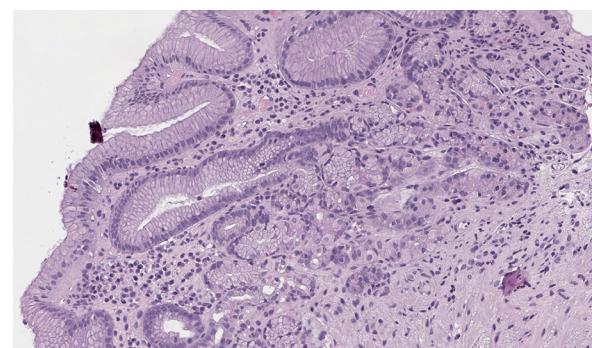


Рис. 4. Цилиндроклеточная метаплазия кардиального и фундального типа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

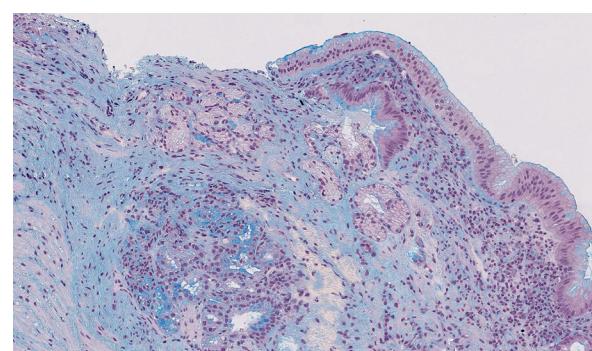


Рис. 5. Неполная кишечная метаплазия. Окраска альциановым синим. Ув. 165

реальной рефлюксной болезни на основе клинико-эндоскопических исследований. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 164(4): 40–5. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-40-45.

- Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и Запад. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; S1: 2–6.
- Корниенко Е.А., Филюшкина Е.И., Насыров Р.А., Антонов П.В. Этиология хронического эзофагита у детей. Медицинский совет. 2013; 1(1): 84–8.

4. Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятин Ю.Е. и др. Сопоставления морфологических особенностей хронического эзофагита с уровнем цитокинов и нейропептидов у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 164–71.
5. Маркова Д.О., Насыров Р.А., Ревнова М.О. Цитомегаловирусная инфекция у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Педиатр. 2013; 4(1): 95–9. DOI: 10.17816/PED4195-99.
6. Михалева Л.М., Войтковская К.С., Федоров Е.Д. и др. Цилиндроклеточная метаплазия и пищевод Барретта: морфологическая неоднородность и иммуногистохимический фенотип. Вестник РГМУ. 2019; (6): 83–9. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.086.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнотов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2020; (37): 11–5. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-6>.
8. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнотов А.А., Филиппова В.Н. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и патология билиарного тракта. Фарматека. 2021; 28(2): 54–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59.
9. Фоминых Ю.А., Гнотов А.А., Насыров Р.А. и др. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 2(198): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130. — EDN QADEJV.
10. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Гнотов А.А. и др. Дуоденогastrальный рефлюкс у пациентов, перенесших холецистэктомию. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(S3): 21.
11. Akkari I., Jazia E.B., Mrabet S., Jemni I. Candida albicans: a cause or a consequence of esophageal intramural pseudo-diverticulosis. Pan Afr Med J. 2019; 33: 280. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.280.19601. PMID: 31692736; PMCID: PMC6815468.
12. Alagozlu H., Simsek Z., Unal S. et al. Is there an association between Helicobacter pylori in the inlet patch and globus sensation? World J Gastroenterol. 2010; 16: 42–7.
13. Ali O., Asumu H., Kaur T. et al. A rare cause of dysphagia due to esophageal intramural pseudodiverticulosis: a case report and review of literature. BMC Gastroenterol. 2020; 20(1): 72. DOI: 10.1186/s12876-020-01209-y. PMID: 32178627; PMCID: PMC7074979.
14. Bamidele O.F., Olokoba A.B., Bojuwoye M.O., Barde A.A. Oesophageal intramural pseudodiverticulosis: a rare endoscopic finding. Ghana Med J. 2019; 53(2): 184–6. DOI: 10.4314/gmj.v53i2.15. PMID: 31481816; PMCID: PMC6697774.
15. Cock C., Hamarneh Z. Gastric inlet patches: symptomatic or silent? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2019; 27(6): 453–62. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000581. PMID: 31567494.
16. Davis B.P. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 55(1): 19–42. DOI: 10.1007/s12016-017-8665-9. PMID: 29332138.
17. Fuchs K.H., Meining A. Current Insights in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Chirurgia (Bucur). 2021; 116(5): 515–23. DOI: 10.21614/chirurgia.116.5.515. PMID: 34749847.
18. Gutierrez O., Akamatsu T., Cardona H. et al. Helicobacter pylori and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). Am J Gastroenterol. 2003; 98: 1266–70.
19. Habbal M., Scaffidi M.A., Rumman A. et al. Clinical, endoscopic, and histologic characteristics of lymphocytic esophagitis: a systematic review. Esophagus. 2019; 16(2): 123–32. DOI: 10.1007/s10388-018-0649-1. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30370453.
20. Hentschel F., Lüth S. Clinical and endoscopic characteristics of diffuse esophageal intramural pseudo-diverticulosis. Esophagus. 2020; 17(4): 492–501. DOI: 10.1007/s10388-020-00729-6.
21. Hershcovici T., Mashimo H., Fass R. The lower esophageal sphincter. Neurogastroenterol Motil. 2011; 23(9): 819–30. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01738.x. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21711416.
22. Jabbari M., Goresky C.A., Lough J. et al. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. Gastroenterology. 1985; 89(2): 352–6. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90336-1. PMID: 4007426.
23. Leshchinskiy S., Ali N., D'Agostino R. The inlet patch. Abdom Radiol (NY). 2018; 43(10): 2882–4. DOI: 10.1007/s00261-018-1532-1. PMID: 29508009.
24. Lisovsky M. Inflammatory conditions of the esophagus: an update. Ann N Y Acad Sci. 2020; 1481(1): 5–10. DOI: 10.1111/nyas.14450. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32783223.
25. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M. et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. United European Gastroenterol J. 2020; 8(6): 637–66. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>.
26. Meining A., Bajbouj M. Gastric inlet patches in the cervical esophagus: what they are, what they cause, and how they can be treated. Gastrointest Endosc. 2016; 84(6): 1027–9. DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.012. PMID: 27855791.
27. Montgomery E.A., Canto M.I., Srivastava A. Evaluation and reporting of biopsies from the columnar-lined esophagus and gastro-esophageal junction (GEJ). Ann Diagn Pathol. 2019; 39: 111–7. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2019.02.012. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30802810.
28. Neuhuber W.L., Wörl J. Enteric co-innervation of striated muscle in the esophagus: still enigmatic? Histochem Cell Biol. 2016; 146(6): 721–35. DOI: 10.1007/

- s00418-016-1500-1. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27678007.
29. Obiorah I., Hussain A., Palese C. et al. IgG4-related disease involving the esophagus: a clinicopathological study. *Dis Esophagus*. 2017; 30(12): 1–7. DOI: 10.1093/doe/dox091. PMID: 28881885.
 30. Pittman M.E. Lymphocytic Esophagitis: Current Understanding and Controversy. *Am J Surg Pathol*. 2022; 46(1): e55–63. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001667. PMID: 33481383.
 31. Rosekrans S.L., Baan B., Muncan V., van den Brink G.R. Esophageal development and epithelial homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; 309(4): G216–28. DOI: 10.1152/ajpgi.00088.2015. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26138464.
 32. Squier C.A., Kremer M.J. Biology of oral mucosa and esophagus. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001; (29): 7–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443. PMID: 11694559.
 33. Steiner S.J., Kernek K.M., Fitzgerald J.F. Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42(5): 506–9. DOI: 10.1097/01.mpg.0000221906.06899.1b. PMID: 16707971.
 34. Zand Irani M., Talley N.J., Ronkainen J. et al. Neutrophils, eosinophils, and intraepithelial lymphocytes in the squamous esophagus in subjects with and without gastroesophageal reflux symptoms. *Hum Pathol*. 2021; 115: 112–22. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.06.004.
 35. Zaver H.B., Ghosh H., Malviya B.J. et al. Lymphocytic Esophagitis: Assessing Risk Factors and Clinical Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2021; 66(11): 3976–84. DOI: 10.1007/s10620-020-06706-4. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216240.
 36. Zhang X., Patil D., Odze R.D. et al. The microscopic anatomy of the esophagus including the individual layers, specialized tissues, and unique components and their responses to injury. *Ann NY Acad Sci*. 2018; 1434(1): 304–18. DOI: 10.1111/nyas.13705.

REFERENCES

1. Dronova O.B., Kagan I.I., Tret'yakov A.A., Mironchev A.O. Diskussionnyye voprosy gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezni na osnove kliniko-endoskopicheskikh issledovaniy. [Controversial issues of gastroesophageal reflux disease based on clinical and endoscopic studies]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 164(4): 40–5. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-40-45. (in Russian).
2. Isakov V.A. Epidemiologiya GERB: Vostok i Zapad. [Epidemiology of GERD: East and West]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2004; S1: 2–6. (in Russian).
3. Korniyenko Ye.A., Filyushkina Ye.I., Nasyrov R.A., Antonov P.V. Etiologiya khronicheskogo ezofagita u detey. [Etiology of chronic esophagitis in children]. *Meditinskiy sovet*. 2013; 1(1): 84–8. (in Russian).
4. Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina Yu.Ye. i dr. Sopostavleniya morfologicheskikh osobennostey khronicheskogo ezofagita s urovnem tsitokinov i neuropeptidov u detey s soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolevaniyami. [Comparison of the morphological features of chronic esophagitis with the level of cytokines and neuropeptides in children with concomitant allergic diseases]. *Meditinsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 164–71. (in Russian).
5. Markova D.O., Nasyrov R.A., Revnova M.O. Tsitomegalovirusnaya infektsiya u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. [Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease]. *Pediatr*. 2013; 4(1): 95–9. DOI: 10.17816/PED4195-99. (in Russian).
6. Mikhaleva L.M., Voytkovskaya K.S., Fedorov Ye.D. i dr. Tsilindrokletchnaya metaplastiya i pishchevod Barretta: morfologicheskaya neodnorodnost' i immunogistohimicheskiy fenotip. [Cylindrocellular metaplasia and Barrett's esophagus: morphological heterogeneity and immunohistochemical phenotype]. *Vestnik RGMU*. 2019; (6): 83–9. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.086. (in Russian).
7. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Duodenogastrozofageal'nyy reflyuks: sovremennoye sostoyaniye problemy. [Duodenogastroesophageal reflux: the current state of the problem]. *Meditinskiy al-favit*. 2020; (37): 11–5. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-11-16>. (in Russian).
8. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Filippova V.N. Duodenogastrozofageal'nyy reflyuks i patologiya biliarnogo trakta. [Duodenogastroesophageal reflux and pathology of the biliary tract]. *Farmateka*. 2021; 28(2): 54–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59. (in Russian).
9. Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Nasyrov R.A. i dr. Osobennosti porazheniya pishchevoda pri postcholektomicheskem sindrome. [Features of the esophageal lesion in postcholecystectomy syndrome]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 2(198): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130. — EDN QADEVJ. (in Russian).
10. Fominykh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Gnutov A.A. i dr. Duodenogastral'nyy reflyuks u patsiyentov, perenesshikh kholetsistektomiyu. [Duodenogastric reflux in patients undergoing cholecystectomy]. *Universitetskiy terapevcheskiy vestnik*. 2021; 3(S3): 21. (in Russian).
11. Akkari I., Jazia E.B., Mrabet S., Jemni I. Candida albicans: a cause or a consequence of esophageal intramural pseudo-diverticulosis. *Pan Afr Med J*. 2019; 33: 280. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.280.19601. PMID: 31692736; PMCID: PMC6815468.
12. Alagozlu H., Simsek Z., Unal S. et al. Is there an association between Helicobacter pylori in the inlet patch

- and globus sensation? *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 42–7.
13. Ali O., Asumu H., Kaur T. et al. A rare cause of dysphagia due to esophageal intramural pseudodiverticulosis: a case report and review of literature. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 72. DOI: 10.1186/s12876-020-01209-y. PMID: 32178627; PMCID: PMC7074979.
 14. Bamidele O.F., Olokoba A.B., Bojuwoye M.O., Barde A.A. Oesophageal intramural pseudodiverticulosis: a rare endoscopic finding. *Ghana Med J.* 2019; 53(2): 184–6. DOI: 10.4314/gmj.v53i2.15. PMID: 31481816; PMCID: PMC6697774.
 15. Cock C., Hamarneh Z. Gastric inlet patches: symptomatic or silent? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 27(6): 453–62. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000581. PMID: 31567494.
 16. Davis B.P. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 55(1): 19–42. DOI: 10.1007/s12016-017-8665-9. PMID: 29332138.
 17. Fuchs K.H., Meining A. Current Insights in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Chirurgia (Bucur).* 2021; 116(5): 515–23. DOI: 10.21614/chirurgia.116.5.515. PMID: 34749847.
 18. Gutierrez O., Akamatsu T., Cardona H. et al. Helicobacter pylori and heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus (the inlet patch). *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 1266–70.
 19. Habbal M., Scaffidi M.A., Rumman A. et al. Clinical, endoscopic, and histologic characteristics of lymphocytic esophagitis: a systematic review. *Esophagus.* 2019; 16(2): 123–32. DOI: 10.1007/s10388-018-0649-1. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30370453.
 20. Hentschel F., Lüth S. Clinical and endoscopic characteristics of diffuse esophageal intramural pseudo-diverticulosis. *Esophagus.* 2020; 17(4): 492–501. DOI: 10.1007/s10388-020-00729-6.
 21. Hershcovicici T., Mashimo H., Fass R. The lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23(9): 819–30. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01738.x. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21711416.
 22. Jabbari M., Goresky C.A., Lough J. et al. The inlet patch: heterotopic gastric mucosa in the upper esophagus. *Gastroenterology.* 1985; 89(2): 352–6. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90336-1. PMID: 4007426.
 23. Leshchinskii S., Ali N., D'Agostino R. The inlet patch. *Abdom Radiol (NY).* 2018; 43(10): 2882–4. DOI: 10.1007/s00261-018-1532-1. PMID: 29508009.
 24. Lisovsky M. Inflammatory conditions of the esophagus: an update. *Ann NY Acad Sci.* 2020; 1481(1): 5–10. DOI: 10.1111/nyas.14450. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32783223.
 25. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M. et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8(6): 637–66. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>.
 26. Meining A., Bajbouj M. Gastric inlet patches in the cervical esophagus: what they are, what they cause, and how they can be treated. *Gastrointest Endosc.* 2016; 84(6): 1027–9. DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.012. PMID: 27855791.
 27. Montgomery E.A., Canto M.I., Srivastava A. Evaluation and reporting of biopsies from the columnar-lined esophagus and gastro-esophageal junction (GEJ). *Ann Diagn Pathol.* 2019; 39: 111–7. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2019.02.012. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30802810.
 28. Neuhuber W.L., Wörl J. Enteric co-innervation of striated muscle in the esophagus: still enigmatic? *Histochem Cell Biol.* 2016; 146(6): 721–35. DOI: 10.1007/s00418-016-1500-1. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27678007.
 29. Obiorah I., Hussain A., Palese C. et al. IgG4-related disease involving the esophagus: a clinicopathological study. *Dis Esophagus.* 2017; 30(12): 1–7. DOI: 10.1093/dote/dox091. PMID: 28881885.
 30. Pittman M.E. Lymphocytic Esophagitis: Current Understanding and Controversy. *Am J Surg Pathol.* 2022; 46(1): e55–63. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001667. PMID: 33481383.
 31. Rosekrans S.L., Baan B., Muncan V., van den Brink G.R. Esophageal development and epithelial homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015; 309(4): G216–28. DOI: 10.1152/ajpgi.00088.2015. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26138464.
 32. Squier C.A., Kremer M.J. Biology of oral mucosa and esophagus. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; (29): 7–15. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443. PMID: 11694559.
 33. Steiner S.J., Kernek K.M., Fitzgerald J.F. Severity of basal cell hyperplasia differs in reflux versus eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42(5): 506–9. DOI: 10.1097/01.mpg.0000221906.06899.1b. PMID: 16707971.
 34. Zand Irani M., Talley N.J., Ronkainen J. et al. Neutrophils, eosinophils, and intraepithelial lymphocytes in the squamous esophagus in subjects with and without gastroesophageal reflux symptoms. *Hum Pathol.* 2021; 115: 112–22. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.06.004.
 35. Zaver H.B., Ghosh H., Malviya B.J. et al. Lymphocytic Esophagitis: Assessing Risk Factors and Clinical Outcomes. *Dig Dis Sci.* 2021; 66(11): 3976–84. DOI: 10.1007/s10620-020-06706-4. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216240.
 36. Zhang X., Patil D., Odze R.D. et al. The microscopic anatomy of the esophagus including the individual layers, specialized tissues, and unique components and their responses to injury. *Ann NY Acad Sci.* 2018; 1434(1): 304–18. DOI: 10.1111/nyas.13705.

ORIGINAL PAPERS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.56871/1227.2022.46.79.002

УДК 616-056.527-008.6+616.329-002+612.015.38+001.891.53+303.447.3+616.895

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Юрий Павлович Успенский^{1, 2}, Заурбек Хазбиевич Гулунов¹

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Заурбек Хазбиевич Гулунов — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: zaurito@list.ru

Поступила: 24.02.2022

Одобрена: 25.04.2022

Принята к печати: 11.05.2022

РЕЗЮМЕ. В статье обсуждаются тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома. Рассмотрено также влияние модификации образа жизни и пищевых предпочтений на психологический статус и качество жизни у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и метаболическим синдромом в течение периода наблюдения (12 месяцев). Для реализации исследования выполнены общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследования. Проводилось также анкетирование опросником для оценки качества жизни SF-36 и госпитальной шкалой тревоги и депрессии HADS. В результате проведенного исследования выяснилось, что у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии метаболического синдрома преобладают тревога и депрессия по сравнению с пациентами с изолированным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. При проведении проспективного наблюдения за пациентами отмечалось статистически значимое снижение тревожных и депрессивных состояний у пациентов с приверженностью к немедикаментозным мероприятиям по снижению массы тела и изменению характера питания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; ожирение; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ГЭРБ; тревога; депрессия.

PSYCHOLOGICAL STATUS AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

© Yuri P. Uspenskiy^{1, 2}, Zaurbek Kh. Gulunov¹

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

² First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Zaurbek Kh. Gulunov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: zaurito@list.ru

Received: 24.02.2022

Revised: 25.04.2022

Accepted: 11.05.2022

SUMMARY. The article discusses anxiety and depressive disorders and the quality of life of patients with gastroesophageal reflux disease, depending on the presence of metabolic syndrome. The influence of lifestyle modification and food preferences on the psychological status and quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease and metabolic syndrome after a 12-month follow-up period was also considered. To implement the study, a general clinical, laboratory and instrumental examination was performed. Questionnaires were also conducted with the SF-36 quality of life questionnaire and the Hospital Anxiety and Depression Scale. As a result of the study, it turned out that in patients with gastroesophageal reflux disease in the presence of metabolic syndrome, a psychological examination revealed a predominance of anxiety and depression compared to patients with an isolated course of gastroesophageal reflux disease. When conducting prospective follow-up of patients, there was a statistically significant decrease in anxiety and depressive states in patients with adherence to non-drug measures to reduce body weight and change the nature of nutrition.

KEY WORDS: metabolic syndrome; obesity; gastroesophageal reflux disease; GERD; anxiety; depression.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии.

Специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была рассмотрена тенденция к увеличению количества лиц, имеющих МС в мировой популяции, в частности, в период с 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, возросло в три раза. По данным эпидемиологических исследований 2016 года, более 1,9 миллиарда населения (39%) старше 18 лет имели избыточную массу тела и около 650 миллионов (13%) страдали ожирением. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди лиц детского и подросткового возраста за 40 лет возросла с 4% мировой популяции до 18% (около 340 миллионов). Примечательно, что подобная ситуация отмечается не только среди жителей экономически развитых, но и развивающихся стран. В частности, с 2000 года количество детей младше 5 лет с ожирением увеличилось примерно на 50% [1, 2].

Различные исследования свидетельствуют о значительных нарушениях в психоэмоциональной сфере при метаболическом синдроме и ожирении, что способствует снижению качества жизни и ухудшению течения заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни при наличии или отсут-

ствии метаболического синдрома у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 200 пациентов, из которых у 130 отмечалось сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и метаболического синдрома, а 70 больных имели ГЭРБ без МС. Возраст обследованных пациентов был от 21 года до 75 лет. Средний возраст больных составил $51,92 \pm 13,95$ года.

Обследование пациентов проводилось на клинической базе кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации — СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы».

Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и до начала исследования подписывали информированное согласие на медицинское вмешательство, утвержденное Этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом университете, протокол № 4/6 от 19 апреля 2019 года. Информированное согласие включало в себя добровольное согласие пациента на использование в научных целях личных и клинических данных, которые содержатся в медицинской документации и будут получены в ходе исследования. Пациенты информируются о полном соблюдении правил конфиденциальности их персонализированной информации. Протокол исследования включал в себя описание цели, задач, условий проведения исследования, критерии включения в исследование.

Диагнозы «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» и «метаболический синдром» устанавливались на основании современных критериев диагностики.

Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью были разделены на две группы: основная группа пациентов — с метаболическим синдромом, группа сравнения — без метаболического синдрома. В течение 12 месяцев проводилось проспективное наблюдение за 60 пациентами с ГЭРБ на фоне МС в зависимости от приверженности к модификации образа жизни и характера питания. Исследование проводилось в следующих параллельных группах: 30 пациентов с приверженностью к модификации образа жизни и 30 пациентов с отсутствием приверженности.

Клиническое обследование пациентов включало в себя уточнение характера жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр с оценкой астрометрических данных: массы тела, роста, окружности талии, окружности бедер с вычислением индекса массы тела, измерением толщины кожно-жировых складок с вычислением процента жира массы тела. Проводился детальный анализ характера питания, пищевых предпочтений, наличия сопутствующих заболеваний и особенностей образа жизни.

Психологическое обследование пациентов проводилось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; Zigmond A.S., Snaith R.P.). Шкала заполнялась обследуемыми пациентами самостоятельно, отмечался ответ, который соответствовал состоянию испытуемого в течение последних 7 дней. Шкала состоит из двух частей: шкала для оценки уровня тревоги и шкала для оценки уровня депрессии, каждая из которых содержит по 7 вопросов, с четырьмя вариантами ответов. После заполнения всей шкалы баллы каждой из двух частей суммируются и интерпретируются следующим образом: 0–7 баллов — отсутствие достоверно выраженных симптомов; 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога или депрессия; 11 баллов и более — клинически выраженная тревога или депрессия.

Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36, отражающего 4 физических (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование (RP), интенсивность боли, общее состояние здоровья) и 4 психологических компонента здоровья (жизненная активность, социальное

функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье). Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения — физический компонент здоровья (1–4 шкалы) и психический (5–8 шкалы). Результаты по всем шкалам опросника оценивались в баллах и пересчитывались в соответствии с существующей процедурой обработки баллов. Каждая шкала выражалась значением в диапазоне от 0 до 100 баллов.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы SPSS Statistics 17.0.1 для Windows OS. Критерий статистической значимости (*p*) установлен на уровне вероятности ошибки 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из результатов, полученных при использовании опросника HADS, можно отметить отсутствие значимых различий в сформированных группах по показателям психологического статуса: тревожность (*p*=0,620) и депрессия (*p*=0,41). Субклинически выраженная тревога (8–10 баллов) наблюдалась у 44 пациентов (22,0%), из них у 34 (17,0%) — с метаболическим синдромом, у 10 (5,0%) — без метаболического синдрома. При этом клинически выраженная тревога (>11 баллов) была выявлена у 12 обследованных (6,0%): у 10 пациентов (5,0%) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом и у 2 пациентов (1,0%) без метаболического синдрома.

