

Издательство Медиа Сфера

Общество специалистов доказательной
медицины

«Доказательная гастроэнтерология» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.

Выходит 4 раза в год.
Основан в 2011 году.

«*Dokazatel'naâ gastroenterologiâ*» (Evidence-based Gastroenterology) is a quarterly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 2011.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство Медиа Сфера:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Зав. редакцией О.Д. Изотова
Тел.: (495) 482-4329
E-mail: gastro@mediasphera.ru

Оригинал-макет изготовлен
Издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
Г.В. Кременчуцкая, В.В. Карасева
Корректоры: А.К. Баихина,
Г.И. Федоровская



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
84557 — для индивидуальных подписчиков
84558 — для предприятий и организаций

Подписано в печать
Формат 60×90 1/8; тираж 1500 экз.
Усл. печ. л.
Заказ XXXX
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Том 4

3—4. 2015

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор Е.Л. Никонов, д.м.н., проф.
Отв. секретарь К.В. Пюрвеева, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.Г. Автандилов, д.м.н., проф.
Б.Н. Башанкаев
А.А. Будзинский, к.м.н.
С.А. Булгаков, д.м.н., проф.
В.В. Власов, д.м.н., проф.
Е.С. Вьючнова, к.м.н., доц.
Н.И. Громова, д.м.н.
К.Г. Гуревич, д.м.н., проф.
И.А. Егорова, к.м.н.
И.О. Иваников, д.м.н., проф.
Т. Ито, проф. (Япония)
С.В. Кашин, к.м.н., доц.
Л.В. Кудрявцева, д.м.н., проф.
М.А. Ливзан, д.м.н., проф.
И.В. Маев, д.м.н., проф., член-корр. РАН
И.А. Морозов, д.м.н., проф.
А.М. Нечипай, д.м.н., проф.
М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.
А. Репичи, проф. (Италия)
Л.М. Рошаль, д.м.н., проф.
В.Г. Румянцев, д.м.н., проф.
А.В. Фарбер, к.м.н.
А.В. Чжао, д.м.н., проф.
А.П. Эттингер, д.м.н., проф.
Н.Д. Ющук, д.м.н., проф., акад. РАН
Э.П. Яковенко, д.м.н., проф.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сварич В.Г., Киргизов И.В.
Оценка качества жизни детей, оперированных по поводу болезни Гиршпрунга

Понина И.В., Карасева О.В., Валиуллина С.А., Чернышева Т.А.
Нутритивная поддержка в остром периоде травматической болезни головного мозга у детей на этапе ранней реабилитации

Долгушина А.И., Карпова М.И., Сероусова О.В., Олевская Е.Р., Васильев А.В., Наumenко О.В.
Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных мигренью

Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Емельянова Н.Б., Хайдукова И.В., Яковенко М.И.
Анализ клинических особенностей и показателей липидемии у пациентов с хронической абдоминальной ишемией

Анищенко А.П., Архангельская А.Н., Пустовалов Д.А., Рогозная Е.В., Игнатов Н.Г., Гуревич К.Г.
Пищевые предпочтения студентов и риск развития избыточной массы тела

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Галимова С.Ф.
Хронический гепатит D

Правила для авторов

ORIGINAL INVESTIGATIONS:

3 *Svarich V.G., Kirgizov I.V.*
The evaluation of the quality of life in the children operated for the treatment of Hirschsprung's disease

9 *Ponina I.V., Karaseva O.V., Valiullina S.A., Chernysheva T.A.*
The nutritional support in the acute period of traumatic brain disease in the children at the early rehabilitation stage

15 *Dolgushina A.I., Karpova M.I., Serousova O.V., Olevskaya E.R., Vasil'eva A.V., Naumenko O.V.*
Peculiar features of gastroesophageal reflux disease in the patients suffering