При оценке шкалы депрессии среди лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью была обнаружена субклинически выраженная депрессия (8–10 баллов) у 32 пациентов (16,0%): 28 (14,0%) и 4 (2,0%) обследованных в группах «Наличие метаболического синдрома» и «Без метаболического синдрома» соответственно. Клинически выраженная депрессия (>11 баллов) была выявлена у 4 исследуемых (2%) среди пациентов с метаболическим синдромом. Результаты представлены в таблице 1.

Среди больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии метаболического синдрома чаще наблюдалась тенденция к более частой встречаемости как тревоги, так и депрессии.

По результатам данных опросника SF-36, качество жизни страдает как при наличии метаболического синдрома, так и при изолированном

течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни за счет снижения показателей физического компонента: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование и боль. Из вышеперечисленных показателей физическое функционирование статистически ниже у пациентов с МС (уровень $p < 0,05$). Остальные показатели физического компонента незначимо различаются между группами «Наличие метаболического синдрома» и «Без метаболического синдрома». Среди показателей психологического компонента качества жизни не было статистически значимых изменений в сформированных группах исследования. Результаты представлены в таблице 2.

Исходя из результатов, полученных при использовании опросника HADS, можно отметить достоверное снижение тревожности и депрессии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и МС в группе «Приверженность к лечению» (уровень $p < 0,05$).

Клинически выраженная тревога выявлена у 3 пациентов в группе «Отсутствие приверженности» и не была обнаружена среди пациентов группы «Приверженность к лечению».

Также при повторном обследовании в группе «Приверженность к лечению» пациентов с клинически выраженной депрессией не выявлено, в группе «Отсутствие приверженности» был выявлен 1 случай клинически выраженной депрессии (табл. 3).

По результатам данных опросника SF-36, у пациентов в группе «Приверженность лечению» отмечается положительная динамика в сравнении с группой «Отсутствие приверженности», но без статистически достоверного уровня. Есть также улучшение показателей шкалы боли и ролевого функционирования относительно группы сравнения и первоначальных данных. Отсутствие статистически достоверных различий может быть связано с повторным обследованием по прошествии 12 месяцев, которых может быть недостаточно для формирования однозначных различий, то есть требуется более длительное наблюдение за пациентами. Но при этом прослеживается четкая тенденция к улучшению показателей, что нельзя игнорировать. В остальных шкалах изменений обнаружено не было. Результаты представлены в таблице 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с гастроэзофагеальной болезнью на фоне метаболического синдро-

Таблица 1

Сравнение распространенности депрессии и тревожности в сформированных группах больных при помощи опросника HADS, баллы

Показатель	Наличие МС, n=130	Отсутствие MC, n=70	Уровень p
Тревожность	4,7±4,1	3,6±3,3	0,62
Депрессия	4,0±3,4	3,4±3,2	0,41

Таблица 2

Качество жизни пациентов по данным опросника SF-36 с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах пациентов при наличии метаболического синдрома и без него, баллы

Показатель	Наличие MC, n=130	Отсутствие MC, n=70	p
Физическое функционирование	48±11,3*	62,1±9,8	0,01
Ролевое (физическое) функционирование	52,4±12,9	57,2±11,8	0,06
Боль	57,2±12,5	61,4±8,7	0,23
Общее здоровье	56,1±14,8	55,2±13,7	0,07
Жизнеспособность	60,7±11,6	64,6±13,1	0,22
Социальное функционирование	62,0±10,5	68,1±12,4	0,59
Ролевое эмоциональное функционирование	64,3±13,7	62,7±11,8	0,64
Психологическое здоровье	64,4±10,4	59,7±12,2	0,32

* — $p < 0,05$ различия статистически (достоверно) значимы.

Таблица 3

Сравнение распространенности депрессии и тревожности в сформированных группах больных при помощи опросника HADS, баллы

Показатель	Приверженность к лечению, n=30	Отсутствие приверженности, n=30	Уровень p
Тревожность	3,7±3,5*	4,6±4,0	0,023
Депрессия	3,3±3,0*	4,0±3,2	0,042

* — $p < 0,05$ различия статистически (достоверно) значимы.

ма было выявлено преобладание тревоги и депрессии в сравнении с больными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без МС. Большая часть пациентов имела субклинически выраженную тревогу и депрессию. Важно отметить, что при проведении проспективного наблюдения за пациентами

Таблица 4

Качество жизни пациентов по данным опросника SF-36 с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания, баллы

Показатель	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	p
Физическое функционирование	54,2±10,2	61,8±10,1	0,17
Ролевое (физическое) функционирование	52,1±10,4	57,4±10,4	0,14
Боль	57,3±9,2	61,2±8,8	0,23
Общее здоровье	51,4±12,4	53,2±12,1	0,21
Жизнеспособность	59,9±12,3	63,1±12,2	0,19
Социальное функционирование	64,8±11,9	67,7±12,0	0,74
Ролевое эмоциональное функционирование	60,8±10,4	61,6±9,7	0,87
Психологическое здоровье	58,8±11,3	59,1±11,4	0,92

с модификацией образа жизни и пищевых предпочтений отмечалось статистически значимое снижение тревожности ($3,7 \pm 3,5$ у пациентов с приверженностью к немедикаментозным мероприятиям по снижению массы тела и изменениям характера питания против $4,6 \pm 4,0$ в группе сравнения при уровне $p < 0,05$) и депрессии ($3,3 \pm 3,0$ против $4,0 \pm 3,2$ при уровне $p < 0,05$). Данный факт позволяет судить о модификации образа жизни и пищевых предпочтений как о методе лечения, потенцирующем медикаментозное лечение и повышающем качество жизни пациента. Результаты проспективного наблюдения за пациентами приводят к заключению о необходимости целостного представления о пациенте, индивидуального подхода к подбору терапии и формированию немедикаментозных рекомендаций. По результатам проведенного исследования также можно сделать вывод об особой роли психиатрической диагностики с помощью шкалы тревоги и депрессии HADS и оценки качества жизни с помощью опросника SF-36 больным гастроэзофагеальной болезнью на фоне метаболического синдрома [3–6].

ЛИТЕРАТУРА

- Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. и др. Актуальные проблемы метаболического синдрома

и ассоциированных с ним клинических состояний. Дневник казанской медицинской школы. 2018; 3(21): 182–7.

- Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Успенский Ю.П., Гулунов З.Х. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2018; 2, 20(357): 48–51.
- Успенский Ю.П., Гулунов З.Х., Соусова Я.В. Клинико-инструментальная характеристика пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и метаболическим синдромом. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 73.
- Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Успенский Ю.П. и др. Психологический статус и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2019; 3, 20(395): 46–50.
- Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Влияние социально-экономических факторов на психологический статус пациентов с метаболическим синдромом. В книге: Метаболический синдром. Фундаментальные и клинические аспекты — от теории к практике. 2018: 25–6.
- Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Психологический статус, питание и качество жизни пациентов с метаболическим синдромом. В книге: Материалы медицинского форума «II неделя образования в Елизаветинской больнице». СПб ГБУЗ Елизаветинская больница. 2018: 27–8.

REFERENCES

- Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.H. et al. Aktual'nye problemy metabolicheskogo sindroma i assotsirovannyh s nim klinicheskikh sostoyaniy. [Actual problems of metabolic syndrome and associated clinical conditions]. Dnevnik kazanskoy medicinskoy shkoly. 2018; 3(21): 182–7. (in Russian).
- Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A., Uspenskiy Yu.P., Gulunov Z.H. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolez' u pacientov s metabolicheskim sindromom. [Gastroesophageal reflux disease in patients with metabolic syndrome]. Medicinskij alfavit. 2018; 2, 20(357): 48–51. (in Russian).
- Uspenskiy Yu.P., Gulunov Z.H., Sousova Ya.V. Kliniko-instrumental'naya harakteristika pacientov s gastroezofageal'noj reflyuksnoj bolez'yu i metabolicheskim sindromom. [Clinical and instrumental characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease and metabolic syndrome]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 73. (in Russian).
- Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A., Uspenskiy Yu.P. et al. Psihologicheskij status i kachestvo zhizni pacientov s metabolicheskim sindromom. [Psychological status and quality of life of patients with metabolic syndrome]. Medicinskij alfavit. 2019; 3, 20(395): 46–50. (in Russian).

5. Sousova Ya.V., Gulunov Z.H. Vliyanie social'no-ekonomiceskikh faktorov na psihologicheskij status pacientov s metabolicheskim sindromom. [Influence of socio-economic factors on the psychological status of patients with metabolic syndrome] V knige: Metabolicheskij sindrom. Fundamental'nye i klinicheskie aspekty — ot teorii k praktike. 2018: 25–6. (in Russian).
6. Sousova Ya.V., Gulunov Z.H. Psihologicheskij status, pitanie i kachestvo zhizni pacientov s metabolicheskim sindromom. [Psychological status, nutrition and quality of life of patients with metabolic syndrome]. V knige: Materialy medicinskogo foruma “II nedelya obrazovaniya v Elizavetinskoy bol'nice”. SPb GBUZ Elizavetinskaya bol'nica. 2018: 27–8. (in Russian).

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИИ ЖЕЛЧИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

© Геннадий Георгиевич Родионов¹, Юрий Павлович Успенский^{2, 3},
 Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Кямалия Низамитдинова Наджафова²,
 Аделя Руслановна Искалиева², Антон Викторович Кощеев⁴,
 Игорь Игнатьевич Шантыр¹, Екатерина Владимировна Светкина¹

¹ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. 197082, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54

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

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Контактная информация: Кямалия Низамитдинова Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Поступила: 10.04.2022

Одобрена: 29.04.2022

Принята к печати: 11.05.2022

РЕЗЮМЕ. В данной статье обсуждается, каким составом и свойствами обладает желчь в нормальных физиологических условиях, как протекают сложные процессы синтеза и рециркуляции желчных кислот — важнейшего компонента желчи, и как меняются состав и свойства желчи при желчнокаменной болезни. В статье также приведены данные оригинального исследования, в котором впервые определены абсолютные значения содержания желчных кислот в пузырной желчи пациентов с желчнокаменной болезнью методом хромато-масс-спектрометрии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желчь; желчнокаменная болезнь; желчные кислоты; хромато-масс-спектрометрия желчных кислот.

SOME ASPECTS OF BILE PHYSIOLOGY IN NORM AND IN PATHOLOGY

© Gennady G. Rodionov¹, Yury P. Uspenskiy^{2, 3}, Yulia A. Fominykh^{2, 3},
 Kyamalya N. Nadzhafova², Adelya R. Iskalieva², Anton V. Kosheev⁴,
 Igor I. Shantyr¹, Ekaterina V. Svetkina¹

¹ The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia. 197082, Saint-Petersburg, str. Optometrists, 54

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

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41; 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Received: 10.04.2022

Revised: 29.04.2022

Accepted: 11.05.2022

SUMMARY. This article discusses the composition and properties of bile in normal physiological conditions, how the complex processes of synthesis and recycling of bile acids — the most important component of bile — proceed, and how the composition and properties of bile change in

cholelithiasis. The article also presents data from an original study in which the absolute values of the content of bile acids in the cystic bile of patients with cholelithiasis by chromatography-mass spectrometry were determined for the first time.

KEY WORDS: bile, gallstone disease, bile acids, chromatography-mass spectrometry of bile acids.

ВВЕДЕНИЕ

История изучения гуморальных сред организма уходит корнями в давние века. Еще на заре истории медицины Гиппократ впервые сформулировал учение о «соках» тела. Он развел идею, позаимствованную из философии Эмпедокла, полагавшего, что Вселенная создана из четырех основных элементов — земли, воздуха, огня и воды, и что все известные вещества представляют собой различные сочетания этих элементов. Что же касается человеческого тела, то в нем эти элементы принимают форму четырех жидкостей, или «соков», организма: крови, черной желчи, желтой желчи и слизи (флегмы). Эти «соки», по Гиппократу, составляют основу человеческого тела и могут служить причиной болезни либо здоровья, в зависимости от их соотношения, избытка или недостатка.

Оставленное Гиппократом наследие позволило Галену, личному врачу императора Марка Аврелия, сформулировать учение о четырех типах темпераментов и увязать их с теорией «телесных соков», чтобы объяснить индивидуальные различия в поведении и доминирующих эмоциях людей. Согласно Галену, сангвенический темперамент или чрезмерная веселость обусловлены избытком крови, а меланхолический темперамент — избытком черной желчи. Повышенное содержание слизи — причина флегматичности, а чрезмерное содержание в организме желтой желчи — причина холерического темперамента (вспыльчивость, вспышки гнева).

Желчь (лат. *bilis*) — выделяемая печенью и накапливаемая в желчном пузыре жидкость, горькая на вкус, имеющая специфический запах, зеленоватый или желтоватый цвет.

Сегодня нам известно, что желчь — важная субстанция нашего организма. Она выполняет различные функции в организме человека [6]:

- эмульгирует жиры, увеличивая их поверхность для гидролиза липазой;
- повышает активность панкреатических и кишечных ферментов;

- нейтрализует кислый желудочный сок;
- инактивирует пепсины;
- способствует всасыванию жирорастворимых витаминов, аминокислот, холестерина, солей кальция;
- участвует в пристеночном пищеварении, облегчая фиксацию ферментов на микроворсинках кишки;
- усиливает моторику кишечника;
- стимулирует желчеобразование и желчеизделие;
- тормозит развитие патогенной флоры, предупреждает гнилостные процессы в кишечнике.

Рассмотрим некоторые особенности состава и физиологии желчи в организме человека.

О ФИЗИОЛОГИИ ЖЕЛЧИ И ПРОЦЕССАХ ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ

Желчь является важным продуктом метаболизма и непрерывно синтезируется в гепатоцитах. В сутки образуется примерно 0,5–1,5 литра желчи. Окончательно желчь формируется как пищеварительный сок в желчных протоках и депонируется в желчном пузыре, откуда через желчевыводящие протоки выделяется в двенадцатиперстную кишку.

Согласно концептуальной модели выделены «активный» и «пассивный» пассаж печеночной желчи. «Активный» пассаж зависит от объема опорожнения желчного пузыря после еды или в межпищеварительном периоде, «пассивный» пассаж связан со скоростью абсорбции воды в желчном пузыре. Во время «активного» пассажа поступает только 1 объем (из 6–9) печеночной желчи, во время «пассивного» пассажа — 5–8 объемов [13].

Как известно, желчь представляет собой сложную коллоидную систему, состоящую на 80 % из воды, на 6 % из неорганических и на 14 % из органических компонентов. В сухом остатке желчи на долю холестерина приходится около 4 %, фосфолипидов — 22 %, желчных кислот (ЖК) — 67 %, пигментов — 0,3–0,5 %, белков — 4–5 %. Микроэлементы, обнаруженные в желчи, включают натрий,

фосфор, калий, кальций, медь, цинк, железо, марганец, молибден, магний и стронций. Важнейшим неорганическим компонентом желчи является бикарбонат, создающий щелочную реакцию, — pH 7,3–8 [2].

Белки желчи представлены альбуминами, иммуноглобулинами G и M, аполипопротеинами AI, AII, B, CI и CII, трансферином и альфа-2-макроглобином. Другие белки, которые были идентифицированы в желчи, но пока не определены количественно, включают эпидермальный фактор роста, инсулин, гаптоглобин, холецистокинин, лизосомальные гидроксилазы и амилазу. Некоторые из этих белков связывают холестерин и жирные кислоты и вовлечены в процессы нуклеации, кристаллизации холестерина.

Желчные пигменты, являющиеся малорасторимыми веществами, присутствуют в желчи, главным образом в виде коньюгатов билирубина со следами порфиринов и неконьюгированного билирубина.

Следует отметить, что по составу пузырная желчь отличается от печеночной. В желчном пузыре происходит всасывание воды и солей, поэтому пузырная желчь более вязкая, темная и густая. Доля сухого остатка в ней уменьшается до 20%, к желчи добавляется слизь желчных протоков и пузыря, pH снижается до 6,5–6,8.

Конечно же, ведущая роль в стабилизации физико-коллоидных свойств желчи принадлежит ЖК, которые являются основной составной частью желчи, на их долю приходится около 60% органических соединений желчи [4]. ЖК были открыты более 150 лет назад, с тех пор интерес к их роли в организме человека постоянно растет. Обусловлено это тем, что они вовлечены во многие физиологические процессы, нарушение которых способствует формированию широкого спектра гепатобилиарных и кишечных расстройств [4]. Однако ЖК долго оставались малоизученными из-за методических трудностей количественного определения. Совершенствование методов исследования позволило получить новые сведения о ЖК, их метаболизме, энтерогепатической циркуляции, содержании в крови, тканях, желчи [1, 8].

В желчи человека в основном содержатся холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая (ХДХК) кислоты, в небольшом количестве содержатся литохолевая кислота, а также аллохолевая и урсодезоксихолевая (УДХК) кислоты, являющиеся стереоизомерами холевой и ХДХК [4].

Желчные кислоты — амфи菲尔ные соединения, и на границе раздела двух сред их гидрофильная часть молекулы направлена в водную среду, а липофильная часть обращена в липидную среду. На этом основании их разделяют на гидрофобные и гидрофильные. К первой группе относятся холевая, дезоксихолевая и литохолевая, а ко второй — УДХК и ХДХК.

Гидрофобные ЖК оказывают важные пищеварительные эффекты: участвуют в эмульгации жиров, стимуляции панкреатической липазы, образовании мицелл с жирными кислотами, также они стимулируют выход в желчь холестерина и фосфолипидов, снижают синтез альфа-интерферона в гепатоцитах и обладают выраженным детергентным свойством.

Гидрофильные ЖК также обладают пищеварительными эффектами, при этом они снижают абсорбцию холестерина в кишечнике, его синтез в гепатоците и поступление в желчь. Кроме того, они уменьшают детергентное действие гидрофобных ЖК, стимулируют выработку альфа-интерферона гепатоцитами [4].

ЖК, синтезируемые из холестерина в печени, являются первичными. Вторичные ЖК образуются из первичных ЖК под влиянием кишечных бактерий, а третичные ЖК являются результатом модификации вторичных ЖК кишечной микрофлорой или гепатоцитами. Суммарное содержание ЖК составляет: холевая — 35%, ХДХК — 35%, дезоксихолевая — 25%, УДХК — 4%, литохолевая — 1% [4]. В физиологических условиях свободные ЖК практически не встречаются и секретируются преимущественно в виде коньюгатов с глицином или таурином. При этом образуются гликохолевая, таурохолевая, а также гликохенодезоксихолевая и таурохенодезоксихолевая кислоты (рис. 1) [5].

Именно ЖК ответственны за выполнение функций желчи, включающих элиминацию свободного и этерифицированного холестерина, гидрофобных метаболитов с молекуллярной массой 300–500 дальтон, таких как билирубин и порфирины. Кроме того, ЖК способствуют выведению многих ксенобиотиков, лекарственных соединений и тяжелых металлов [5].

При приеме пищи желчь поступает в кишечник, и ЖК ускоряют липолизис и усиливают абсорбцию жирных кислот и моноглицеридов в тонкой кишке, где под воздействием липаз и при участии солей желчных

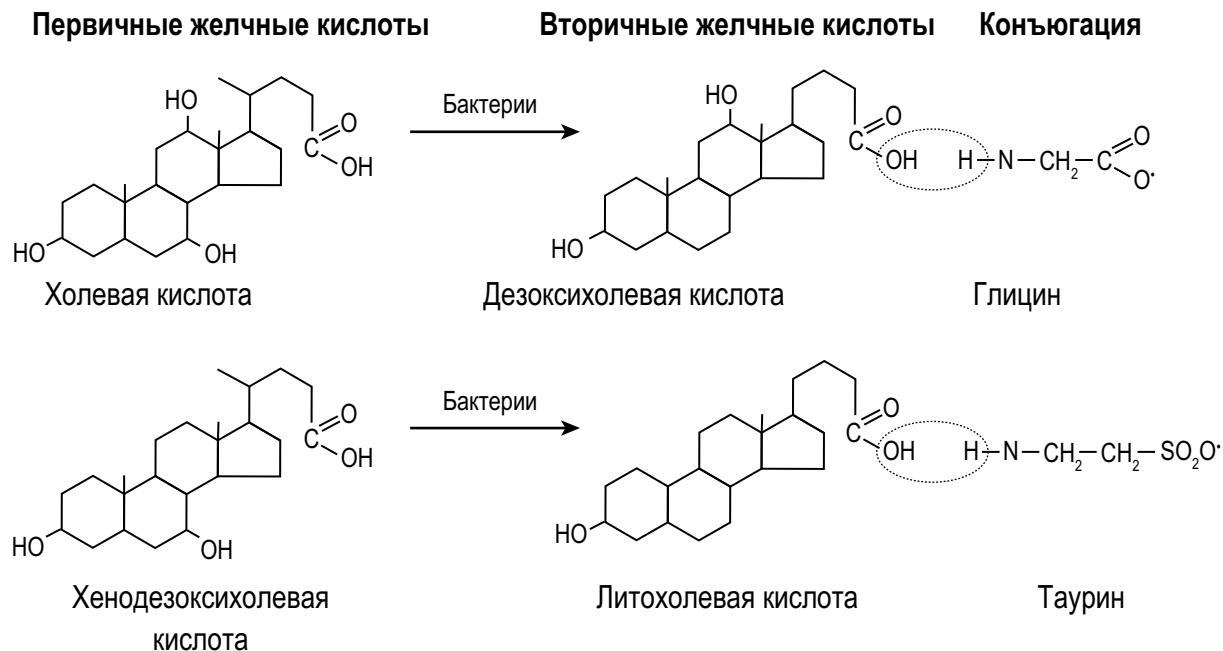


Рис. 1. Преобразования желчных кислот в энтерогепатическом цикле [22]

кислот образуется эмульсия, состоящая из липоидно-желчных комплексов. Эти комплексы активно всасываются энteroцитами и там распадаются, при этом жирные кислоты и моноглицериды остаются в энteroците, а ЖК поступают обратно в просвет кишки и вновь принимают участие в обмене жиров. Такой механизм позволяет максимально эффективно их использовать. ЖК влияют на синтез холестерина, при этом скорость синтеза холестерина в тонкой кишке зависит от концентрации желчных кислот в просвете кишечника [4].

Процесс желчеобразования непрерывен, за ночной период суток практически весь пул ЖК (около 4 грамм) находится в желчном пузыре. В то же время для нормального пищеварения в течение суток человеку необходимо 20–30 грамм ЖК. Это обеспечивается за счет процесса энтерогепатической циркуляции. ЖК, синтезированные в гепатоцитах, через систему желчных протоков попадают в двенадцатиперстную кишку, где принимают активное участие в процессах метаболизма и всасывания жиров. Большая часть ЖК всасывается преимущественно в дистальных отделах тонкой кишки в кровь и через систему воротной вены вновь доставляется в печень, где реабсорбируется гепатоцитами и вновь выделяется с желчью, заканчивая энтерогепатический кругооборот. В зависимости от характера и количества принятой пищи количество энтерогепатиче-

ских циклов в течение суток может достигать 5–10 [4].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЖЕЛЧИ ПРИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — одна из самых распространенных болезней пищеварительной системы. Распространенность ЖКБ демонстрирует постоянный рост и составляет в развитых странах 10–15% [14, 17]. По прогнозам ВОЗ при сохранении современных темпов роста к 2050 году ЖКБ будет страдать 20% населения.

Давно известны факторы риска ЖКБ, составляющие «правило 5 F»: женский пол (female), возраст старше 40 лет (forty), ожирение при индексе массы тела более 30 (fat), множественные беременности (fertile), диспепсия с метеоризмом (flatulent) [18]. И если раньше облик заболевания представляла пышнотелая дама в возрасте после 40 лет, рожавшая детей, то в наше время этот облик меняется.

В современном мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности ЖКБ среди лиц молодого возраста. Уже не нонсенс выявление холелитиаза в детском возрасте с частотой около 5%. Наблюдается также изменение гендерного соотношения пациентов за счет увеличения количества заболевших мужчин. Если ранее соотношение женщин и мужчин составляло 5–6:1, то теперь оно составляет 2–3:1 [15]. Факторы

риска и патогенез заболевания довольно хорошо изучены. Однако некоторые аспекты метаболизма при ЖКБ по-прежнему вызывают дискуссии и требуют дальнейшего изучения.

Выделяют различные причины образования камней в желчном пузыре. Это ускоренная кристаллизация холестерина в перенасыщенной холестерином желчи, накопление холестерина в стенке или полости желчного пузыря; нарушения в обмене апобелка, ответственного за транспорт холестерина в клетку; гипофункция желчного пузыря с длительным застоем желчи, гиперсекреция слизи на фоне воспаления в стенках желчевыводящих путей, дислипидемия [10, 20]. Важнейшим фактором риска болезни является наследственная предрасположенность. Описано около 50 генов, играющих ту или иную роль в патогенезе ЖКБ. В семьях с предрасположенностью к ЖКБ по линии матери эта патология встречается гораздо чаще, чем по линии отца [18].

Различные причины камнеобразования приводят к запуску двух основных патогенетических механизмов развития заболевания (табл. 1) [3].

Надо сказать, что процессы формирования литогенной желчи при дислипидемии и без нее различаются. У лиц без нарушений липидного обмена желчь перенасыщается холестерином вследствие уменьшения размера пула ЖК, содержания которых оказывается недостаточно для поддержания холестерина в растворенном состоянии [15]. При нарушениях липидного обмена происходит повышение экскреции холестерина в желчь и выпадение в осадок кристаллов моногидрата холестерина, что создает основу для формирования билиарного сладжа и конкрементов. Формирование липидного профиля сыворотки крови в свою очередь зависит от системы аполипопротеинов. Аполипопротеины и рецепторы к ним контролируют уровень липидов плазмы и косвенно — скорость синтеза холестерина в печени [12]. Функционально важным аполипопротеином, входящим в состав всех классов липопротеидов, является аполипопротеин Е,

роль которого в формировании ЖКБ не подвергается сомнению. Согласно литературным данным, при ЖКБ у взрослых в 20% случаев выявляется фенотип E4/E3 [23]. Аллель E4 со-пряжена с гиперхолестеринемией и предрасполагает к развитию атеросклероза [25]. При изучении ассоциации генов-кандидатов с ЖКБ ученые продолжают выявлять гены, участвующие в гомеостазе холестерина [11].

Результаты проведенных в последние десятилетия исследований свидетельствуют о том, что холецистэктомия может вызвать неблагоприятные метаболические последствия. Предположительно, механизмы их развития опосредованы нарушенным транскишечным потоком ЖК, которые производят метаболические сигналы в отсутствии желчного пузыря и ритмических циклов в состоянии голода и приема пищи и кормления [16].

Удаление желчного пузыря лишь избавляет организм от пораженного органа, не компенсируя сложных патофизиологических нарушений, наблюдающихся при ЖКБ, поэтому в большинстве случаев не может считаться окончательным этапом лечения. Проявления постхолецистэктомического синдрома, такие как холангитиаз и холедохолитиаз, развиваются нередко и становятся наиболее частой причиной рецидива болей и повторных операций [18]. До настоящего времени патогенетические механизмы литогенеза после холецистэктомии остаются недостаточно изученными, вероятной причиной рассматривается сохранение дисхолии желчи.

У больных хроническим калькулезным холециститом и после холецистэктомии повышена пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (рис. 2). Как следствие, у таких больных увеличено образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты и накопление ее в гепатоцитах, формирование морфологических изменений в печени (неспецифический реактивный гепатит) и возникновение холестаза [15].

У здоровых людей концентрация ЖК в крови весьма низкая и меняется в микромолярном диапазоне в зависимости от фазы пищеварения,

Таблица 1

Основные теории развития желчнокаменной болезни

Фундаментальная причина	Механизм камнеобразования
Застой желчи	Камнеобразование вследствие дискинезии желчных путей или изменений вязкости желчи
Литогенность желчи	Камнеобразование за счет изменения состава секретируемых желчных кислот вследствие метаболических нарушений

возраста, пола, физиологического статуса [26]. При развитии холестаза, независимо от его происхождения, уровни ЖК в крови резко возрастают, в этих случаях токсические свойства желчных кислот проявляют себя в полной мере [21]. Концентрация ЖК в гепатоцитах здоровых людей в 100–1000 раз ниже, чем в желчи [23]. Трудности распознавания побуждают искать более надежные и достаточно информативные методы их диагностики [9]. Количественное определение ЖК в сыворотке крови приобретает большое значение в целях диагностики и оценки эффективности лечения патологии гепатобилиарной системы.

Достаточно информативным является определение ЖК в биосубстратах методом хроматографии и масс-спектрометрии. Полученные данные можно использовать для дифференциации различной патологии печени и желчевыделительной системы, а также для изучения клиренса желчных кислот в нагруженных пробах [19]. При ЖКБ точное определение содержания ЖК приобретает важное значение, особенно для оценки эффективности литолитической терапии и профилактики камнеобразования.

ДАННЫЕ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Нашим коллективом выполнено исследование, в ходе которого определены уровни ЖК в пузырной желчи пациентов с ЖКБ ме-

тодом хромато-масс-спектрометрии (ХМСМ). В исследовании участвовало 26 пациентов в возрасте 18–45 лет с ЖКБ (камни в желчном пузыре), которым выполнялась плановая лапароскопическая холецистэктомия на базе 3-го хирургического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». У части пациентов (9 человек) по данным липидограммы наблюдались изменения липидного спектра крови — группа ЖКБ+ДЛ (дислипидемия), у остальных (17 человек) был нормальный липидный профиль крови — группа ЖКБ. Для исследования липидного спектра крови использовались образцы плазмы крови, забранной у пациентов перед проведением оперативного вмешательства. Образцы желчи были эвакуированы из желчного пузыря, удаленного в ходе плановой лапароскопической холецистэктомии.

Выполнение ХМСМ ЖК проводилось на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Для выполнения данного лабораторного исследования использовалась хроматографическая колонка Zorbax SB-C18 150 мм × 2,1 мм × 5 мкм, режим элюирования — градиентный, скорость потока — 0,2 мл/мин, подвижная фаза А — 10 mM ацетат аммония + 0,1% муравьиной кислоты — 30%, подвижная фаза В — метанол HPLC grade или аналогичный — 70%; с 10-й по 15-ю минуту фаза А — 80%, фаза В — 20%; с 20-й по 23-ю минуту фаза А — 10%, фаза В —

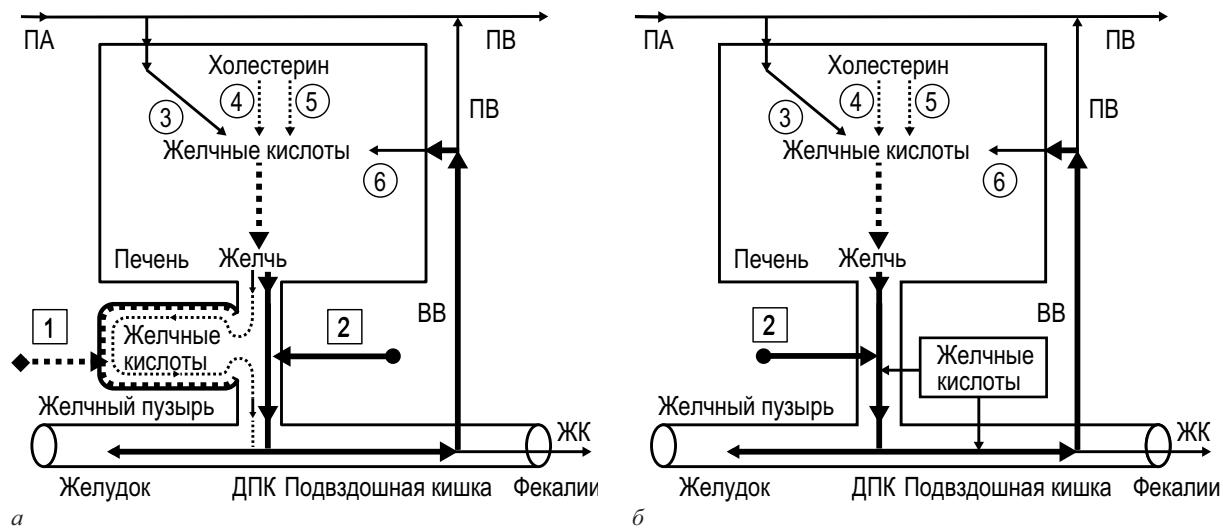


Рис. 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом (а) и у больных после холецистэктомии (б) [13]. 1 — пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 2 — пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот; 3 — поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии; 4 — синтез холевой кислоты: холестерин-7 α -гидроксилаза; 5 — синтез хенодезоксихолевой кислоты: холестерин-27-гидроксилаза; 6 — поступление желчных кислот в печень по воротной вене. ВВ — воротная вена; ДПК — двенадцатиперстная кишка; ЖК — желчные кислоты; ПА — печеночная артерия; ПВ — печеночная вена

90%, с 30-й по 40-ю минуту фаза А — 30%, фаза В — 70%. Аналитические сигналы обрабатывались при помощи программного обеспечения хромато-масс-спектрометра с использованием градуировочных зависимостей, рассчитываемых методом наименьших квадратов, учета и коррекции фона, при необходимости — учета взаимного влияния измеряемых веществ [19].

Референсные значения содержания различных ЖК в сыворотке крови разработаны лабораторией при изучении показателей у молодых здоровых лиц. Что касается уровней ЖК в желчи здоровых лиц, референсные значения не разработаны, а в имеющихся источниках мировой литературы в основном отражены процентные соотношения ЖК, абсолютные величины для отдельных ЖК описаны для небольшого числа наблюдений в единичных источниках [7, 24]. Полученные нами результаты содержания ЖК в желчи больных ЖКБ приведены в таблице 2.

Содержание ЖК в желчи всех пациентов с ЖКБ ($n=26$) без разделения по липидному профилю крови отражено на рис. 3. Уровни всех ЖК желчи весьма варьировали, минимальные и максимальные показатели ЖК иногда отличались более чем в 10 000 раз. В группе ЖКБ содержание ЖК значительно превышало таковые в группе ЖКБ+ДЛ. В группе ЖКБ максимальными оказались уровни холевой и ХДХК, в то время как в группе ЖКБ+ДЛ наибольшие значения приходились на гликохолевую и таурохолевую.

Таким образом, в желчи больных с нормальным липидным спектром крови преобладали свободные ЖК, в то время как в группе с нарушениями липидного спектра максимальные значения приходились на связанные ЖК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль желчи в организме человека сложно переоценить. В настоящее время продолжается дискуссия о роли разных ЖК в патогенезе ЖКБ. Одни авторы сообщают о патологической роли снижения концентрации ХДХК при холелитиазе, другие придают большее значение уменьшению содержания ХК, третьи подчеркивают роль увеличения уровня ДХК или отрицают ее значение для литогенеза. Недостаточно изучены уровни ЖК в сыворотке крови при хронической форме холецистита, поскольку основная масса имеющихся работ ориентирована на острое течение. Крайне мало данных

Таблица 2
Уровни ЖК в желчи пациентов с ЖКБ, определенные методом ХМСМ, нг/мл

Кислота	ЖКБ		ЖКБ+ДЛ	
	желчь		желчь	
	мин.	макс.	мин.	макс.
Холевая	10,5	8698,6	68,5	1274,0
Дезоксихолевая	3,0	36 313,8	7,5	122,1
Хенодезоксихолевая	1,3	11 945,0	5,1	4568,3
Урсодезоксихолевая	21,4	861,9	38,3	319,0
Литохолевая	2,1	9374,0	2,4	77,6
Гликохолевая	10,7	22 886,9	6,7	19 455,9
Таурохолевая	1,4	14418,7	2,7	12 057,7

об уровнях желчных кислот в желчи в норме и при патологии. Дальнейшие изыскания в этой области кажутся оправданными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах, том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Гайтон А.К., Холл Д.Е. Медицинская физиология. М.: Логосфера; 2008.
3. Дюжева Т.Г., Люндуп А.В., Клабуков И.Д. и соавт. Перспективы создания тканеинженерного желчного протока. Гены и клетки. 2016; 11(1): 43–7.
4. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 4: 3–13.
5. Загоскин П.П., Ерлыкина Е.И. Желчные кислоты — новый тип стероидных гормонов, регулирующих неспецифические энерготраты организма. Современные технологии в медицине. 2020; 12(5): 114–28.
6. Каюмова А.Ф., Самоходова О.В., Тупиневич Г.С. и др. Физиология системы пищеварения. Учебное пособие. Уфа; 2019.
7. Клименко В.Н., Сиволап Д.В., Каплаушенко А.Г., Варинский Б.А. Профиль желчных кислот у больных, оперированных по поводу желчнокаменной болезни (холецистэктомия), по данным жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией. Запорожский медицинский журнал. 2017; 19(6): 752–7.
8. Макарова К.С., Сайфутдинов Р.Г. Роль желчных кислот при заболеваниях билиарной системы. Сибирский медицинский журнал. 2013; 1: 27–9.
9. Миннуллина З.Щ., Кияшко С.В., Макарова К.С. и др. Содержание желчных кислот в сыворотке крови

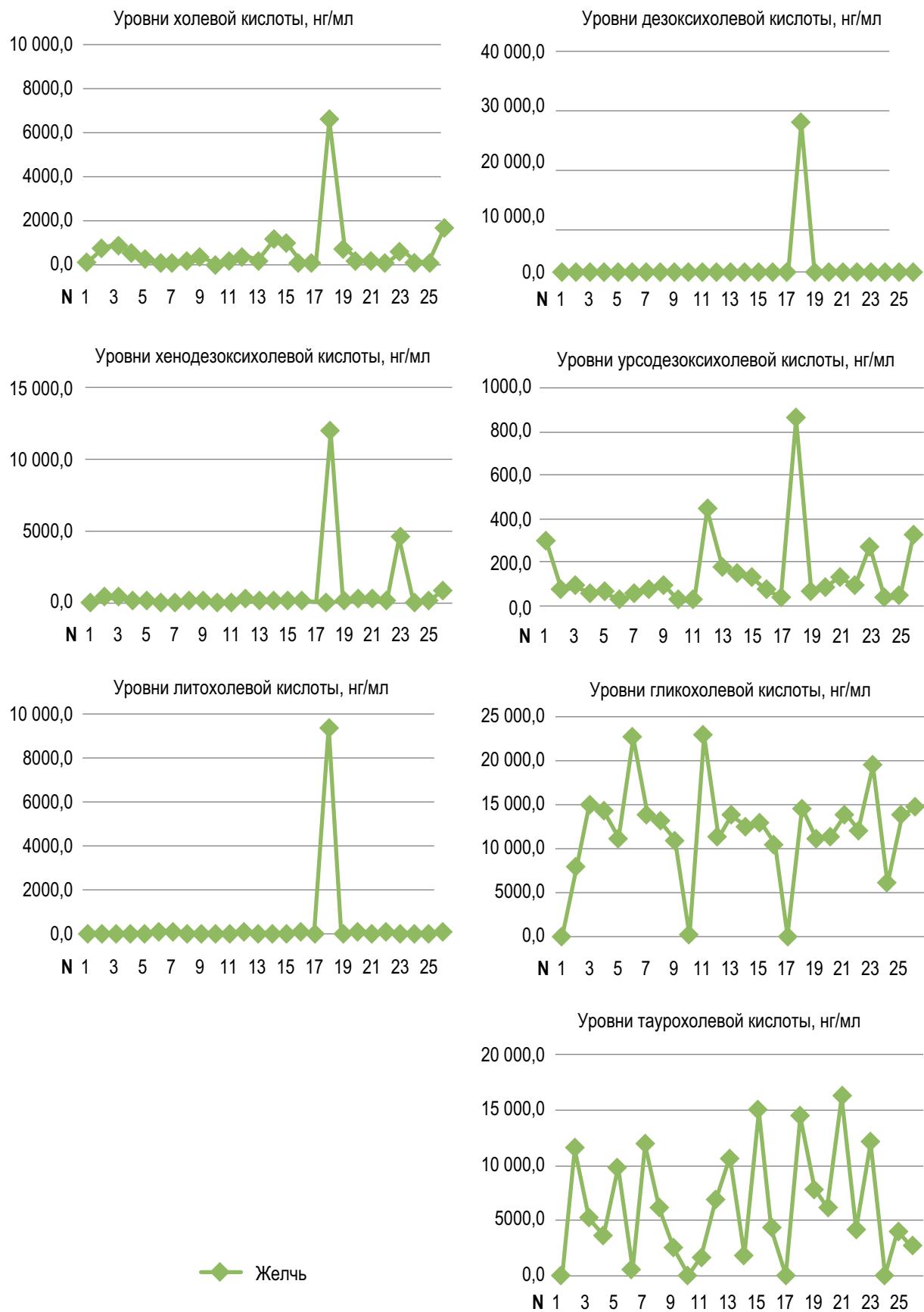


Рис. 3. Уровни желчных кислот в пузырной желчи пациентов с желчнокаменной болезнью

- здоровых людей. Практическая медицина. 2015; 6(91): 119–21.
10. Павелец К.В., Гацко Д.В., Русанов Д.С. Современный подход к лечению холедохолитиаза. Медицина: теория и практика. 2018; 3(3): 27–33.
 11. Сагдатова А.А., Зулкарнеев Р.Х., Хуснутдинова Э.К. и др. Многофакторная клинико-генетическая модель развития желчнокаменной болезни. Практическая медицина. 2017; 6(107): 108–12.
 12. Тюрюмин Я.Л. Формирование литогенной желчи. Новый взгляд на старые проблемы. <https://www.drтурумин.com/> (ссылка активна на 19.04.2022)
 13. Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология обмена холестерина (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2(84): 153–8.
 14. Ульянов Ю.Н., Багненко С.Ф., Сухарев В.Ф. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни у пациентов с высоким операционным риском. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2002; 161(6): 76–9.
 15. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. Терапевтический архив. 2021; 93(2): 209–14.
 16. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 23–9.
 17. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Опыт применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию. Врач. 2021; 9: 27–33.
 18. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Роль липидов сыворотки крови в развитии желчнокаменной болезни. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1: 59–71.
 19. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Родионов Г.Г. и др. Особенности метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 2(198): 54–63.
 20. Ciaulaa A.D., Wangb D. Q.-H., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. Curr Opin Gastroenterol. 2018; 34(2): 71–80.
 21. Deutschmann K., Reich M., Klindt C. et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018; 1864(4 Pt B): 1319–25.
 22. Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. Acta Pharm Sin B. 2015; 5(2): 135–44.
 23. Li T., Chiang J.Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. Pharmacol Rev 2014; 66(4): 948–83.
 24. Perwaiz S., Tuchweber B., Mignault D. et al. Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. J Lipid Res. 2001; 42(1): 114–9.
 25. Rahilly-Tierney C.R., Arnett K.E., North D.K. et al. Apolipoprotein E4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional cohort study. Lipids Health Dis. 2011; 10.
 26. Schmid A., Neumann H., Karrasch T. et al. Bile acid metabolome after an oral lipid tolerance test by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). PLoS One 2016; 11(2): e0148869.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike v 2-h tomah, tom 2. Moskva: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian).
2. Gayton A.K., Holl D. E. Meditsinskaya fiziologiya. [Medical physiology] Moskva: Logosfera; 2008.
3. Dyuzheva T.G., Lyundup A.V., Klabukov I.D. i dr. Perspektivy sozdaniya tkaneinzhernogo zhelchnogo protoka. [Prospects for the creation of a tissue-engineered bile duct] Geny i kletki. 2016; 11(1): 43–7. (in Russian).
4. Ilchenko A.A. Zhelchnye kisloty v norme i patologii. [Bile acids in normal and pathological conditions] Experimental'naya i clinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 4: 3–13. (in Russian).
5. Zagorskin P.P., Erlykina E.I. Zhelchnye kisloty — novyi tip steroidnykh gormonov, reguliruyushchich nespecificheskie energozatraty organizma. [Bile acids are a new type of steroid hormones regulating nonspecific energy expenditure of the body] Sovremennye tekhnologii v medicine. 2020; 12(5): 114–28. (in Russian).
6. Kayumova A.F., Samohodova O.V., Tupinevich G.S. i dr. Fiziologiya sistemy pishchevareniya. [Physiology of digestive system] Uchebnoe posobie. Ufa; 2019. (in Russian).
7. Klimenko V.N., Sivolap D.V., Kaplaushenko A.G., Varinsky B.A. Profil' zhelchnykh kislot u bol'nykh, operirovannykh po povodu zhelchnokamennoi bolezni (kholetsistektomiya), po dannym zhidkostnoy chromatografii s mass-spectrometricheskoy detektsiei. [Bile acid profile in patients operated for cholelithiasis (cholecystectomy), according to liquid chromatography with mass spectrometric detection] Zaporozhskij medicinskij zhurnal. 2017; 19(6): 752–7. (in Russian).
8. Makarova K.S., Sayfutdinov R.G. Rol' zhelchnykh kislot pri zabolevaniyach biliarnoy sistemy. [The role of bile acids in diseases of the biliary system] Sibirskij medicinskij zhurnal. 2013; 1: 27–9. (in Russian).

9. Minnullina Z.S., Kiyashko S.V., Makarova K.S. i dr. Soderzhanie zhelchnych kislot v syvorotke krovi zdorovych lyudey [The content of bile acids in the blood serum of healthy people]. Practicheskaya meditsina. 2015; 6(91): 119–21. (in Russian).
10. Pavelec K.V., Gacko D.V., Rusanov D.S. Sovremennyj podhod k lecheniyu holedoholitiazu [Modern approach to the treatment of choledocholithiasis]. Medicina: teoriya i praktika. 2018; 3(3): 27–33. (in Russian).
11. Sagdatova A.A., Zulkarneev R. Ch., Chusnutdinova E.K. i dr. Mnogofaktornaya kliniko-geneticheskaya model' razvitiya zhelchnokamennoy bolezni. [Multifactorial clinical and genetic model of the development of cholelithiasis]. Prakticheskaya meditsina. 2017; 6(107): 108–12. (in Russian).
12. Tyurumin Ya.L., Formirovanie litogennoy zhelchi. Novyi vzglyad na starye problemy. [Development of lithogenic bile. New look at old problems]. <https://www.drturumin.com/> (the link is active on 04.19.2022) (in Russian)
13. Tyurumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyurumina E.E. Fiziologiya obmena cholesterolina (obzor). [Physiology of cholesterol metabolism (review)]. Byulleten' VSNTS SP RAMN. 2012; 2(84): 153–8.
14. Ul'yanov Yu.N., Baginenko S.F., Suharev V.F. Maloinvasive tekhnologii v lechenii zhelchnokamennoj bolezni u pacientov s vysokim operacionnym riskom [Minimally invasive technologies in the treatment of cholelithiasis in patients with high operational risk]. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2002; 161(6): 76–9 (in Russian).
15. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Patogeneticheskie aspect razvitiya zhelchnokamennoy bolezni u bol'nych s metabolicheskim sindromom. [Pathogenetic aspects of the development of cholelithiasis in patients with metabolic syndrome]. Terapevticheskij arhiv. 2021; 93(2): 209–14. (in Russian).
16. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Otdalennye posledstviya laparoskopicheskoy choletsistektomii. [Long-term consequences of laparoscopic cholecystectomy]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 23–9. (in Russian).
17. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Opyt primeneniya kombinirovannoy schemy s preparatami ursodezoksicholevoi kisloty i mebeverina u patsientov s zhelchnokamennoi bolezn'iu. [Experience of using a combined regimen with ursodeoxycholic acid and mebeverin in patients with cholelithiasis who underwent cholecystectomy]. Vrach. 2021; 9: 27–33. (in Russian).
18. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Rol' lipidov syvorotki krovi v razvitiu zhelchnokamennoy bolezni. [The role of serum lipids in the development of cholelithiasis]. Universitetsskiy terapeuticheskij vestnik. 2019; 1: 59–71. (in Russian).
19. Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Rodionov G.G. i dr. Osobennosti metabolizma zhelchnykh kislot u patsientov s zhelchnokamennoy bolezn'yu. [Features of bile acid metabolism in patients with cholelithiasis]. Eksperimental'naya i clinicheskaya gastroenterologiya. 2022; 2(198): 54–63. (in Russian).
20. Ciaulaa A.D., Wangb D. Q.-H., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. Curr Opin Gastroenterol. 2018; 34(2): 71–80.
21. Deutschmann K., Reich M., Klindt C. et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018; 1864(4 Pt B): 1319–25.
22. Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. Acta Pharm Sin B. 2015; 5(2): 135–44.
23. Li T., Chiang J.Y. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. Pharmacol Rev 2014; 66(4): 948–83.
24. Perwaiz S., Tuchweber B., Mignault D. et al. Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. J Lipid Res. 2001; 42(1): 114–9.
25. Rahilly-Tierney C.R., Arnett K.E., North D.K. et al. Apolipoprotein E4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional cohort study. Lipids Health Dis. 2011; 10.
26. Schmid A., Neumann H., Karrasch T. et al. Bile acid metabolome after an oral lipid tolerance test by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). PLoS One 2016; 11(2): e0148869.

CLINICAL CASE

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: 10.56871/4179.2022.35.44.004

УДК 616.74-009.54+616.13-004.6+616.12-008.46-036.887-008.6-073.97

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПОКАЛИЕМИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ РАБДОМИОЛИЗА

© Андрей Сергеевич Галенко¹, Ксения Дмитриевна Охотникова¹, Александр Александрович Иванов¹, Сергей Андреевич Корепин¹, Александра Александровна Холкина¹, Яна Вячеславовна Соусова¹, Елена Анатольевна Андреева²

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

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Андрей Сергеевич Галенко — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru

Поступила: 01.03.2022

Одобрена: 26.04.2022

Принята к печати: 11.05.2022

РЕЗЮМЕ. Клинико-лабораторный синдром гипокалиемии является достаточно частой находкой у пациентов стационаров, и его выявление, как правило, не вызывает трудностей, тогда как определение непосредственной причины развития гипокалиемии, наоборот, нередко становится очень сложной задачей. Следует также помнить о том, что наличие данного электролитного расстройства способно приводить к изменениям действия широко применяемых в практике лекарственных препаратов, потенцируя риск развития их опасных побочных эффектов, что и продемонстрировано в данной статье.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рабдомиолиз; статины; гипокалиемия; клинический случай.

CLINICAL CASE OF HYPOKALEMIA COMPLICATED BY RABDOMYOLYSIS

© Andrey S. Galenko¹, Ksenia D. Okhotnikova¹, Aleksandr A. Ivanov¹, Sergey A. Korepin¹, Aleksandra A. Kholkina¹, Yana V. Sousova¹, Elena A. Andreeva²

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

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6

Contact information: Andrey S. Galenko — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: asgalenko@mail.ru

Received: 01.03.2022

Revised: 26.04.2022

Accepted: 11.05.2022

SUMMARY. Hypokalemia is a quite common syndrome in hospital patients. No difficulties to find hypokalemia itself, but in many cases are troubles in diagnosing the exact reason the hypokalemia. Doctors should keep in mind that hypokalemia may changes an action wide-spreading drugs to increase the risk of developing dangerous sideline effects, and the article demonstrates so.

KEY WORDS: rhabdomyolysis; statins; hypokalemia; clinical case.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, гипокалиемический синдром является достаточно распространенным явлением и встречается практически у каждого пятого госпитализированного пациента [3, 12]. Его клинические проявления варьируют от малосимптомных нарушений перистальтики гладкой мускулатуры кишечника до развития миопатии и тяжелых нарушений сердечного ритма.

Миопатия — общее название заболеваний мышечной ткани, включающее в себя такие понятия, как миалгия, миозит и рабдомиолиз. Миалгия — появление боли в мышцах без значимого повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) крови. Миозит — состояние, которое сопровождается повышением уровня КФК наряду с возникновением мышечной боли. Рабдомиолиз — патологический синдром, возникающий при массивном поражении поперечнополосатых мышц с появлением в результате этого в крови свободного миоглобина и повышением КФК в 40 раз и более по сравнению с нормой [2, 6, 16, 21].

Такой побочный эффект терапии статинами, как миопатия, служит одной из наиболее частых причин их отмены. Согласно статистическим данным, миалгия беспокоит 5–7% пациентов, принимающих статины [1, 4], тогда как частота возникновения рабдомиолиза составляет 0,44–0,54 случая на 10 000 человек в год [14]. По данным исследования PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions), чаще всего симптомы миопатии отмечались при приеме симвастатина (18,2%), реже — флувастатина (5,1%). При приеме аторвастатина жалобы предъявляли 14,9%. Отмечено также, что для флувастатина описано наименьшее количество случаев рабдомиолиза [19].

Хотя по результатам многочисленных клинических испытаний статины считаются достаточно безопасными препаратами, необходимо учитывать, что частота возникновения побочных эффектов в реальной клинической практике значительно выше.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка К., 61 год, впервые поступила в отделение скорой медицинской помощи многопрофильного стационара 25 октября 2021 года в 02:00 с жалобами на ощущение сердцебиения, перебоев в работе сердца и общую слабость на фоне снижения пока-

зателей артериального давления (АД) до 80/60 мм рт.ст.

Из анамнеза установлено, что в 2018 году пациентке установлен диагноз: пароксимальная форма фибрилляции предсердий. Постоянной противоаритмической и антикоагулянтной терапии не получала. Длительный анамнез гипертонической болезни (адаптирована к уровню АД 130/80 мм рт.ст.). Осложнение в виде хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2а стадии, II функционального класса (ФК) (NYHA). За последний месяц перенесла два гипертонических криза. В анамнезе также отмечает хронический гепатит С (с 1996 года), гипотиреоз. Получала следующую терапию: амлодипин 5 мг в сутки однократно, периндоприл 4 мг в сутки однократно, эутирокс 25 мкг (без контроля тиреотропного гормона (ТТГ) в течение 6 месяцев), кишечнорастворимую форму ацетилсалициловой кислоты 75 мг в сутки однократно, бисопролол 5 мг в сутки однократно.

В течение последнего года отмечала ухудшение самочувствия в виде учащения приступов сердцебиения и перебоев в работе сердца. С сентября 2021 года эпизоды повышения АД до 210/100 мм рт.ст. После обращения в поликлинику была повышена суточная доза амлодипина до 10 мг, и с учетом выявленной дислипидемии впервые назначен аторвастатин 20 мг в сутки однократно. В течение 3–4 недель на фоне приема статинов отметила появление болей в мышцах и слабость при движении.

Со слов, 24 октября 2021 года около 15:00 пациентка отметила появление учащенных неритмичных сердцебиений. В течение нескольких часов данные жалобы сохранялись, присоединилась выраженная слабость, при самостоятельном измерении АД регистрировались значения 80/60 мм рт.ст., в связи с чем поздно вечером женщина вызывала бригаду скорой медицинской помощи и с диагнозом направления «пароксизм фибрилляции-трепетания предсердий» была в срочном порядке направлена в стационар.

При объективном обследовании: сознание ясное, состояние средней степени тяжести. Пульс ритмичный, 125 в минуту. АД 90/60 мм рт.ст. Дыхание жесткое, хрипов не выслушивается. Частота дыхания 17 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, физиологические отравления в норме. Неврологический статус без грубых отклонений от нормы.

В клиническом анализе крови: лейкоцитоз ($12,5 \times 10^9/\text{л}$) с преобладанием нейтрофилов ($9,0 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилов ($0,74 \times 10^9/\text{л}$)

и моноцитов ($1,0 \times 10^9/\text{л}$), также отмечен тромбоцитоз ($444 \times 10^9/\text{л}$). Среди биохимических показателей крови обращало внимание повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (63 с) и концентрации фибриногена (6 г/л). Повышенны значения аспартатаминотрансферазы (АСТ) (до 426 Ед/л) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (240 Ед/л), содержание общего билирубина (25 мкмоль/л) (табл. 1). На выполненной в стационаре электрокардиограмме (ЭКГ) от 02:33 25 октября 2021 года регистрируется синусовая тахикардия с частотой 114 в минуту, выраженные нарушения реполяризации, характерные для тяжелой гипокалиемии (рис. 1). Характерные изменения на ЭКГ позволили заподозрить электролитные расстройства, что и подтвердилось в повторном биохимическом анализе крови: выявлена гипокалиемия (до 1,5 ммоль/л) с гипернатриемией (148 ммоль/л), повышение КФК (до 1875 Ед/л) (табл. 1).

При эхокардиографическом исследовании определялись дегенеративные изменения аортального клапана, митральная недостаточность I степени, триkuspidальная недостаточность I степени, концентрическая гипертрофия левого желудочка, фракция выброса сохранена — 61% (Simpson). В назначенному тесте определения тропонина I показатель последнего повышен (0,31 мкг/л). В динамике через 3 часа

показатель снижается (0,27 мкг/л). На основании клинических проявлений, результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики назначена противоаритмическая (метопролол тартрат по 25 мг 2 раза в сутки), кардиотропная (глюкозо-калий-инсулиновая смесь из расчета 2,5 г калия в сутки) и антикоагулянтная (дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки) терапия, прекращен прием аторвастатина, назначен спиронолактон в дозе 25 мг в сутки.

При опросе утром 26 октября появились жалобы на боли и онемение верхних конечностей. Состояние пациентки оценивалось как стабильное, частота сердечных сокращений и АД нормализовались (табл. 2). Выявленная гипокалиемия объясняла изменения на ЭКГ, неврологические нарушения и позволяла заподозрить рабдомиолиз на фоне терапии статинами.

Однако на фоне проводимой терапии к вечеру 26 октября состояние пациентки ухудшилось, пульс стал аритмичным. На ЭКГ от 18:54 26 октября 2021 года синусовый ритм с частотой 37 в минуту, частая желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии (2 градации по Ryan), сохраняются проявления дизэлектролитных нарушений (рис. 2).

В связи с выраженным электролитными нарушениями и общим тяжелым состоянием пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. При осмотре 27 октября

Таблица 1

Динамика изменения лабораторных показателей

Показатель	Единица измерения	Референсные значения	25.10.21	26.10.21	27.10.21	28.10.21
Общий анализ крови						
Лейкоциты	10 ⁹ /л	(4–9)	12,5	—	9,81	9,23
Тромбоциты	10 ⁹ /л	(150–400)	444	—	395	339
Нейтрофилы	10 ⁹ /л	(1,2–6,8)	9	—	7,27	5,77
Моноциты	10 ⁹ /л	(0,3–0,8)	1	—	0,83	0,75
Эозинофилы	10 ⁹ /л	(<0,3)	0,74	—	0,41	1,07
Коагулограмма						
АЧТВ	с	(25–35)	63	—	28,2	25,6
Фибриноген	г/л	(2–4)	6	—	4,95	5,66
Биохимический анализ крови						
АЛТ	Ед/л	(<31)	241	271	255	214
АСТ	Ед/л	(<31)	426	590	526	366
Креатинин	мкмоль/л	(62–98)	58	71	52	49
КФК	Ед/л	(29–200)	—	1875	—	5455
Калий	ммоль/л	(3,5–5,1)	—	1,5	1,9	1,8
Натрий	ммоль/л	(136–145)	—	148	148	149

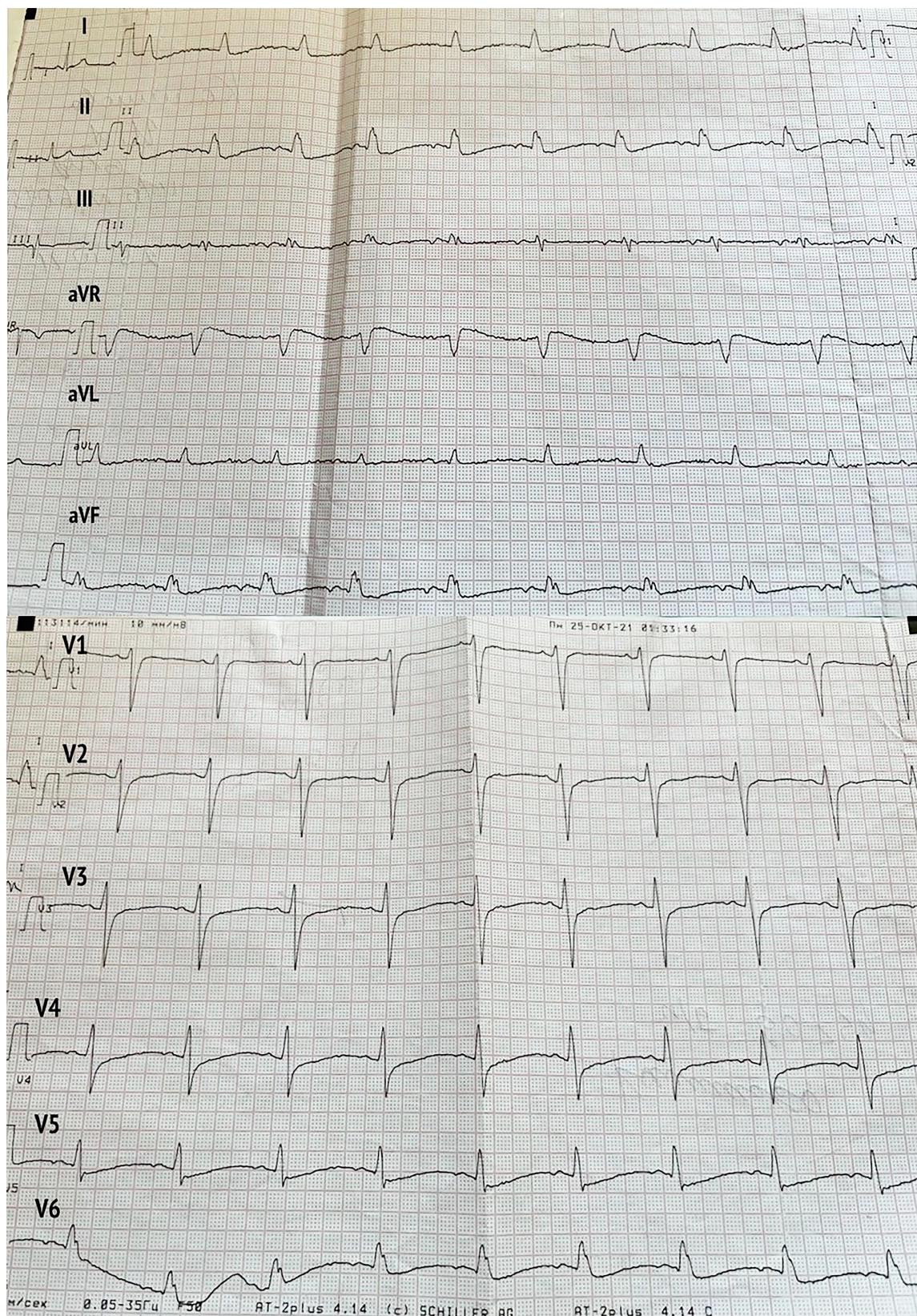


Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении в стационар

состояние пациентки оставалось тяжелым. По результатам биохимического анализа выраженность электролитных нарушений оставалась

на прежнем уровне (табл. 1). В общем анализе мочи отмечались протеинурия, уробилиногенурия и лейкоцитурия. Проводилось опреде-

Таблица 2

Динамика изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений

Показатель	Дата измерения			
	25.10.21	26.10.21	27.10.21	28.10.21
ЧСС (уд./мин)	125	77	78	82
АД (мм рт.ст.)	90/60	110/70	130/80	140/90

ление содержания в моче калия (18,8 ммоль/л при референсных значениях 40–225 ммоль/л) и натрия (95 ммоль/л при референсных значениях 40–225 ммоль/л). С целью исключения эндокринных причин гипокалиемии проводилась оценка тиреоидного профиля и уровня кортизола — показатели в норме. Оценка уровня альдостерона была технически невозможна в связи с предшествующей терапией ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонистами альдостерона. Принято решение об увеличении дозы спиронолактона до 50 мг в сутки. Продолжена симптоматическая коррекция водно-электролитных нарушений, антикоагулянтная и противоаритмическая терапия.

На фоне выраженных электролитных нарушений нарастающая неврологическая симптоматика. Учитывая характер электролитных нарушений, выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при котором надпочечники не визуализировались. При выполнении магнитной спиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болясным контрастированием (Омнипак-300 100 мл) от 27 октября 2021 года патологии надпочечников также не выявлено, определяются кисты (диаметром до 10 мм) SVIII печени, простая киста (диаметром до 14 мм) левой почки. В динамике при биохимическом анализе крови от 28 октября 2021 года отмечалось нарастание уровня КФК (5455 Ед/л), сохранение гипокалиемии и гипернатриемии (табл. 1). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлен синдром «пустого турецкого седла», данных за острое нарушение мозгового кровообращения не получено.

На фоне внутривенной дезинтоксикационной и инфузационной терапии, заместительной терапии препаратами калия (до 12,0 г в виде раствора 4% калия хлорида в сутки) состояние пациентки ухудшилось — 29 октября 2021 года в 02:20 констатирована биологическая смерть.

При посмертном патологоанатомическом исследовании выявлено опухолевидное образование желтого цвета диаметром 1,0 см в средней части левого надпочечника, представленное крупными полигональными клетками со светлой цитоплазмой, слабым полиморфизмом и гиперхромией ядер — светлоклеточная аденома; правый надпочечник не изменен. Это подтвердило изначальные предположения о значении патологии надпочечников в формировании водно-электролитных нарушений у пациентки. Обнаружены также изменения миоцитов — потеря поперечной исчерченности, отсутствие ядер, фрагментация, перимускулярная полиморфноклеточная инфильтрация и острое полнокровие микрососудов, характерные для рабдомиолиза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в клинической картине заболевания преобладал гипокалиемический синдром с мышечным поражением и нарушениями сердечного ритма.

Учитывая результаты аутопсии, выраженные электролитные нарушения можно связать с гормонально-активной аденомой надпочечника. Развивающийся при этом заболевании первичный гиперальдостеронизм обусловливает ренальные потери калия за счет усиления реабсорбции натрия и, соответственно, секреции калия в мочу [8, 13].

К сожалению, определение содержания альдостерона у данной пациентки было затруднено в связи с предшествующей терапией иАПФ и антагонистами альдостерона. Ультразвуковое исследование и МСКТ с контрастированием забрюшинного пространства оказались неинформативными ввиду малого размера опухоли и сложности ее визуализации.

Дополнительно усиление синдрома водно-электролитных нарушений могло быть обусловлено вероятным наличием гипотиреоза (анамнестически). Доказано, что снижение гормональной активности щитовидной железы вызывает нарушение чувствительности рецепторов коры надпочечников к адренокортикотропному гормону (АКТГ). Это, в свою очередь, по механизму обратной связи стимулирует образование АКТГ, который усиливает синтез и секрецию минералокортикоидов — дезоксикортикоэстера и альдостерона [9].

Нарушения сердечного ритма были обусловлены преимущественно электролитными нарушениями. На степень электролитных и метаболических расстройств оказывали

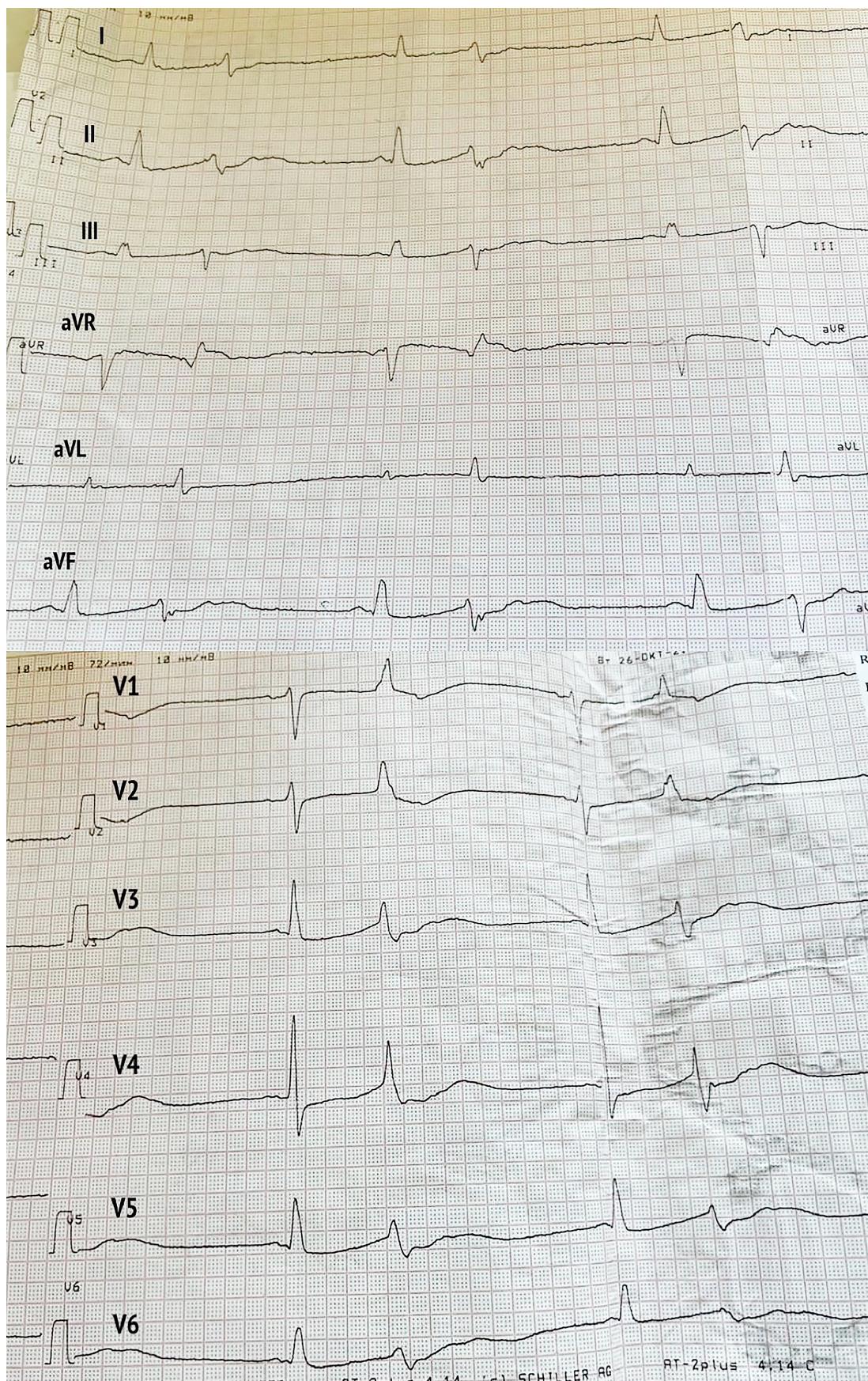


Рис. 2. Электрокардиограмма в динамике, вторые сутки пребывания в стационаре

также влияние поражение печени и гиперферментемия. Миопатия же могла быть следствием гипокалиемического синдрома, терапии статинами и гипотиреоза.

Патология щитовидной железы могла быть причиной латентной миопатии. Согласно литературным данным, дефицит гормонов щитовидной железы приводит к расстройству мембранный возбудимости миоцитов, и, следовательно, к нарушению их возбудимости [10, 17]. Кроме того, первичный гиперальдостеронизм с гипокалиемическим синдромом способен инициировать и поддерживать разрушение мышечной ткани путем гиперполаризации мембран миоцитов с инактивацией K_{Na}-насоса, нарушением гликолиза, отсутствием рабочей гиперемии поперечнополосатых мышц и ишемией мышечной ткани [5, 7].

В рассмотренном клиническом случае применение статинов способствовало клиническому проявлению латентной миопатии на фоне первичного гиперальдостеронизма и гипотиреоза, которые послужили предрасполагающими факторами [20]. Существуют исследования, в которых описаны клинические случаи рабдомиолиза, индуцированного статинами, с изначальными дефектами обмена миоцитов в асимптоматическом периоде [14, 15]. Такая токсичность статинов для пациентов с исходными мышечными нарушениями обусловлена метаболическими эффектами препаратов [4, 11, 18]. Помимо этого, статины вызывают дефицит убихинона в митохондриях миоцитов и повышают содержание внутриклеточного кальция, нарушая таким образом способность мышц к расслаблению. Кроме того, статины снижают конверсию тироксина в трийодтиронин, усугубляя гипотиреоз [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска непосредственной причины развития гипокалиемического синдрома: даже применение современных методов визуализации, таких как МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болясным контрастированием, не всегда позволяет выявить гормонально-активные образования надпочечников — потенциальные источники гипокалиемии. Врачам-клиницистам следует помнить, что отрицательный результат одного из методов диагностического поиска ни в коем случае не должен быть причиной остановки этого самого поиска,

если причина патологического состояния или процесса достоверно не определена. Возможно, применение других методов исследования (в данном случае МРТ надпочечников с контрастированием) позволит установить верный клинический диагноз. Кроме того, данный случай вновь напоминает о том, что электролитные нарушения могут стать причиной развития опасных побочных эффектов лекарственных препаратов, возникновение которых крайне маловероятно у пациентов без таковых нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Аведисова А.С., Аветисов С.Э. и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.: Видокс; 2017.
2. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах, том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Бондарев С.А., Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Худякова Н.В. Медикаментозная коррекция метаболических нарушений в миокарде при стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. Медицина: теория и практика. 2017; 2(1): 3–7.
4. Драпкина О.М., Чернова Е.М. Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы и перспективы лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(1): 96–101. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-96-101.
5. Кейзер Н.П., Жарский С.Л., Богатков С.Д., Сысоев В.В. Случай гипокалиемии и рабдомиолиза при хроническом отравлении солодкой. Дальневост. мед. журн. 2015; 1: 78–81.
6. Луговая Л.А. Клинико-лабораторные признаки поражения мышц у больных компенсированным гипотиреозом на фоне лечения статинами. Дисс. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород; 2018.
7. Лукьянчиков В.С., Королевская Л.А. Гипокалиемия. Медицинская газета. 2004; 54.
8. Маркель А.Л. Генетика артериальной гипертонии. Вестник РАН. 2008; 78(3): 235–46.
9. Мравян С.Р., Петрухин В.А. Электролитные нарушения и гиперальдостеронизм беременных как проявления возможного синдрома псевдо-Барттера. РМЖ. 2016; 5: 340–4.
10. Петров А.В., Луговая Л.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Недиагностированный гипотиреоз — фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014; 10(4): 26–33. DOI: 10.14341/keit2014426-33.

11. Пономарева Е.Ю., Васильева К.С. Статин-индукционная миопатия/рабдомиолиз: редкое тяжелое осложнение лекарственной терапии. Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Побочные действия лекарственных препаратов в терапевтической практике». Донецк; 12.02.2021.
12. Саковец Т.Г., Богданов Э.И. Гипокалиемические миоплегии. Казанский медицинский журнал. 2013; 94(6): 933–8. DOI: 10.17816/KMJ1822.
13. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. Первичный гиперальдостеронизм. Проблемы эндокринологии. 2008; 54(6): 43–51. DOI: 10.14341/probl200854643-51.
14. Arora R., Liebo M., Maldonado F. Statin-induced myopathy: the two faces of Janus. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006; 11(2): 105–12. DOI: 10.1177/1074248406288758.
15. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Current Opinion in Rheumatology.* 2006; 18(6): 647–53. DOI: 10.1097/01.bor.0000245730.25383.97.
16. Gabow P.A., Kaehny W.D., Kelleher S.P. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore).* 1982; 61(3): 141–52. DOI: 10.1097/00005792-198205000-00002.
17. Hung Y.T., Yeung V.T. Hypothyroidism presenting as hypercholesterolaemia and simvastatin-induced myositis. *Hong Kong Med J.* 2000; 6(4): 423–4.
18. Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A. et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3): 58–71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004.
19. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289(13): 1681–90. DOI: 10.1001/jama.289.13.1681.
20. Toth P.P., Harper C.R., Jacobson T.A. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6(7): 955–69. DOI: 10.1586/14779072.6.7.955.
21. Vanholder R., Sever M.S., Erek E., Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(8): 1553–61. DOI: 10.1681/ASN.V1181553.
- bolicheskikh narushenij v miokarde pri stressornoj kardiomiopatii vsledstvie hronicheskogo psihoemotional'nogo perenapravzheniya [Medical correction of metabolic disorders in the myocardium in stressful cardiomyopathy due to chronic psychoemotional overstrain]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2017; 2(1): 3–7. (in Russian).
4. Drapkina O.M., Chernova Ye.M. Miopatiya kak pobochnyy effekt terapii statinami: mekhanizmy i perspektivy lecheniya [Myopathy as a side effect of statin therapy: mechanisms and prospects for treatment]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2015; 11(1): 96–101. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-96-101. (in Russian).
5. Keyzer N.P., Zharskiy S.L., Bogatkov S.D., Syssov V.V. Sluchay gipokaliemii i rabdomioliza pri khronicheskem otravlenii solodkoy. [A case of hypokalemia and rhabdomyolysis in chronic licorice poisoning]. *Dal'nevost. med. zhurn.* 2015; 1: 78–81. (in Russian).
6. Lugovaya L.A. Kliniko-laboratornyye priznaki porazheniya myshts u bol'nykh kompensirovannym gipotireozom na fone lecheniya statinami. [Clinical and laboratory signs of muscle damage in patients with compensated hypothyroidism during statin treatment]. Diss. ... kand. med. nauk. Nizhniy Novgorod; 2018. (in Russian).
7. Luk'yanchikov V.S., Korolevskaya L.A. Gipokaliyemiya [Hypokalemia]. *Meditinskaya gazeta.* 2004; 54. (in Russian).
8. Markel' A.L. Genetika arterial'noy gipertonii. [Genetics of arterial hypertension]. *Vestnik RAN.* 2008; 78(3): 235–46. (in Russian).
9. Mravyan S.R., Petrukhin V.A. Elektrolitnyye narusheniya i giperaldoesteronizm beremennykh kak proyavleniya vozmozhnogo sindroma psevdobarttera. [Electrolyte disturbances and hyperaldosteronism of pregnant women as manifestations of a possible pseudo-Bartter syndrome]. *RMZH.* 2016; 5: 340–4. (in Russian).
10. Petrov A.V., Lugovaya L.A., Strongin L.G., Nekrasova T.A. Nediagnostirovannyi gipotireoz — faktor riska vozniknoveniya rabdomioliza pri terapii statinami. [Undiagnosed hypothyroidism is a risk factor for rhabdomyolysis during statin therapy]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2014; 10(4): 26–33. DOI: 10.14341/ket2014426-33. (in Russian).
11. Ponomareva Ye.Yu., Vasil'yeva K.S. Statin-indutsirovannaya miopatiya/rabdomioliz: redkoye tyazheloye oslozhneniye lekarstvennoy terapii. [Statin-induced myopathy/rhabdomyolysis: a rare severe complication of drug therapy]. Saratovskiy GMU im. V.I. Razumovskogo. Donetsk; 2021. (in Russian).
12. Sakovets T.G., Bogdanov E.I. Gipokaliemicheskiye mioplegii. [Hypokalemic myoplegia.] Kazanskij meditsinskiy zhurnal. 2013; 94(6): 933–8. DOI: 10.17816/KMJ1822. (in Russian).

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Avedisova A.S., Avetisov S.E. i dr. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennyh sredstv (formulyarnaya sistema) [Federal Guidelines for the Use of Medicines (formulary system)]. Moskva: Vidoks; 2017. (in Russian).
2. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike v 2-h tomah, tom 2. Moskva: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian).
3. Bondarev S.A., Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Hudyakova N.V. Medikamentoznaya korrekcija meta-

13. Troshina Ye.A., Bel'tsevich D.G., Molashenko N.V. Pervichnyy giperal'dosteronizm. [Primary hyperaldosteronism.] Problemy Endokrinologii. 2008; 54(6): 43–51. DOI: 10.14341/probl200854643-51. (in Russian).
14. Arora R., Liebo M., Maldonado F. Statin-induced myopathy: the two faces of Janus. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006; 11(2): 105–12. DOI: 10.1177/1074248406288758.
15. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Current Opinion in Rheumatology.* 2006; 18(6): 647–53. DOI: 10.1097/01.bor.0000245730.25383.97.
16. Gabow P.A., Kaehny W.D., Kelleher S.P. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore).* 1982; 61(3): 141–52. DOI: 10.1097/00005792-198205000-00002.
17. Hung Y.T., Yeung V.T. Hypothyroidism presenting as hypercholesterolaemia and simvastatin-induced myositis. *Hong Kong Med J.* 2000; 6(4): 423–4.
18. Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A. et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3): 58–71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004.
19. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289(13): 1681–90. DOI: 10.1001/jama.289.13.1681.
20. Toth P.P., Harper C.R., Jacobson T.A. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6(7): 955–69. DOI: 10.1586/14779072.6.7.955.
21. Vanholder R., Sever M.S., Erek E., Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(8): 1553–61. DOI: 10.1681/ASN.V1181553.

DOI: 10.56871/1531.2022.49.85.005
УДК 616.344-002-031.84-07-08-089.8+615.061+616-036.11/.12+616-073.756.8

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

© Сергей Викторович Петров¹, Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Сергей Витальевич Иванов^{2, 3}, Андрей Владиславович Вовк^{1, 2}, Денис Александрович Чернышев¹, Анжелика Витольдовна Шотик^{1, 3}, Сергей Юрьевич Пузанов¹, Александр Анатольевич Козобин¹, Александра Юрьевна Голубева³

¹ Елизаветинская больница. 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14

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

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Сергей Витальевич Иванов — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Поступила: 25.03.2022

Одобрена: 26.04.2022

Принята к печати: 11.05.2022

РЕЗЮМЕ. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в частности болезнь Крона, являются одной из наиболее непростых и неизученных проблем в современной гастроэнтерологии. Актуальность данной проблемы обусловлена неспецифичностью клинической картины в дебюте заболевания, поздней диагностикой и несвоевременным началом терапии, что зачастую приводит к развитию тяжелых инвалидизирующих осложнений. В данной публикации представлен клинический случай осложненного течения болезни Крона. В анамнезе у пациентки за период с 2013 по 2022 год было проведено около двадцати оперативных вмешательств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона; инфильтрат; операция; осложнения; клинический случай.

CLINICAL CASE OF COMPLICATED CROHN'S DISEASE: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Sergei V. Petrov¹, Yury P. Uspenskiy^{2, 3}, Yulia A. Fominykh^{2, 3}, Sergei V. Ivanov^{2, 3}, Andrei V. Vovk^{1, 2}, Denis A. Chernyshev¹, Anzhelika V. Shotik^{1, 3}, Sergei Yu. Puzanov¹, Alexander A. Kozobin¹, Alexandra Yu. Golubeva³

¹ City Hospital named after St. Martyr Elizabeth. 195257, Saint-Petersburg, Vavilovskyh str., 14

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

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Sergei V. Ivanov — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty. E-mail: ivanov.sv@mail.ru

Received: 25.03.2022

Revised: 26.04.2022

Accepted: 11.05.2022

SUMMARY. Inflammatory bowel disease, particularly, Crohn's disease, is one of the most difficult and unexplored problems in modern gastroenterology. The relevance of this problem is due to the non-specificity of the clinical picture in the debut of the disease, late diagnosis and untimely initiation of therapy, which often leads to the development of severe disabling complications. This publication presents a clinical case of a complicated course of Crohn's disease, in the anamnesis morbi for the period from 2013 to 2022, about twenty surgical interventions were performed.

KEY WORDS: Crohn's disease; infiltration; surgery; complications; clinical case.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) — хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта до конца не изученной этиологии, в основе которого лежит сегментарное, асимметричное, трансмуральное, гранулематозное воспаление, способное вовлекать любой участок пищеварительного тракта — от полости рта до ануса (с преимущественным поражением тонкой и толстой кишки, перианальной области) [2, 4, 9].

Значимость данного заболевания обусловлена не только медицинским, но и социальным аспектом [7–9], который связан с постоянно растущей первичной заболеваемостью, достигающей 5,9–10 новых случаев на 100 000 населения в год. При этом крайне важно учитывать, что наибольшая часть впервые заболевших лиц — это люди молодого, трудоспособного возраста (18–40 лет), а данное заболевание резко ухудшает качество их жизни [4, 9].

Медицинский же аспект состоит в том числе в поздней диагностике: от появления первых симптомов БК до постановки диагноза проходит в среднем 44,5 месяца [1]. Среди возможных объективных причин поздней диагностики можно выделить ограниченные клинические проявления, неспецифичность и разнообразие проявлений в дебюте заболевания (в том числе внекишечных проявлений), позднюю обращаемость пациентов, недостаточную настороженность врачей относительно воспалительных заболеваний кишечника [4, 6]. Медицинский аспект также обусловлен отсутствием однозначных представлений об этиологии заболевания, частым рецидивированием, непрогнозируемым течением, инвалидизирующем эффектом радикальных операций [3, 5].

Выделяют три основных клинических варианта течения БК [4, 9]:

- 1) острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания) — с фульминантным или с постепенным началом;
- 2) хроническое персистирующее течение (отсутствие ремиссии в течение 6 месяцев от начала обострения на фоне адекватно проводимой терапии);
- 3) хроническое рецидивирующее течение — редко рецидивирующее (обострения 1 раз в год или реже); часто рецидивирующее (2 обострения в год и более).

Тяжесть текущего обострения («атаки») БК определяется по индексу активности БК

(ИАБК), также известному как индекс Беста. Данный индекс базируется на анализе субъективных симптомов пациента и зависит от характеристики жалоб самим пациентом и их корректной интерпретации лечащим врачом [4, 6].

В процессе развития и прогрессирования болезни Крона оперативное лечение может стать необходимостью: до 80% пациентов с болезнью Крона могут подвергнуться оперативному вмешательству в течение своей жизни [5].

Показания к хирургическому лечению при болезни Крона сводятся к следующим основным пунктам:

- Острые осложнения: 1) кишечное кровотечение (резекция пораженного участка кишки с наложением анастомоза или без такового с обязательной интраоперационной энтеро- или колоноскопией); 2) перфорация тонкой кишки в свободную брюшную полость (резекция пораженного отдела с формированием анастомоза или стомы); 3) перфорация толстой кишки (операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илеостомы); 4) токсическая дилатация ободочной кишки (субтотальная резекция ободочной кишки с одноствольной илеостомией).
- Хронические осложнения: 1) стриктуры; 2) инфильтрат брюшной полости; 3) внутренние или наружные кишечные свищи; 4) выявление неоплазии.

Ввиду того что ни терапевтические, ни хирургические методы лечения не позволяют полностью излечить от БК, главной целью лечения являются индукция и поддержание ремиссии, а также улучшение качества жизни пациентов [7, 9].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В марте 2022 г. пациентка N., 38 лет, была консультирована в амбулаторном порядке в городском центре воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», обратившись с жалобами на периодически возникающие боли в животе, вздутие живота, наличие вентральной грыжи больших размеров.

Из анамнеза заболевания известно, что появление периодических болей в животе стала отмечать с 2013 г. В первых числах августа 2013 г. возникли острые боли в животе, пациентка была госпитализирована в Клиническую

больнице № 122 им. Л.Г. Соколова с подозрением на острый аппендицит. 9 августа 2013 г. была выполнена лапароскопия с конверсией доступа в средне-срединную лапаротомию. На расстоянии 15 см от илеоцекального угла был определен резко инфильтрированный с налетом фибрина участок подвздошной кишки длиной 20 см. Червеобразный отросток длиной 7 см, утолщен, гиперемирован, вторично изменен. Выполнена резекция подвздошной кишки (удален участок протяженностью 25 см), аппендектомия, санация и дренирование брюшной полости. Установлен диагноз: прикрытая перфорация подвздошной кишки, осложненная разлитым перитонитом; вторичный аппендицит. Результаты исследования операционного материала: перфорация тонкой кишки по брызговому краю с перифокальной флегмоной кишки, фибринозно-гнойный перитонит, вторичный аппендицит. За время госпитализации получала инфузционную, антибактериальную терапию, анальгетики, спазмолитики, ингибиторы протонной помпы.

После выписки периодически отмечала появление болей в правой подвздошной области, за медицинской помощью не обращалась.

Значительное ухудшение самочувствия отмечено летом 2019 г.: стали возникать боли в животе и появилось болезненное уплотнение в правой подвздошной области, периодически отмечала повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В течение лета 2019 г. несколько раз поступала по скорой помощи в стационары, но острая хирургическая патология каждый раз была исключена. 27 августа 2019 г. была выполнена видеоколоноскопия, эндоскоп проведен до купола слепой кишки. Эндоскопическая картина: в области устья аппендикулярного отростка деформация стенки, подтянутая к баугиниевой заслонке, которая также незначительно деформирована, отечная, слизистая оболочка гиперемирована, пройти в подвздошную кишку полностью не удается из-за выраженного отека слизистой оболочки и деформации просвета подвздошной кишки (произведена биопсия), слизистая оболочка плотноэластичная; на осмотренных участках толстой кишки просвет кишки не изменен, тонус сохранен, складки и сфинктеры выражены хорошо; слизистая оболочка на всем протяжении бледно-розовая, гладкая, блестящая, сосудистый рисунок сохранен. Результаты гистологического исследования биоптатов (три фрагмента из илеоцекальной области): кусочки слизистой оболочки кишки с диффузной лимфо-лейкоцитарной инфильт-

рацией, атрофией желез. В указанный период обращали на себя внимание снижение уровня гемоглобина до 98 г/л, уровня железа сыворотки крови, трансферрина, отмечен лейкоцитоз до $12,3 \times 10^9/\text{л}$ (повышение количества нейтрофилов до $10,1 \times 10^9/\text{л}$). Пациентка 18 сентября 2019 г. в амбулаторном порядке проконсультирована гастроэнтерологом, предложен диагноз: хронический спаечный колит, воспалительное заболевание кишечника, спаечная болезнь.

10 октября 2019 г. пациентка в экстренном порядке поступила на хирургическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова, находилась до 29 октября 2019 г. Диагноз основной: болезнь Крона, впервые выявленная. Осложнение: инфильтрат подвздошной кишки. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, вне обострения; хроническая анемия, легкой степени тяжести.

При обследовании данных за острую хирургическую патологию не получено. За время госпитализации была выполнена видеоаппендицо-ко-лоноскопия (17 октября 2019 г.), эндоскоп был проведен до купола слепой кишки с осмотром дистального отдела подвздошной кишки. По данным эндоскопического обследования, просвет купола слепой кишки был деформирован за счет передне-медиальной стенки, которая уплотнена, с конвергенцией складок, слизистая оболочка мелкобугристая, скусывается при биопсии (биопсия № 2). Инфильтративные изменения купола слепой кишки переходят на нижне-медиальную стенку баугиниевой заслонки. Просвет баугиниевой заслонки сужен, стенки уплотнены, после многократных попыток осмотрено 2–3 см терминального отдела подвздошной кишки в перспективе (слизистая оболочка мелкобугристая, отечная) — биопсия № 4. В просвете толстой кишки содержится умеренное количество промывной жидкости — частично аспирирована. Просвет равномерно расправляетя при раздувании. Перистальтика определяется, тонус сохранен. Слизистая оболочка кишки розовая, блестящая, сосудистый рисунок сохранен. Гаустрация типичная. Сигмовидная кишка извитая, подвижная, удлинена. Эндоскопическое заключение: Карциноидилеоцекального угла (?), аппендикулярный инфильтрат (?). Биопсия из устья баугиниевой заслонки. Биопсия из купола слепой кишки.

Гистологическое описание биоптатов было следующим:

- Биоптат № 1 (слепая кишка) — фрагмент слизистой оболочки толстой кишки

сохранной архитектоники с массивной диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией стромы с обилием нейтрофильных и базофильных гранулоцитов.

- Биоптат № 2 (слепая кишка) — фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с резким нарушением архитектоники за счет выраженного фиброза и диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с обилием нейтрофильных гранулоцитов, распространяющийся от субэпителиальных отделов с эрозированием поверхности и выходящий за пределы мышечной пластинки, определяется скопление гистиоцитов с примесью эозинофилов в базальных отделах собственной пластинки слизистой оболочки и атрофия крипта, продуктивный васкулит с тромбозом.
- Биоптаты № 3–6 (подвздошная кишка) — фрагмент слизистой оболочки тонкой кишки с нарушением архитектоники за счет выраженного отека и фиброза стромы, укорочением и утолщением ворсинок, лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с обилием нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, распространяющийся от субэпителиальных отделов с эрозированием поверхности и очагами эпителиализации, выходящей за пределы мышечной пластинки, с явлениями продуктивного васкулита.

Общее гистологическое заключение: хронический илеит умеренной степени активности, без нозологической принадлежности; хронический колит в стадии обострения, выраженной степени активности, без нозологической принадлежности.

Была также выполнена компьютерная томография брюшной полости (14 октября 2019 г.): КТ-картина требует дифференциальной диагностики между терминалным илеитом и аппендикулярным инфильтратом.

За время госпитализации была проведена антибактериальная терапия (метронидазол, амоксикилав, ципрофлоксацин), пациентка получала висмута трикалия дицитрат, лавакол, омепразол. Была выписана в удовлетворительном состоянии, после выписки рекомендован прием пентасы 4 г/сут.

После выписки была направлена на амбулаторную консультацию в СЗГМУ им. И.И. Мечникова (12 ноября 2019 г.). По результатам консультации диагноз основного заболевания: болезнь Крона, впервые выявленная, воспалительная (стриктурирующая?) форма, клиническая ремиссия. Осложнения:

гипохромная анемия легкой степени; инфильтрат подвздошной кишки. Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз (?). По результатам амбулаторного обследования специфические инфекции были исключены. Были даны рекомендации: продолжить прием гранул пентасы 4 г/сут, прием метронидазола 500 мг 3 раза в день до 14 дней; препараты железа.

Со слов пациентки, принимала пентасу около трех месяцев, затем данная терапия была прекращена. Состояние оставалось удовлетворительным до сентября 2020 г., когда снова отметила появление болей в правых отделах живота, вздутие живота, в связи с чем 17.09.2020 г. обратилась за медицинской помощью в СПб ГБУЗ «Мариинская больница». Был установлен диагноз: острые кишечные непроходимости. В ходе обследования острая патология органов брюшной полости была исключена, 19 сентября 2020 г. пациентка была выписана.

Через несколько дней, 23 сентября 2020 г., пациентка вновь отметила ухудшение состояния в виде возобновления и усиления вышеуказанных симптомов, по скорой помощи была госпитализирована в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с диагнозом острой кишечной непроходимости, но при оценке пассажа бария по желудочно-кишечному тракту нарушения продвижения супензии выявлено не было, и 27 сентября 2020 г. пациентка была выписана.

30 сентября 2020 г. пациентка снова по скорой помощи поступила в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, находилась на стационарном лечении до 11 ноября 2020 г. При поступлении беспокоили постоянные, выраженные боли ноющего и тянущего характера в правых отделах живота, периодические схваткообразные боли в правой подвздошной области, вздутие живота, наблюдалась однократная рвота желудочным содержимым, не приносящая облегчения, также беспокоили общая слабость, сухость во рту. По итогам данной госпитализации был установлен диагноз основного заболевания: острые спаечные тонкокишечные непроходимости. Осложнения: распространенный гнойно-фибринозный перитонит; двусторонний малый гидроторакс; перфорация острой язвы терминального отдела подвздошной кишки от 05 октября 2020 г.; несостоятельность швов ileostomы с затеком кишечного содержимого в брюшную полость от 14 октября 2020 г.

За время данной госпитализации с 30 сентября 2020 г. по 9 ноября 2020 г. была проведена серия хирургических вмешательств:

- 1) устранение острой спаечной тонкокишечной непроходимости;
- 2) назогастроинтестинальная интубация;
- 3) релапаротомия;
- 4) санация и дренирование брюшной полости;
- 5) лапаростомия;
- 6) программные санации;
- 7) вакуумно-аспирационное дренирование брюшной полости.

Выписка из протокола операции: в терминальном отделе подвздошной кишки на расстоянии 6 см от илеоцекального перехода подвздошная кишка сложена в виде двусторонки вследствие плотного сращения с брыжеечным краем кишки и непосредственно брыжейки поперечной ободочной кишки в средней ее трети, что явилось причиной острой кишечной непроходимости.

Было принято решение о сохранении лапаростомы и «отключении» терминального отдела подвздошной кишки путем формирования двусторонней ileostomы. 9 ноября 2020 г. лапаростома была устраниена.

Пациентка также перенесла коронавирусную инфекцию (инаппаратная форма). В связи с выявлением коронавирусной инфекции пациентка была переведена в дежурный COVID-стационар.

В феврале 2021 г. при обследовании у пациентки был выявлен тромбоз общей бедренной и наружной подвздошной вены слева, по поводу которого она получала консервативную терапию (ривароксабан). При контрольном обследовании в марте 2020 г. — частичная реканализация.

11 мая 2021 г. в плановом порядке поступила в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, находилась по 27 мая 2021 г. Диагноз основного заболевания: функционирующая ileostomia; состояние после устранения острой спаечной тонкокишечной непроходимости от 30 сентября 2020 г., релапаротомии, санации и дренирования брюшной полости, ileostomии по поводу распространенного фибринозно-гнойного перитонита от 4 октября 2020 г. Сопутствующие заболевания: гигантская послеоперационная центральная грыжа; бронхиальная астма, среднетяжелое течение, ремиссия; флегботормоз глубоких вен подвздошно-бедренного сегмента левой нижней конечности, частичная реканализация на фоне антикоагулянтной

терапии от 9 марта 2021 г.; рубцовая деформация шейки матки. 13 мая 2021 г. была проведена реконструктивно-пластика операция по восстановлению непрерывности тонкой кишки с ликвидацией стомы, формированием анастомоза. Послеоперационный период протекал без особенностей. Функция кишечника была восстановлена, перистальтика была отчетливой, был самостоятельный стул.

В августе 2021 г. пациентка отметила повышенение температуры тела до 40 °C, проводилась антибактериальная терапия, в дальнейшем появились боли в животе, вздутие живота. 17 сентября 2021 г. была выполнена компьютерная томография брюшной полости. Заключение: КТ-картина инфильтратов в нижнем этаже брюшной полости с признаками наличия тонко-тонкокишечных и подвздошно-слепокишечного свищев и развитием низкой тонкокишечной непроходимости, небольшое количество жидкости в брюшной полости и полости таза, лимфаденопатия брыжеечной, подвздошно-ободочнокишечной и слепокишечной групп, КТ-картина послеоперационной вентральной грыжи, КТ-картина окклюзии устья чревного ствола с наличием анастомозов между бассейном чревного ствола и бассейном верхней брыжеечной артерии. Детализированное описание инфильтрата: в центральных отделах нижнего этажа брюшной полости определяется инфильтрат с неровными, тяжистыми контурами, мелкими точечными кальцинатами в структуре, вовлекающий петли тонкой кишки (преимущественно подвздошной) и купол слепой кишки с признаками наличия многочисленных межкишечных свищев.

В начале ноября 2021 г. пациентка отметила появление болезненного уплотнения в перианальной области справа, вскрылось самостоятельно. Консультирована хирургом, клинический диагноз: вторичный боковой правосторонний парапроктит (прорыв хр. межкишечного абсцесса (?)), самопроизвольное вскрытие от 10 ноября 2021 г. Консультирована колопроктологом 13 декабря 2021 г., диагноз: хронический парапроктит. Рекомендовано выполнение ЭРУЗИ.

С начала 2022 г. стала отмечать периодическое повышение температуры тела до субфебрильных значений, снова появились боли в животе.

2 февраля 2022 г. выполнена компьютерная томография брюшной полости, по сравнению с результатами исследования от 17 сентября

2021 г. отмечено появление ограниченного жидкостного межкишечного скопления в области инфильтрата, более выраженное расширение петель тонкой кишки. КТ-картина воспалительного инфильтрата в нижнем этаже брюшной полости с признаками наличия тонко-тонкокишечных и подвздошно-слепокишечного свищей; межкишечного отграниченного жидкостного скопления (вероятно, межкишечный абсцесс) с развитием низкой тонкокишечной непроходимости.

16 февраля 2022 г. была в плановом порядке госпитализирована на гастроэнтерологическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова; находилась на стационарном лечении до 2 марта 2022 г. В рамках госпитализации 21 февраля 2022 г. была обследована, выполнена видеоколоноскопия. Заключение: состояние после резекции подвздошной кишки, болезнь Крона тонкой кишки, стеноз терминального отдела. Детализированное описание: в зоне устья аппендиекса определяются бледно-розовые грануляции, терминальный отдел тонкой кишки интубируется с усилием на 2 см, далее — просвет диаметром до 4–5 мм, непроходим для эндоскопа, визуализируются отечные булавовидные гиперемированные ворсины. Заключение МРТ брюшной полости от 18 февраля 2022 г.: МР-картина инфильтрата брюшной полости с вовлечением петель подвздошной и слепой кишки и признаками реактивной лимфаденопатии. Нельзя исключить наличие свищевых ходов. МР-признаки тонкокишечной непроходимости. Детализированное описание: вileoцекальной области между петлями подвздошной кишки и слепой кишкой отмечается инфильтрат с вовлечением петель подвздошной и слепой кишки. Стенки прилежащих петель подвздошной кишки утолщены до 4–8 мм, перистальтика не снижена. На фоне инфильтрата нельзя исключить наличие свищевых ходов (сложно дифференцировать со стенозированными участками кишки). Илеоцекальный переход на фоне инфильтрата отчетливо не прослеживается, слепая кишка деформирована (вероятно, за счет спаечных изменений), прижата петлей подвздошной кишки к задней стенке. В рамках госпитализации начато лечение азатиоприном 100 мг/сут, был назначен метронидазол внутрь 1500 мг/сут, препараты железа. При выписке даны рекомендации: прием таблеток азатиоприна 100 мг/сут, таблеток метронидазола по 500 мг 3 раза в сутки 30 дней с решением вопроса о продолжении терапии после консультации гастроэн-

теролога. По итогам обследования принято решение о необходимости хирургического лечения в специализированном стационаре, проведение генно-инженерной биологической терапии в послеоперационном периоде. Пациентке было сообщено, что планируется однокомпонентная операция по поводу инфильтрата брюшной полости, межкишечных свищей и гигантской вентральной грыжи. Рекомендована госпитализация в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих с последующим консервативным лечением и наблюдением в СЗГМУ им. И.И.Мечникова.

9 марта 2022 г. пациентка получила консультацию в ВЗК НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих.

Диагноз: болезнь Крона в форме терминального илеита, осложненная формированием инфильтрата брюшной полости с наличием межкишечных свищей, хроническое рецидивирующее течение, среднетяжелая атака (?). Перианальные проявления: задний неполный внутренний свищ прямой кишки (?).

Операции:

- 1) лапароскопия, лапаротомия, резекция подвздошной кишки (25 см), аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости от 9 августа 2013 г.;
- 2) лапаротомия, адгезиолизис, устранение спаечной тонкокишечной непроходимости, назоинтестинальной интубации тонкой кишки от 30 сентября 2020 г.;
- 3) лапаротомия, санация, дренирование брюшной полости, формирование лапаростомы от 04 октября 2020 г. по поводу фибринозно-гнойного перитонита;
- 4) программная санация брюшной полости, формирование двусторонней илеостомы от 5 октября 2020 г.;
- 5) программные санации (13) брюшной полости с 7 октября 2020 г. по 6 ноября 2020 г.;
- 6) устранение лапаростомы от 9 ноября 2020 г.;
- 7) реконструктивно-пластика операция — внутрибрюшное закрытие илеостомы в мае 2021 г.;
- 8) вскрытие острого парапроктита в ноябре 2021 г.

Гигантская послеоперационная вентральная грыжа. Постстромбофлеботический синдром. Флеботромбоз глубоких вен подкожно-бедренного сегмента левой нижней конечности в феврале 2021 г. Частичная реканализация на фоне антикоагулянтной терапии от 9 марта 2021 г.

По итогам консультации рекомендовано дообследование в следующем объеме: колоноскопия под внутривенной седацией; консультация диска МР-энтерографии; УЗИ кишечника; УЗИ органов малого таза; УЗИ ректальным датчиком; консультация сосудистого хирурга по месту жительства; повторная консультация по результатам обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациентка за период с 2013 г. перенесла около двадцати оперативных вмешательств. Ретроспективно рассматривая течение заболевания, следует отметить, что клиническое течение болезни включало в себя ряд патогномоничных для болезни Крона признаков: повторяющиеся перфорации подвздошной кишки, развитие инфильтрата в брюшной полости, формирование межкишечных свищев. Данные проявления были патогенетически обусловлены наличием у пациентки именно болезни Крона, при которой воспалительный процесс проникает через всю толщу стенки кишечника и вызывает соответствующие осложнения. Активная хирургическая тактика позволяла справиться с острыми жизнеугрожающими осложнениями, но назначенная консервативная терапия оказалась недостаточной для того, чтобы остановить или замедлить развитие аутоиммунного воспалительного процесса в кишечнике. Следует отметить и развитие в анамнезе тромботических осложнений, которые также могут рассматриваться как одно из внекишечных проявлений болезни Крона.

Поздняя диагностика заболевания, по всей видимости, была обусловлена значительным временным промежутком между первым оперативным вмешательством по поводу поражения подвздошной кишки в 2013 г., когда диагноз болезни Крона еще не был установлен, и последующей серией атак заболевания с 2019 г., следствием чего явилось развитие ряда жизнеугрожающих осложнений, потребовавших многократных оперативных вмешательств.

Дальнейшая тактика ведения пациентки состоит в купировании воспалительных явлений и предотвращении нагноения воспалительного инфильтрата брюшной полости с последующим назначением адекватной консервативной терапии болезни Крона и регулярным наблюдением у врача-гастроэнтеролога. Решение вопроса о возможном хирургическом вмешательстве целесообразно только

после устранения активного воспалительного процесса в брюшной полости.

Таким образом, сомнения в наличии у пациентки болезни Крона с потенциально прогрессирующим течением имели следствием недостаточно активную терапевтическую тактику, что привело к осложненному течению заболевания. Данный клинический случай подтверждает тот факт, что проблема диагностики и лечения болезни Крона стоит остро и не решена до сих пор, что, в свою очередь, ведет к тяжелому течению воспалительного процесса, ухудшает прогноз, приводя к жизнеугрожающим осложнениям и операциям.

Важно учесть, что достичь успеха в лечении болезни Крона путем однократного оперативного вмешательства удается крайне редко, поэтому необходим комплексный мультидисциплинарный подход врачей многих специальностей для правильного подбора консервативной терапии и повышения приверженности пациентов.

Несмотря на значительные успехи в области изучения болезни Крона, диагностика и лечение заболевания по-прежнему представляют собой сложную многогранную проблему.

ЛИТЕРАТУРА

- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018; 46(5): 445–63. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
- Дементьева Е.А., Степанова А.А., Гурина О.П. и др. Лабораторные показатели аутоагgressии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Медицина: теория и практика. 2018; 3(3 приложен): 9–12.
- Залетова Н.К., Востокова Л.П., Чухловин А.Б. и др. Генетические факторы, влияющие на эффективность терапии глюкокортикоидами при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Педиатр. 2015; 6(3): 91–7. DOI: 10.17816/PED6391-97
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020; 19(2): 8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.
- Лищинская А.А., Князев О.В., Каграманова А.В. и др. Частота и факторы риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с воспалительными

- заболеваниями кишечника. Терапевтический архив. 2022; 94(2): 172–9.
6. Парфенов А.И. Болезнь Крона: к 80-летию описания. Тер арх. 2013; 8: 35–42.
 7. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Князев О.В. Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2020; 92(2): 4–11.
 8. Успенский Ю.П., Древаль Р.О., Иванов С.В. Болезнь Крона: фармакоэкономические аспекты ведения пациентов. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 98–9.
 9. Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению болезни Крона. University Therapeutic Journal. 2021; 1: 71–85.

REFERENCES

1. Belousova Ye.A., Abdulganiyeva D.I., Alekseyeva O.P. i dr. Sotsial'no-demograficheskaya kharakteristika, osobennosti techeniya i varianty lecheniya vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika v Rossii. [Social-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia]. Rezul'taty dvukh mnogotsentrovых issledovaniy. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2018; 46(5): 445–63. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463. (in Russian)
2. Dement'yeva Ye.A., Stepanova A.A., Gurina O.P. i dr. Laboratornyye pokazateli autoagressii pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika u detey. [Laboratory indicators of autoaggression in inflammatory bowel diseases in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(3 prilozhen): 9–12. (in Russian)
3. Zaletova N.K., Vostokova L.P., Chukhlovin A.B. i dr. Geneticheskiye faktory, vliyayushchiye na effektivnost' terapii glyukokortikoidami pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika u detey. [Genetic factors affecting the effectiveness of glucocorticoid therapy in chronic inflammatory bowel diseases in children]. Pediatr. 2015; 6(3): 91–7. DOI: 10.17816/PED6391-97. (in Russian)
4. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I. i dr. Klinicheskiye rekommendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krons u vzroslykh (proyekt). [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (project)]. Koloproktologiya. 2020; 19(2): 8–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38. (in Russian)
5. Lishchinskaya A.A., Knyazev O.V., Kagramanova A.V. i dr. Chastota i faktory riska tromboemboličeskikh oslozhneniy u patsiyentov s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. [Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases]. Terapevticheskiy arkhiv. 2022; 94(2): 172–9. (in Russian)
6. Parfenov A.I. Bolezn' Krons: k 80-letiyu opisaniya. [Crohn's disease: to the 80th anniversary of the description]. Ter arkh. 2013; 8: 35–42 (in Russian)
7. Parfenov A.I., Kagramanova A.V., Knyazev O.V. Sistemnyye proyavleniya vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika. [Systemic manifestations of inflammatory bowel disease]. Terapevticheskiy arkhiv. 2020; 92(2): 4–11. (in Russian)
8. Uspenskiy Yu.P., Dreval' R.O., Ivanov S.V. Bolezn' Krons: farmakoeconomicheskiye aspeky vedeniya patsiyentov. [Crohn's disease: pharmacoeconomic aspects of patient management]. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2020; 2(1): 98–9. (in Russian)
9. Shchukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Prakticheskiye rekommendatsii dlya terapevtov po diagnostike i lecheniyu bolezni Krons. [Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of Crohn's disease]. University Therapeutic Journal. 2021; 1: 71–85. (in Russian)

CLINICAL LECTURES

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

DOI: 10.56871/8470.2022.34.17.006

УДК 616.89-02-021+616.8-009.17+616.8-009.836+159.9+616.839

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АСТЕНИИ

© Александр Владимирович Шабров¹, Юрий Павлович Успенский^{2, 3},
Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова²

¹ Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

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

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022,
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии
имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Поступила: 20.01.2022

Одобрена: 22.04.2022

Принята к печати: 11.05.2022

РЕЗЮМЕ. Астения — одна из наиболее распространенных неспецифических форм реагирования центральной нервной системы на самые разнообразные внешние и внутренние трудности. Согласно уровню обращаемости за медицинской помощью, более 60% жалоб пациентов приходится на долю связанных с астеническим синдромом, подобные расстройства наблюдаются у всех категорий населения. В данной лекции, являющейся продолжением цикла клинических лекций, посвященных проблеме астении, рассматриваются общие клинические проявления, особенности течения различных клинических форм, а также структура астенического синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: астения; астенический синдром; гиперстеническая форма астении; гипостеническая форма астении; синдром раздражительной слабости.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF ASTHENIA

© Alexander V. Shabrov¹, Yury P. Uspenskiy^{2, 3}, Yulia A. Fominykh^{2, 3},
Kyamalya N. Nadzhafova²

¹ Institute of Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, Academician Pavlova str., 12

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

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Received: 20.01.2022

Revised: 22.04.2022

Accepted: 11.05.2022

SUMMARY. Asthenia is one of the most common nonspecific forms of the central nervous system's response to a wide variety of external and internal difficulties. According to the level of medical care, more than 60% of patient complaints are related to asthenic syndrome. These disorders are observed in all categories of the population. This lecture, which is a continuation of a

series of clinical lectures on the problem of asthenia, discusses the general clinical manifestations of asthenic syndrome, as well as the features of the course of its various clinical forms and the structure of asthenic syndrome.

KEY WORDS: asthenia; asthenic syndrome; hypersthenic form of asthenia; hyposthenic form of asthenia; irritable weakness syndrome.

ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Во втором номере журнала «Университетский терапевтический вестник» за 2022 год опубликована первая часть из цикла клинических лекций, посвященных проблеме астении. В текущем выпуске журнала вниманию читателей представлены вторая и третья части клинических лекций, в которых продолжается обсуждение заявленной темы цикла.

Астения — болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов [6].

Астенический синдром включает целый комплекс признаков: уменьшение физической активности (снижение выносливости и работоспособности, быстро наступающая усталость, постоянное ощущение «разбитости»); ухудшение интеллектуальных функций (снижение концентрации внимания, трудности в усвоении новой информации, нарушение памяти, замедление скорости принятия решения); психологические расстройства (раздражительность, внутренняя напряженность, неустойчивость настроения, снижение мотивации к работе и творчеству, боязнь предстоящих трудностей, потеря интереса к жизни).

При определенных различиях в определениях имеются общие клинические признаки, которые дают основания для введения в качестве общих понятий «астения», «астенический синдром», «астеническое состояние». Эти симптомы относятся в первую очередь к психическому состоянию больного, однако неизменно касаются и соматической, в том числе неврологической (по преимуществу, вегетативной) сферы. Наиболее типичными, постоянными являются четыре симптома:

- 1) раздражительность;
- 2) слабость;
- 3) расстройства сна;
- 4) вегетативные нарушения.

Общая слабость, переутомление — первая и самая распространенная жалоба, с которой пациенты обращаются к врачам разных специальностей, в то же время она может служить основным симптомом астенических расстройств. Утром им тяжело вставать, весь день чувствуется разбитость, невозможно сосредоточиться на работе, после обеда одолевает сонливость, а ночью нелегко заснуть. Отмечается раздражительность, иногда по самому незначительному поводу, и легкая возбудимость. При этом ничего не болит. Мужчины могут отмечать снижение полового влечения, ухудшение эрекции. Кроме того, у пациентов наблюдаются снижение аппетита, памяти, внимания, общей работоспособности, активности, физической выносливости [4, 11].

Астенические расстройства часто нарушают привычную жизнедеятельность пациентов, а иногда выступают в качестве фона, на котором формируются другие более тяжелые психические и соматические нарушения. Симптомы астении, даже не очень угрожающие на первый взгляд, ухудшают качество жизни пациентов.

Для астенического синдрома характерны аффективная лабильность с преобладанием пониженного настроения и слезливости, раздражительная слабость, сочетающая в себе повышенную возбудимость и быстро наступающее бессилие, а также гиперестезия (повышенная чувствительность к яркому свету, громким звукам, резким запахам, прикосновению или непереносимость всего вышеупомянутого). Часто наблюдаются головные боли, разнообразные вегетативные нарушения, также типично изменение самочувствия в зависимости от падения барометрического давления, жары или иных климатических факторов с усилением утомляемости, раздражительной слабости, гиперестезии.

Астении свойственно чрезмерное расходование сил в результате повышенной реактивности и замедленное их восстановление. При астеническом состоянии происходит преобладание раздражительного процесса вследствие ослабления тормозного на первом этапе, нарастающее ослабление процесса возбуждения на последующем, и, наконец, развитие запре-

дельного торможения в крайне тяжелых случаях этого расстройства.

Наиболее характерные клинические проявления астении можно разделить на четыре группы:

- 1) физические — мышечная слабость, снижение выносливости;
- 2) интеллектуальные — расстройства внимания, способности к концентрации, нарушения памяти и бдительности;
- 3) психологические — отсутствие уверенности в себе, снижение мотиваций;
- 4) сексуальные — отсутствие либидо, снижение эрекции.

Таким образом, характерными для синдрома астении являются постоянные жалобы на повышенную утомляемость, слабость, истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна, неспособность расслабиться, раздражительность, диспепсия.

В зависимости от этиологии заболевания, обусловившего астению, особенностей нервной системы больного и ряда других моментов они могут быть выражены незначительно или, напротив, выступать на первый план. Подчас эти нарушения определяют картину болезни или остаются, «застревая» после успешного лечения и исчезновения других симптомов астении, как например, затянувшиеся вегетативные нарушения в некоторых случаях астении [7, 13].

Помимо астении в чистом виде, довольно часто наблюдаются ее сочетания с депрессией, тревогой, навязчивыми страхами, ипохондрическими проявлениями и другими психопатологическими феноменами. Астенические проявления в клинической картине внутренних болезней могут наблюдаться в структуре неврозов, психозов, психопатий.

В целом различными авторами, как правило, рассматриваются следующие основные психопатологические феномены астении:

- раздражительная слабость;
- повышенная чувствительность;
- впечатлительность;
- потеря психического равновесия — возбудимость, раздражительность, нетерпеливость;
- утомляемость, истощаемость и ее следствие — слабость;
- отвлекаемость внимания, рассеянность;
- затруднение концентрации внимания при запоминании и припомнении, что

субъективно осознается как плохая память;

- чрезмерное расходование сил и замедленное их восстановление;
- повышение мышечного тонуса, дрожание пальцев, неточные движения;
- эмоциональная слабость, малейший повод вызывает слезы;
- эмоциональная лабильность (быстрая изменчивость чувств);
- нарушения сна;
- вегетативные нарушения — повышенная потливость, понос, изменчивый пульс и артериальное давление, дрожание пальцев и век.

ГИПЕРСТЕНИЧЕСКАЯ И ГИПОСТЕНИЧЕСКАЯ ФОРМЫ АСТЕНИИ

Клиническая картина астении отличается большим разнообразием. Проявления астении зависят от того, какое из основных расстройств, входящих в ее структуру, является преобладающим. Если в картине астении преобладает вспыльчивость, взрывчатость, нетерпеливость, чувство внутреннего напряжения, неспособность сдерживаться, т.е. симптомы раздражения, то говорят об астении с гиперстенией — гиперстеническая форма астении. Это наиболее легкая, начальная форма астении. Если клиническая картина в равной мере определяется симптомами раздражения и утомляемости, говорят об астении с синдромом раздражительной слабости. В тех случаях, когда в клинической картине доминирует утомляемость и чувство бессилия, астению определяют как гипостеническую — гипостеническая форма астении, т.е. наиболее тяжелую по всем клиническим проявлениям астению.

Нарастание глубины астенических расстройств приводит к последовательной смене более легкой гиперстенической астении стадиями более тяжелыми. При улучшении психического состояния гипостеническая астения сменяется более легкими формами астении.

ГИПЕРСТЕНИЧЕСКАЯ ФОРМА АСТЕНИИ

Клиническая картина гиперстении характеризуется преобладанием ирритативных симптомов. Отмечается, что на первый план выступают явления раздражительности, повышенной возбудимости, гневливости, несдержанности, нетерпеливости. Больные жалуются на постоянное ощущение внутренней

напряженности, беспокойства, неспособности сдерживать себя, ждать. Они обычно деятельны, даже более чем это было им присуще до начала заболевания, однако деятельность эта носит мало упорядоченный, плохо организованный характер, нарушается повышенной отвлекаемостью, трудностью сосредоточения (особенно для длительного, напряженного мышления, анализа материала), письменная их продукция изобилует ошибками и описками. Неудачи и затруднения, возникающие в процессе работы, легко выбивают больного из рабочей колеи, заставляют его отступать от намеченного плана, а иногда и темы работы, бросать или уничтожать начатое, сомневаться в целесообразности работы или возможности ее выполнения.

Чувство усталости, особенно заметное при неудачах, сменяется подъемом работоспособности при увлечении работой или удачных результатах деятельности. Сама усталость носит своеобразный характер: про нее говорят «усталость, которая не ищет покоя». Вернувшись утомленным домой, раздраженный своими ошибками и неудачами, декларируя перед собой и окружающими потребность в отдыхе, больной немедля принимается за массу мелких и крупных дел, которые можно и следовало бы отложить, а некоторые и вообще не делать, и занимается таковыми иногда до глубокой ночи. Такие больные жалуются на то, что голова у них никогда не отдыхает, заботы, воспоминания, мысли, планы назойливо возникают в голове, мешая заснуть, прочесть что-либо и т.п. Часты явления «летучести мышления», «мысленного диалога», разговора, иногда вслух, с самим собой.

Противоречие между жалобами на усталость и неугомонной деятельностью бросается в глаза не только окружающим, но и самому больному. Однако он объясняет это нерадивостью подчиненных и безразличием близких, которые якобы «взваливают» на него всю тяжесть забот и дел. При наличии гиперстенического синдрома больной с трудом и не всегда сдерживает себя на работе; сам замечая, что он стал несдержан, он часто сожалеет о своих вспышках раздражения. Дома также все его раздражает, вызывает обиду, горечь и недовольство. Впрочем, состояние это вскоре проходит, сменяясь чувством раскаяния и сознания несправедливости своего поведения. А затем вновь по малейшему поводу — недовольство, придирики, требования к окружающим, беспокойно-беспорядочная работа и конфликты. В пределах коротких отрезков

времени деятельность его может быть и продуктивной, но длительная, сложная (особенно непривычная) работа уже не под силу больному. К тому же, работоспособность колеблется и в течение дня.

Сон при гиперстении характеризуется кошмарными сновидениями. Засыпание затруднено вследствие явлений образного ментизма с непроизвольным наплывом ярких, образных воспоминаний о пережитом. Время сна нередко произвольно сокращается в стремлении «сделать все необходимое». Сон мало освежает, утро же приносит скорее чувство тревоги, беспокойства, что не все сделано и что вновь не хватит времени (а ведь раньше его на все хватало), раздражительного недовольства, нежели чувства бодрости, силы и успокоенности.

Вегетативные нарушения проявляются в повышенной потливости, тахикардии и легкой возбудимости сердечно-сосудистой деятельности как при волнениях, так и при нагрузке; наблюдаются колебания артериального давления с преобладающей тенденцией к гипертензии, неприятные ощущения в области сердца, спазматические явления в кишечнике, тошнота и иногда рвота при волнении. Нередко отмечаются явления гипертиреоза, зуд, крапивница и т.п. Больные жалуются на плохой аппетит, худеют. При неврологическом осмотре, как и при других астенических синдромах, обычно заметно общее повышенное сухожильных рефлексов, трепор пальцев вытянутых рук, сомкнутых век, языка, иногда неустойчивость в позе Ромберга, мышечный валик, иногда акроцианоз и потливость.

При экспериментально-психологическом обследовании гиперстеническая форма астении проявляет себя исходно высоким темпом работы с постепенным его замедлением, с увеличением количества ошибок, а также со значительными колебаниями работоспособности.

Синдром раздражительной слабости

При раздражительной слабости на первый план выступает сочетание повышенной раздражительности, возбудимости с утомляемостью, слабостью, истощаемостью. Это те больные, у которых за короткой вспышкой гнева следуют слезы и слабость, за бурным началом деятельности — быстрое падение работоспособности, за быстро вспыхнувшим интересом — вялость и апатия, а за нетерпеливым стремлением что-либо сказать или сделать — последующее чувство усталости, бессилия и разочарования. Больные этой фор-

мой астении хотят работать и с большим интересом начинают работу, но быстро устав — допускают ошибки, возбуждаются, напряженно пытаются начать все сначала, бросают, с огорчением отмечая снижение своей работоспособности. Все раздражает этих больных. Конфликты на работе и дома, неустойчивое настроение, утомляемость, истощаемость, расстройства внимания и подобные проявления характерны для этих состояний. Наблюдаются сонливость днем и очень плохой сон ночью, тяжесть в голове, периодические головные боли, неприятные ощущения в разных частях тела, потливость, колебания частоты пульса и артериального давления и т.п. [3, 12]. Неврологические изменения сходны с описанными выше при гиперстении.

Гипостенический синдром (синдром истощения)

При гипостенической форме астении на первый план выступают явления общей слабости, истощаемости, быстро наступающего утомления. Продолжение привычной деятельности требует у таких больных большого напряжения. Уже к середине рабочего дня они чувствуют себя неспособными к деятельности, работа у них не ладится, простейшие ее элементы требуют гораздо большего времени, чем раньше, а новые задания кажутся непреодолимо трудными. Часты ошибки, описки, пропуски букв и слов. Воспроизведение ранее усвоенных терминов, понятий, формул требует большого напряжения. Во второй половине дня кривая работоспособности продолжает падать, а после рабочего дня больной чувствует полную неспособность и отсутствие интереса к какой-либо работе, чтению и даже развлечению.

Нередко уже с утра такой больной не в состоянии приступить к работе. Характерна постоянная сонливость, при этом сон не приносит освежения и подъема работоспособности. Настроение понижено, носит оттенок апатии, вялости, некоторой подавленности. Активный интерес к окружающему снижен, больной вял, быстро устает при физическом напряжении. Ночной и воскресный отдых не только не дает желаемого результата, а еще более отчетливо выявляет общую усталость и плохое самочувствие больного. Иногда на фоне состояния нервного и физического беспокойства возникает кратковременное раздражение по поводу своей непродуктивности и столкновения с окружающими, после чего наступают еще большая усталость и адинамия, сопровождаемые слезами обиды. Характерны

наплывы образных представлений и воспоминаний, обычно аффективно окрашенных.

Что касается соматической стороны, тут на первое место выступает ряд расстройств в виде различных недомоганий, болей в области сердца, потливости, расстройств желудочно-кишечного тракта и тому подобных явлений, тревожащих больного, фиксирующих его внимание, вызывающих мысли о наличии у него серьезных необратимых заболеваний внутренних органов. Нередко отмечается гипотония, брадикардия, похудание, понижение аппетита и т.д. [8].

При проведении экспериментально-психологического обследования с применением таблиц Шульте или корректурной пробы с самого начала выполнения заданий отмечается низкая продуктивность деятельности с замедленным темпом работы, с большим количеством ошибок, а также с неуклонным дальнейшим снижением работоспособности.

Повышенная утомляемость при астении всегда сочетается со снижением продуктивности в работе, что становится особенно заметным при интеллектуальной нагрузке. Быстро наступает усталость, а силы при отдыхе восстанавливаются медленно и неполно. Больные жалуются на плохую сообразительность, забывчивость, неустойчивость внимания, им трудно сосредоточиться на чем-нибудь одном. Усилием воли они пытаются заставить себя думать об определенном предмете, но вскоре замечают, что у них в голове непроизвольно появляются совсем другие мысли, не имеющие отношения к тому, чем они занимаются, отмечается непроизвольный наплыв мыслей — ментизм.

Кроме того, при астении уменьшается число представлений, затрудняется их словесное выражение, не удается подобрать нужные слова. Сами представления теряют свою четкость, а сформулированная мысль кажется больному неточной, плохо отражающей смысл того, что он ею хотел выразить. Больные досадуют на свою несостоятельность, делают перерывы в работе, но кратковременный отдых не улучшает их самочувствия. Другие стремятся усилием воли перебороть возникающие затруднения, пытаются разбирать вопрос не в целом, а по частям, но результатом оказывается или еще большая утомляемость, или разбросанность в занятиях. Работа начинает казаться непосильной и неодолимой. Появляется чувство напряженности, беспокойства, убежденность в своей интеллектуальной несостоятельности [10].

МЕСТО РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТИ В СТРУКТУРЕ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В зависимости от формы и стадии болезни раздражительность может проявляться в гневливости, взрывчатости, повышенной возбудимости, ворчливой обидчивости, придирчивости или недовольной брюзгливости. К примеру, при астении атеросклеротической этиологии наблюдаются суетливая тревожность, раздражительное недовольство собой и окружающими, непоседливость. В то же время для раздражительности при неврастении характерны внутренняя тревога, беспокойная деятельность, неумение отдыхать.

При некоторых формах астении раздражительность проявляется в ранимости, сенситивности со слезами и недовольстве по явно неадекватным поводам. Явления раздражительности могут быть очень кратковременными, быстро сменяясь слезами, улыбкой или извинениями, как например, проявление обиды и недовольства выздоравливающего соматического больного. Они могут длиться часами, повторяясь вновь и вновь, или носить почти постоянный характер, как при артериальной гипертензии и атеросклерозе.

В зависимости от этиологии, стадии, формы астении явления раздражительности могут быть резко выражены, определяя всю клиническую картину (гиперстеническая стадия неврастении, травматическая церебрастения), тесно сочетаться с другими симптомами астении или отступать на задний план, проявляясь нерезко и изредка (раздражительность у выздоравливающих после длительных инфекций и интоксикаций). Однако в той или иной степени и форме симптом раздражительности присущ каждому астеническому состоянию [1].

Раздражительность сочетается с эмоциональной лабильностью, склонностью к быстрой смене эмоций (эмоциональная неустойчивость), снижением волевого контроля над эмоциональными реакциями больного и поведением в целом.

Синдром раздражительной слабости в сочетании с расстройствами сна и соматовегетативными нарушениями неизменно ведет к отмеченному еще В.Х. Кандинским (1890) снижению (а при некоторых формах и временной утрате) умственной и физической трудоспособности или, во всяком случае, невыносливости к привычному режиму труда. При некоторых астенических состояниях могут наблюдаться частичные, а иногда, при большой заинтересованности в труде, само-

стоятельные и достаточно полные компенсации с восстановлением работоспособности; однако в дальнейшем, если лечение астении не закончено, под влиянием различных причин может вновь наступить падение трудоспособности.

В числе психопатологических симптомов в рамках астенических состояний, помимо рассмотренных, описаны также депрессивные и тревожно-мнительные проявления и страхи, абулия, апатия; у некоторых больных встречаются преходящие состояния исчезновения мысли. Как указывал еще С.С. Корсаков (1893), при астении могут возникать и навязчивые состояния. Чаще они касаются страхов болезни, но могут возникать и эпизоды навязчивых счетов и сомнений, которые заставляют дифференцировать заболевание с психастенией, неврозом навязчивых состояний и т.д. Описаны при астении и неврастении колебания настроения, явления циркулярности.

Некоторые авторы отмечают и снижение памяти. Явления эти закономерны при органическом психосиндроме (травматическое, интоксикационное поражение головного мозга, энцефалиты, менингиты). При неврастении, соматогенных астениях следует большей частью говорить о расстройствах внимания. У этих больных после ликвидации астенических явлений память восстанавливается.

Осознание, критика болезни при большинстве астений, и тем более при неврастении, всегда сохранены. Более того, часто отмечается тревожное отношение к своему здоровью, неуверенность в выздоровлении, колебания настроения, страх перед потерей трудоспособности, а у ряда больных, чаще при соматогенных астениях, — ипохондричность. Вместе с тем большинство астенических больных (в отличие от истерических) не только критически относятся к болезни, но и пытаются бороться, преодолевать болезненные ощущения и проявления, иногда подолгу не обращаются к врачу, пробуют продолжать профессиональную деятельность, борются с допускаемыми ошибками в работе и т.п.

ИСТОЩАЕМОСТЬ КАК ОБЛИГАТНЫЙ ПРИЗНАК АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Симптом слабости сам по себе неоднороден и выступает в различных клинических сочетаниях с другими болезненными расстройствами при разных формах астении. У одних больных это почти постоянное, более или менее быстро появляющееся чувство физической и умствен-

ной усталости, ограничивающее работоспособность, нередко возникающее еще до начала работы. У других — неспособность к длительному напряжению, быстрая истощаемость, ведущая к падению качества и количества производимой работы уже через несколько часов после ее начала [5].

Слабость может проявляться чувством бессилия, адинамии, неспособности к запоминанию, творчеству, что сопровождается слезами и отчаянием, в частности, у реконвалесцентов после соматических заболеваний, или выражаться чувством вялости, слабости, затруднении мышления, обрывках ассоциаций, отсутствии мыслей, ощущении пустоты в голове, падении активности и интереса к окружающему (астения при шизофрении).

Симптом слабости проявляется в сонливости в сочетании с постоянной физической и психической усталостью (астения после перенесенного энцефалита). Слабость носит характер беспричинной усталости, вялости с падением психической продуктивности, брадипсихией и сонливостью, доходящей до степени оглушения (астения при грубых органических заболеваниях мозга). Слабость проявляется в виде повышенной физической и психической истощаемости с резкой потливостью, «игрой сосудов» и общим трепетом, особенно часто наступающими после возбуждения или конфликта.

Как бы ни различались проявления и степень слабости, повышенная истощаемость, утомляемость, субъективное чувство усталости и снижение продуктивности в работе налицо при любой астении. При экспериментально-психологическом обследовании истощаемость проявляется при выполнении различных методик (корректурная пробы, таблицы Крепелина, таблицы Шульте, кольца Ландольта и др.) в виде неуклонного увеличения количества ошибок по мере решения задач и в виде увеличения продолжительности времени, необходимого для выполнения заданий. На основании результатов выполнения психологических методик строится кривая работоспособности, позволяющая оценить не только наличие, но и форму астении.

НАРУШЕНИЯ СНА В СТРУКТУРЕ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Расстройства сна являются характерным признаком астенических нарушений. Этот симптом патогномоничен, но клинически неоднороден при различных формах и стадиях

астении разного происхождения. Неоднаковы и сочетания нарушений сна с другими патологическими проявлениями астении. Так, например, для астении в начальной стадии гипертонической болезни характерно главным образом затруднение засыпания. При этом, чем сильнее усталость, тем обычно труднее засыпание. Как отмечает Г.В. Морозов (1988), расстройства сна в начальном периоде астении проявляются трудностью засыпания, поверхностным сном с обилием тревожных сновидений, пробуждениями среди ночи, трудностью последующего засыпания, ранним пробуждением. После сна астенизованные пациенты не чувствуют себя отдохнувшими. Может наблюдаться отсутствие состояния сна в ночное время, хотя на самом деле больные спят. С углублением астении, а особенно при физических или психических нагрузках, возникает чувство сонливости в дневное время. Как правило, симптомы астении менее выражены или отсутствуют в утренние часы, и усиливаются или появляются во вторую половину дня, особенно к вечеру.

Расстройства сна по мере развития астенических нарушений могут проявляться необыкновенно упорной и длительной бессонницей или сном без состояния сна, когда больной решительно и субъективно правдиво отрицает сообщения персонала, что он спал ночью. Сон большого неврастений характеризуется чуткостью, тревожностью, «прозрачностью», иногда также «отсутствием состояния сна» и всегда отсутствием освежения после сна. Подобные нарушения сочетаются с характерными колебаниями настроения, самочувствия и работоспособности, со «стягивающими» головными болями и другими психическими и соматическими нарушениями, типичными для этой болезни. Бессонница при неврастении нередко связана с временным подъемом работоспособности ночью.

Расстройства сна могут характеризоваться извращением «формулы» сна (сонливость днем, бессонница ночью), приступами спячки от нескольких минут до более длительных сроков. Подобные расстройства сна сочетаются с типичными психическими, неврологическими и соматическими симптомами болезни (к примеру, энцефалит), порождающей такую астению [14].

Сон больного астенией при атеросклерозе сосудов мозга характеризуется ранним просыпанием с чувством безотчетной тревоги, внутреннего беспокойства, ожиданием грядущего несчастья. Подобные нарушения сна сочетаются с падением работоспособности и другими

соматическими и психическими изменениями, присущими данному заболеванию.

Кроме того, если начальная стадия астении выражается нарушением засыпания, тревожным сном с частыми просыпаниями, ранним пробуждением и отсутствием освежающего эффекта, отдыха после сна, то для последующего течения многих форм астении более характерна вялая сонливость, постоянное вление ко сну и дремота. При последующем течении астении может наступить период все более истощающей больного бессонницы.

Однако как бы ни была различна клиническая картина расстройств сна и сочетаний этих нарушений с другими симптомами астении при различных формах и стадиях астенических состояний разной этиологии, нарушения сна наблюдаются при любом астеническом состоянии. Расстройства сна не только наиболее частый, но и наиболее стойкий симптом астении. Налаживание сна — большей частью признак выхода из астенического состояния, признак выздоровления.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АСТЕНИИ

Вегетативные расстройства также являются обязательным симптомом каждого астенического состояния. В зависимости от этиологии заболевания, обусловившего астению, особенностей нервной системы больного и ряда других моментов, они могут быть выражены незначительно или выступать на первый план. Подчас эти нарушения определяют (особенно в субъективных жалобах и ощущениях больного) картину болезни или остаются после успешного лечения и исчезновения других симптомов астении.

Г.В. Морозов (1988) указывал, что наиболее частыми нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы являются: колебания артериального давления, тахикардия и лабильность пульса, разнообразные неприятные или просто болевые ощущения в области сердца, легкость побледнения или покраснения кожных покровов, ощущение жара при нормальной температуре тела или повышенная зябкость, усиленная потливость — то локальная (ладони, стопы, подмышечные впадины), то относительно генерализованная. Нередко, по мнению автора, отмечаются и диспепсические расстройства: снижение аппетита, боли в животе, спастические запоры. У мужчин часто возникает снижение потенции.

Почти постоянной жалобой при астении являются головные боли. Они неоднородны при различных астенических состояниях. Головные боли при неврастении чаще возникают при волнениях, усталости к концу рабочего дня, они носят стягивающий характер (больные указывают, что на голову точно обруч надет — «каска неврастеника»). При астении гипертонического происхождения головные боли возникают чаще ночью и по утрам. Больной встает по утрам с тяжелой головной болью, нередко просыпается из-за нее по ночам; боли носят «распирающий» характер. При травматической церебрастении головные боли зачастую постоянны, становятся сильнее при жаре, колебаниях барометрического давления, аффективных вспышках. Головные боли при сосудистом сифилисе чаще носят «стреляющий» характер. При астении шизофренического генеза можно услышать жалобу не только на головные боли, но и на то, что «в голове что-то ползает», «мозги сохнут, раздуваются» и т.п. [9].

Сосудистая неустойчивость проявляется также в колебаниях артериального давления. Повышение артериального давления чаще наступает после волнений, носит кратковременный и нерезко выраженный характер. Лабильность сосудов обуславливает также легкое побледнение или покраснение, особенно при волнениях. Пульс лабилен, обычно учащен. Больные жалуются на неприятные ощущения в области сердца, боли колющего характера и сердцебиение, часто без учащения пульса. У некоторых больных (например, при травматической астении) возникают сосудистые асимметрии: разные цифры артериального давления на правой и левой плечевой артерии и т.п. По данным Т.С. Истамановой (1958), часто встречаются экстрасистолы и изменения электрокардиограммы, различные в зависимости от состояния высшей нервной деятельности.

Характерны изменения сосудистых рефлексов, выявляемые при пробе Ашнера, клиностатической пробе и др. У одних больных наблюдается извращение этих проб, например, отсутствие реакции или учащение пульса при надавливании на глазное яблоко, в то время как у других — резкое увеличение объема реакции (пульс при вставании учащается на 25–30 ударов в минуту и более), а у третьих заметно возникновение асимметрий — замедление пульса при давлении на правое и левое глазное яблоко отличается на 8–10 ударов в минуту и более). В связи с этим сосудисто-вегетативные пробы приобретают особое значение при исследовании больного астенией [2].

Повышенная внушаемость и самовнушаемость, возникающая при астенизации, делает вероятным появление в клинической картине истерических эпизодов в форме самых разнообразных соматических и неврологических симптомов.

Нередки при астении обменные нарушения и эндокринные расстройства, особенно функции щитовидной железы и половых желез. Эндокринные изменения возникают закономерно как одна из форм неспецифической реакции организма на истощающий агент по типу адаптационного синдрома Г. Селье.

Наряду с повышенной утомляемостью и непродуктивностью интеллектуальной деятельности, при астении всегда утрачивается психическая уравновешенность. Легко теряемое самообладание сопровождается раздражительностью, вспыльчивостью, придирчивостью, эмоциональной слабостью. Настроение часто меняется, достаточно незначительной причины, чтобы появилась подавленность, тревожные опасения, пессимистические оценки, которые так же легко, хотя и ненадолго, могут смениться необоснованным оптимизмом. И неприятные, и радостные события нередко влекут за собой появление слез. Постоянно присутствует та или иная степень гиперестезии, прежде всего к громким звукам и яркому свету.

Разнообразие и богатство неврологических и соматических расстройств, естественно, не относятся в равной мере к каждому больному с астеническим состоянием. У одного встречаются главным образом сердечно-сосудистые, у другого аллергические, у третьего — желудочно-кишечные нарушения. Предполагают, что преобладание тонуса вагуса способствует при невротических срывах развитию соматических заболеваний типа язвенной болезни. Преморбидное преобладание симпатических влияний предрасполагает при нервном срыве к соматическим расстройствам спазматического ряда, и гипертонического характера, в частности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьёва А.А. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия. РМЖ. 2009; 20: 1330–4.
2. Гусев В.В., Львова О.А. Современные подходы к терапии астенического синдрома. Consilium Medicum. 2013; 1: 60–4.
3. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состо-

яния вегетативной нервной системы. СПб.: Институт кардиологической техники; 2004.

4. Иванов В.С., Левина Л.И., Иванов С.Н., Василенко В.С. Вегетативная и эндотелиальная дисфункции при нейроциркуляторной астении у юношей призывающего возраста. Педиатр. 2019; 10(2): 27–31. DOI: 10.17816/PED10227-31.
5. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Старческая астения. Клинические рекомендации. Российский журнал геронтологической медицины. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
6. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Понятие астении в клинике внутренних болезней. University therapeutic journal. 2022; 4(1): 52–63.
7. Хорошинина Л.П. Развитие геронтологии в современной России — шаг вперед, два шага назад. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4(4): 35–44.
8. Шабров А.В., Соловьева С.Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению. СПб.; 2010.
9. Шакирова И.Н., Дюкова Г.М. Астения — междисциплинарная проблема. Трудный пациент. 2012; 10(5): 14–6.
10. Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции. РМЖ. 2018; 26(4-2): 80–4.
11. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А. Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005; 105(4): 3–17.
12. Aslangul E., Le Jeunne C. Diagnosing asthenia and chronic fatigue syndrome. Rev Prat. 2005; 55(9): 1029–33.
13. Dukes J.C., Chakan M., Mills A., Marcaud M. Approach to Fatigue: Best Practice. Med Clin North Am. 2021; 105(1): 137–48. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.09.007.3.
14. Young P., Finn B.C., Bruetman J. et al. The chronic asthenia syndrome: a clinical approach. Medicina. 2010; 70(3): 284–92.

REFERENCES

1. Vorob'yova A.A. Astenicheskie sostoyaniya: effektivnaya i bezopasnaya terapiya. [Asthenic conditions: effective and safe therapy]. RMZH. 2009; 20: 1330–4. (in Russian)
2. Gusev V.V., L'vova O.A. Sovremennye podhody k terapii astenicheskogo sindroma. [Modern approaches to the treatment of asthenic syndrome] Consilium Medicum. 2013; 1: 60–4. (in Russian)
3. Zemcovskij E.V., Tihonenko V.M., Reeva S.V., Demidova M.M. Funkcional'naya diagnostika sostoyaniya vegetativnoj nervnoj sistemy [Functional diagnostics of the state of the autonomic nervous system].

- Sankt-Peterburg: Institut kardiologicheskoy tekhniki; 2004. (in Russian)
- 4. Ivanov V.S., Levina L.I., Ivanov S.N., Vasilenko V.S. Vegetativnaya i endotelial'naya disfunkcii pri nejro-cirkulyatornoj astenii u yunoshej prizyvnogo vozrasta [Vegetative and endothelial dysfunction in neurocirculatory asthenia in young men of military age]. Pediatr. 2019; 10(2): 27–31. DOI: 10.17816/PED10227-31. (in Russian)
 - 5. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. i dr. Starcheskaya asteniya. [Senile asthenia]. Klinicheskiye rekomendatsii. Rossiyskiy zhurnal geriatriceskoy meditsiny. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. (in Russian)
 - 6. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Ponyatiye astenii v klinike vnutrennih boleznej. [The concept of asthenia in the clinic of internal diseases] University therapeutic journal. 2022; 4(1): 52–63. (in Russian)
 - 7. Horoshinina L.P. Razvitiye geriatrii v sovremennoj Rossii — shag vpered, dva shaga nazad [The development of geriatrics in modern Russia is a step forward, two steps back]. Medicina i organizaciya zdravoohraneniya. 2019; 4(4): 35–44. (in Russian)
 - 8. Shabrov A.V., Solov'eva S.L. Astenicheskie rasstrojstva v terapevticheskoy praktike. [Asthenic disorders in therapeutic practice]. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. Sankt-Peterburg; 2010. (in Russian)
 - 9. Shakirova I.N., Dyukova G.M. Asteniya — mezhdisciplinarnaya problema. [Asthenia — an interdisciplinary problem]. Trudnyj pacient. 2012; 10 (5): 14–6. (in Russian)
 - 10. Shutieva T.V. Funkcional'naya asteniya u pacientov molodogo vozrasta: sovremennye sposoby korrekci. [Functional asthenia in young patients: modern methods of correction]. RMZH. 2018; 26(4-2): 80–4. (in Russian)
 - 11. Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. Sindrom umerennyh kognitivnyh narushenij pri discirkulyatornoj encefalopatii. [Syndrome of moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2005; 105(4): 3–17. (in Russian)
 - 12. Aslangul E., Le Jeunne C. Diagnosing asthenia and chronic fatigue syndrome. Rev Prat. 2005; 55(9): 1029–33.
 - 13. Dukes J.C., Chakan M., Mills A., Marcaurd M. Approach to Fatigue: Best Practice. Med Clin North Am. 2021; 105(1): 137–48. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.09.007.3.
 - 14. Young P., Finn B.C., Bruetman J. et al. The chronic asthenia syndrome: a clinical approach. Medicina. 2010; 70(3): 284–92.

DOI: 10.56871/3052.2022.73.10.007

УДК 616.8-009.17-009.836+611.81+616-08-039.57+159.9.07+159.922.2+616.89-008.19-009

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АСТЕНИИ

© Александр Владимирович Шабров¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3},
Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Кымаля Низамитдиновна Наджафова³

¹ Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Кымаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Поступила: 20.01.2022

Одобрена: 23.04.2022

Принята к печати: 11.05.2022

РЕЗЮМЕ. Астения — одна из наиболее распространенных неспецифических форм реагирования центральной нервной системы на самые разнообразные внешние и внутренние трудности. Согласно уровню обращаемости за медицинской помощью, более 60% жалоб пациентов приходится на долю связанных с астеническим синдромом. Подобные расстройства наблюдаются у всех категорий населения. В данной лекции, которая является продолжением цикла клинических лекций, посвященных проблеме астении, рассматриваются основные принципы диагностики астенических расстройств, также приведены опросники, используемые в психодиагностике данных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: астения; астеническое состояние; опросник для диагностики астении; шкала астенического состояния; интегративный тест тревожности.

PRINCIPLES OF ASTHENIA DIAGNOSIS

© Alexander V. Shabrov¹, Yulia A. Fominykh^{2, 3}, Yury P. Uspenskiy^{2, 3},
Kyamalya N. Nadzhafova³

¹ Institute of Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, Academician Pavlova str., 12

² First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Received: 20.01.2022

Revised: 23.04.2022

Accepted: 11.05.2022

SUMMARY. Asthenia is one of the most common nonspecific forms of the central nervous system's response to a wide variety of external and internal difficulties. According to the level of medical care, more than 60% of patient complaints are related to asthenic syndrome, similar disorders are observed in all categories of the population. In this lecture, which is a continuation of a series of clinical lectures on the problem of asthenia, the basic principles of the diagnosis of asthenic disorders are considered, and questionnaires used in the psychodiagnostics of these conditions are also given.

KEY WORDS: asthenia; asthenic state; questionnaire for the diagnosis of asthenia; asthenic state scale; integrative anxiety test.

ВВЕДЕНИЕ

Данная статья представлена в продолжение цикла клинических лекций, посвященных проблеме астении.

Астения — болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов [7].

В литературе синонимами термина астения являются астеническое состояние, астенический синдром, астеническая реакция, нервно-психическая слабость [3, 4]. Кроме того, под астенией понимают патологическую усталость после нормальной активности, сопровождающуюся снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности и внимания, резкое снижение работоспособности. Как правило, астенические состояния сопровождаются вялостью, сонливостью, раздражительностью, а в сознании пациентов преобладает чувство усталости и разбитости [1].

ДИАГНОСТИКА АСТЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Диагностика астенических нарушений базируется на тщательном интервьюировании и данных объективного осмотра. Дополнительные исследования, в первую очередь методы нейровизуализации (компьютерная, ядерно-магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография), призваны диагностировать или исключить морфологическую причину (опухоль, кисты, гуммы, прогрессирующее диффузное поражение головного мозга) астении, когда одними терапевтическими мероприятиями не обойтись и они носят исключительно симптоматический характер [2, 6].

Патопсихологическая диагностика астенических нарушений предполагает исследование процессов памяти и внимания. Как правило, при астении выявляется сужение объема оперативной памяти, нарушение запоминания. Страдает концентрация внимания: в астеническом состоянии пациент испытывает отчетливые трудности сосредоточения [5]. При исследовании процессов памяти и внимания клинический психолог обнаруживает постепенное увеличение количества ошибок в процессе выполнения психологических тестов, а

также увеличение времени, затрачиваемого на решение каждой последующей задачи. Подобные изменения когнитивных процессов рассматриваются как явления истощаемости, на фоне которой продуктивность интеллектуальной деятельности снижается [8]. При исследовании процессов мышления часто выявляются единичные «соскальзывания» с потерей логики рассуждений, которые не носят грубого характера и не приводят к существенным нарушениям в сфере мышления и обусловлены истощаемостью мотивационных компонентов психической деятельности.

ОСНОВНЫЕ ОПРОСНИКИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПСИХОДИАГНОСТИКЕ АСТЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Как известно, для диагностики астенических состояний используется ряд специальных опросников. Ниже приведен психодиагностический опросник для диагностики астении.

Опросник для диагностики астении

- Усталость в теле чувствуешь:
 - утром, не вставая с постели (3);
 - после непродолжительной нагрузки (ходьбы по комнате, игры) (2);
 - только после длительной нагрузки (подвижной игры, прогулки), после отдыха усталость проходит (1);
 - целый день не чувствуешь усталости, вечером можешь играть, заниматься (0).
- Устаешь, когда занимаешься обычными делами: читаешь, разговариваешь с окружающими, делаешь уроки, смотришь телевизионные передачи:
 - из-за усталости не можешь заниматься перечисленными делами (3);
 - устаешь очень быстро (2);
 - устаешь только через продолжительное время, после отдыха усталость проходит (1);
 - никогда не устаешь (0).
- Чтобы запомнить стихи, сказки, имена, сюжеты:
 - ничего не можешь запомнить даже после многократного повторения (3);
 - нужно много раз прочитать и повторить (2);
 - прослушать или прочитать более 2–3 раз (1);
 - запоминаешь сразу (0).
- Когда занимаешься, читаешь, играешь, смотришь телевизор:
 - легко отвлекаешься, не можешь ни на чем сосредоточиться (3);

- отвлекаешься через некоторое время и уже не можешь продолжать то, от чего отвлекся (2);
 - периодически отвлекаешься, но доводишь начатое до конца (1);
 - совсем не отвлекаешься (0).
5. Ты:
- часто плачешь без всяких на то причин (3);
 - плачешь по любому незначительному поводу (2);
 - плачешь, когда очень обидно, когда что-то не получается (1);
 - никогда не плачешь (0).
6. Ты:
- раздражаешься без всякого повода (3);
 - раздражаешься по незначительному поводу (2);
 - раздражаешься, когда есть серьезные причины (1);
 - никогда не раздражаешься (0).
7. Головные боли:
- нет;
 - постоянно;
 - часто;
 - редко;
 - утром;
 - днем;
 - вечером;
 - ночью;
 - после физической нагрузки;
 - после умственной нагрузки;
 - до болезни;
 - сейчас.
8. Сон:
- глубокий (спишь крепко);
 - часто просыпаешься без причины;
 - просыпаешься от незначительного шума;
 - засыпаешь быстро;
 - засыпаешь медленно;
 - просыпаешься легко;
 - просыпаешься с трудом;
 - сны приятные;
 - сны неприятные;
 - сны страшные;
 - сновидений нет;
 - возникает страх по ночам.
9. Аппетит:
- повышен, ешь все, что дают;
 - ешь мало, неохотно (понижен);
 - ешь определенную пищу (избирателен);
 - часто тошнота;
 - часто рвота;
 - сухость во рту;
 - горечь во рту.
10. Стул:
- обычный;
 - неустойчивый;
 - запоры;
 - понос.
11. Потливость:
- нет;
 - потливость ладоней;
 - общая потливость повышенная;
 - днем;
 - ночью;
 - постоянно;
 - ощущение онемения;
 - ощущение покалывания;
 - мурашки;
 - зуд.

Кроме приведенного опросника, как правило, психоdiagностика пациентов включает определение:

- уровня астении с помощью шкалы астенического состояния (ШАС);
- личностной и ситуативной тревожности — с помощью интегративного теста тревожности (ИТТ СТ-Л) для определения личностной и ситуативной тревожности и субшкал (ИТТ СТ-С): общая тревожность, эмоциональный дискомфорт (ЭД), астенический компонент (АСТ), фобический компонент (ФОБ), оценка перспективы (ОП), социальная защита (СЗ) [5].

Рассмотрим ниже подробнее опросники, которые для этого применяются.

ШКАЛА АСТЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Шкала астенического состояния (приложение 1) создана Л.Д. Малковой и адаптирована Т.Г. Чертовой на базе данных клинико-психологических наблюдений и известного опросника MMPI. Шкала состоит из 30 пунктов — утверждений, отражающих характеристики астенического состояния.

Инструкция: «Внимательно прочитайте каждое предложение и, оценив его применительно к Вашему состоянию в данный момент, поставьте “+” в одну из четырех граф в правой части бланка. Варианты ответа: “нет, неверно”, “пожалуй, так”; “верно”, “совершенно верно”».

Обработка результатов: за ответы «нет, неверно» — 1 балл, «пожалуй, так» — 2 балла, «верно» — 3 балла, «совершенно верно» — 4 балла.

Весь диапазон шкалы включает от 30 до 120 баллов. От 30 до 50 баллов — отсутствие астении, от 51 до 75 баллов — слабая астения, от 76 до 100 баллов — умеренная

Приложение 1. Бланк методики «Шкала астенического состояния»

№	Утверждение	Нет, неверно	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я работаю с большим напряжением	1	2	3	4
2	Мне трудно сосредоточиться на чем-либо	1	2	3	4
3	Моя половая жизнь не удовлетворяет меня	1	2	3	4
4	Ожидание нервирует меня	1	2	3	4
5	Я испытываю мышечную слабость	1	2	3	4
6	Мне не хочется ходить в кино или театр	1	2	3	4
7	Я забывчив	1	2	3	4
8	Я чувствую себя усталым	1	2	3	4
9	Мои глаза устают при длительном чтении	1	2	3	4
10	Мои руки дрожат	1	2	3	4
11	У меня плохой аппетит	1	2	3	4
12	Мне трудно быть на вечеринке или в шумной компании	1	2	3	4
13	Я уже не так хорошо понимаю прочитанное	1	2	3	4
14	Мои руки и ноги холодные	1	2	3	4
15	Меня легко задеть	1	2	3	4
16	У меня болит голова	1	2	3	4
17	Я просыпаюсь утром усталым и не отдохнувшим	1	2	3	4
18	У меня бывают головокружения	1	2	3	4
19	У меня бывают подергивания мышц	1	2	3	4
20	У меня шумит в ушах	1	2	3	4
21	Меня беспокоят половые вопросы	1	2	3	4
22	Я испытываю тяжесть в голове	1	2	3	4
23	Я испытываю общую слабость	1	2	3	4
24	Я испытываю боли в темени	1	2	3	4
25	Жизнь для меня связана с напряжением	1	2	3	4
26	Моя голова как бы стянута обручем	1	2	3	4
27	Я легко просыпаюсь от шума	1	2	3	4
28	Меня утомляют люди	1	2	3	4
29	Когда я волнуюсь, то покрываюсь потом	1	2	3	4
30	Мне не дают заснуть беспокойные мысли	1	2	3	4

астения, от 101 до 120 баллов — выраженная астения.

ИНТЕГРАТИВНЫЙ ТЕСТ ТРЕВОЖНОСТИ

Определение уровня личностной и ситуативной тревожности проводилось с помощью опросника интегративного теста тревожности (ИТТ) для определения личностной (СТ-Л) и ситуативной тревожности (СТ-С). Методика разработана в лаборатории клинической психологии Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева (авторы: д.м.н., проф.

Л.И. Вассерман, к.пс.н. А.П. Бизюк, к.пс.н. Б.В. Иовлев). ИТТ представляет собой экспресс-диагностический клинико-психологический инструмент для выявления уровня тревожности в настоящий момент (сituативная или реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая личностно-типологическая характеристика человека).

Одной из основных особенностей ИТТ является его многомерность, которая реализуется путем выделения дополнительных субшкал:

- субшкала «Эмоциональный дискомфорт» отражает наличие эмоциональных расстройств, сниженный эмоциональный фон или неудовлетворенность жизненной ситуацией, эмоциональную напряженность, элементы ажитации;
- субшкала «Астенический компонент тревожности» отражает наличие усталости, расстройств сна, вялости и пассивности, быстрой утомляемости;
- субшкала «Фобический компонент тревожности» отражает ощущение непонятной угрозы, неуверенности в себе, собственной бесполезности; испытуемые с пиком по данной шкале не всегда могут сформулировать источник своих тревог и в беседе апеллируют, главным образом, к феноменологии «хронических» страхов, периодически возрастающих в зависимости от внутреннего состояния или обострения внешней ситуации;
- четвертая вспомогательная шкала — «Тревожной оценки перспективы» — тесно связана с предыдущей, но здесь отчетливо прослеживается проекция страхов не на текущее положение дел, а в перспективу, общая озабоченность будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности;
- пятая вспомогательная шкала обозначена как «Социальные реакции защиты», что связано с проявлениями тревожности в сфере социальных контактов или с попытками испытуемого рассматривать социальную сферу как основной источник тревожных напряжений и неуверенности в себе.

Текст опросников содержит 15 вопросов для оценки личностной тревожности и 15 вопросов для определения ситуативной тревожности. Для ответа на каждое утверждение предусмотрены 4 градации по степени интенсивности и степени постоянства проявления тревоги. Для шкалы ситуационной тревожности: 3 — «очень выражено», 2 — «выражено», 1 — «слабо выражено», 0 — «совсем нет». Для шкалы личностной тревожности: 3 — «почти все время», 2 — «часто», 1 — «редко», 0 — «почти никогда».

Результаты исследования по методике «Интегративный тест тревожности»: максимальная выраженность тревоги — 9 баллов, минимальная — 1 балл. Обработку результатов проводили с помощью «ключа» путем подсчета баллов по шкалам. Общий показатель ситуативной и личностной тревожности

переводится в станайны и оценивается по специальным таблицам. Полученные оценки суммы 1–3 балла свидетельствуют о низком уровне тревоги, 4–6 баллов — норме, 7–9 баллов — высоком уровне тревожности, свидетельствующем об устойчивой тенденции воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие.

Опросник ИТТ (СТ-С)

Ниже Вам предложены (приложение 2) несколько утверждений, касающихся Вашего эмоционального состояния. В отношении каждого из них нужно решить, насколько данное состояние выражено именно сейчас, в данный момент, сегодня. В зависимости от этого поставьте «+» в одну из четырех граф.

Опросник ИТТ (СТ-Л)

Ниже Вам предложены (приложение 3) несколько утверждений, касающихся Вашего эмоционального состояния. В отношении каждого из них нужно решить, как часто на протяжении последнего времени (например, на протяжении последнего года) Вы его испытывали. В зависимости от этого поставьте «+» в одну из четырех граф.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование астенических расстройств сопровождается нарушениями эмоциональной сферы в виде эмоциональной неустойчивости, повышенной возбудимости, лабильности эмоциональных реакций, раздражительности со снижением волевого контроля над эмоциональными реакциями и поведением в целом. Изменения личности наиболее часто связаны с появлением капризности, плаксивости, с неустойчивостью самооценки и мотивации к деятельности. Вследствие комплекса изменений психической деятельности снижается работоспособность, продуктивность и успешность деятельности, что часто является поводом для обращения к врачу. В арсенал лечащего врача помимо стандартных методов обследования, включающего опрос, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования, должны входить опросники, позволяющие провести психодиагностику астенических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Терапия астенических состояний. Фармацевтический вестник. 2003; 33(312): 15–6.
2. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реброва С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состо-

Приложение 2. Бланк опросника ИТТ (СТ-С)

	Совсем нет	Слабо выражено	Выражено	Очень выражено
1. Я нахожусь в напряжении				
2. Я расстроен				
3. Я тревожусь о будущем				
4. Я нервничаю				
5. Я озабочен				
6. Я возбужден				
7. Я ощущаю непонятную угрозу				
8. Я быстро устаю				
9. Я не уверен в себе				
10. Я избегаю любых конфликтов				
11. Я легко прихожу в замешательство				
12. Я ощущаю свою бесполезность				
13. Я плохо сплю				
14. Я ощущаю себя утомленным				
15. Я эмоционально чувствителен				

	Сырые баллы		Станайны		
Общий показатель					
	ЭД	АСТ	ФОБ	ОП	СЗ
Сырые баллы					
Станайны					

Приложение 3. Бланк опросника ИТТ (СТ-Л)

	Почти никогда	Редко	Часто	Почти все время
1. Я находился в напряжении				
2. Я расстраивался				
3. Я тревожился о будущем				
4. Я нервничал				
5. Я был озабочен				
6. Я бывал возбужден				
7. Я ощущал непонятную угрозу				
8. Я быстро уставал				
9. Я бывал неуверен в себе				
10. Я избегал любых конфликтов				
11. Я легко приходил в замешательство				
12. Я ощущал свою бесполезность				
13. Я плохо спал				
14. Я ощущал себя утомленным				
15. Я бывал эмоционально чувствительным				

	Сырые баллы		Станайны		
Общий показатель					
	ЭД	АСТ	ФОБ	ОП	СЗ
Сырые баллы					
Станайны					

- яния вегетативной нервной системы. СПб.: Институт кардиологической техники; 2004.
3. Клубкова И.А., Авдеева М.В., Щеглова Л.В. и др. Распространенность нейроциркуляторной астении среди подростков и юношей призывающего возраста с брадиаритмиями по результатам скрининговой диагностики. Педиатр. 2018; 9(4): 73–80. DOI: 10.17816/PED9473-80.
 4. Морозов Г.В. Руководство по психиатрии. В 2-х т. Т. 2. М.: Медицина; 1988.
 5. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Психосоматическая медицина: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
 6. Симаненков В.И. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2008.
 7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Понятие астении в клинике внутренних болезней. University therapeutic journal. 2022; 4(1): 52–63.
 8. Garnefski N., Kraaij V. Specificity of relations between adolescents' cognitive emotion regulation strategies and symptoms of depression and anxiety. CognEmot. 2018; 32(7): 1401–8. DOI: 10.1080/02699931.2016.1232698.
- tics of the state of the autonomic nervous system]. Sankt-Peterburg: Institut kardiologicheskoy tekhniki; 2004. (in Russian)
3. Klubkova I.A., Avdeeva M.V., Shcheglova L.V. i dr. Rasprostranennost' nejrocirkulyatornoj astenii sredi podrostkov i yunoshej prizyvnogo vozrasta s bradiaritmiami po rezul'tatam skriningovoj diagnostiki [The prevalence of neurocirculatory asthenia among adolescents and young men of military age with bradycardias according to the results of screening diagnostics]. Pediatr. 2018; 9(4): 73–80. DOI: 10.17816/PED9473-80. (in Russian)
 4. Morozov G.V. Rukovodstvo po psihiatrii [Guide to psychiatry]. V 2-h t. T. 2. Moskva: Medicina Publ.; 1988. (in Russian)
 5. Sidorov P.I., Solov'ev A.G., Novikova I.A. Psihosomaticeskaya medicina: Rukovodstvo dlya vrachej [Psychosomatic medicine: A guide for doctors]. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2006. (in Russian)
 6. Simanenkov V.I. Psihosomaticeskie rasstrojstva v praktike terapevta: rukovodstvo dlya vrachej [Psychosomatic disorders in the practice of a therapist: a guide for doctors]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2008. (in Russian)
 7. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Ponyatie astenii v klinike vnutrennih boleznej [The concept of asthenia in the clinic of internal diseases]. University therapeutic journal. 2022; 4(1): 52–63. (in Russian)
 8. Garnefski N., Kraaij V. Specificity of relations between adolescents' cognitive emotion regulation strategies and symptoms of depression and anxiety. CognEmot. 2018; 32(7): 1401–8. DOI: 10.1080/02699931.2016.1232698.

REFERENCES

1. Avedisova A.S. Terapiya astenicheskikh sostoyaniy [Therapy of asthenic conditions]. Farmacevticheskij vestnik. 2003; 33(312): 15–6. (in Russian)
2. Zemcovskij E.V., Tihonenko V.M., Reeva S.V., Demidova M.M. Funkcional'naya diagnostika sostoyaniya vegetativnoj nervnoj sistemy [Functional diagnosis of the state of the vegetative nervous system]. Sankt-Peterburg: Institut kardiologicheskoy tekhniki; 2004. (in Russian)
3. Klubkova I.A., Avdeeva M.V., Shcheglova L.V. i dr. Rasprostranennost' nejrocirkulyatornoj astenii sredi podrostkov i yunoshej prizyvnogo vozrasta s bradiaritmiami po rezul'tatam skriningovoj diagnostiki [The prevalence of neurocirculatory asthenia among adolescents and young men of military age with bradycardias according to the results of screening diagnostics]. Pediatr. 2018; 9(4): 73–80. DOI: 10.17816/PED9473-80. (in Russian)
4. Morozov G.V. Rukovodstvo po psihiatrii [Guide to psychiatry]. V 2-h t. T. 2. Moskva: Medicina Publ.; 1988. (in Russian)
5. Sidorov P.I., Solov'ev A.G., Novikova I.A. Psihosomaticeskaya medicina: Rukovodstvo dlya vrachej [Psychosomatic medicine: A guide for doctors]. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2006. (in Russian)
6. Simanenkov V.I. Psihosomaticeskie rasstrojstva v praktike terapevta: rukovodstvo dlya vrachej [Psychosomatic disorders in the practice of a therapist: a guide for doctors]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2008. (in Russian)
7. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Ponyatie astenii v klinike vnutrennih boleznej [The concept of asthenia in the clinic of internal diseases]. University therapeutic journal. 2022; 4(1): 52–63. (in Russian)
8. Garnefski N., Kraaij V. Specificity of relations between adolescents' cognitive emotion regulation strategies and symptoms of depression and anxiety. CognEmot. 2018; 32(7): 1401–8. DOI: 10.1080/02699931.2016.1232698.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

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 «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 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 tervestnik@mail.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 возможно-

сти опубликования в открытой печати (бланк можно запросить tervestnik@mail.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) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, 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 бесстрочное 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 лица-

ми, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему 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 «University therapeutic journal» 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 или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
3. Резюме (Summary) (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 «University therapeutic journal» 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 информации. 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, подберите 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., Тёмкин Я. С., Лихачёв 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. 3 rd 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 resona. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

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., Liamputpong 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.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). 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, постновления 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 принятymi 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 конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya 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 vnutriutroboj 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 ко-

лонтитул — 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 2 — 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. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высыпается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru.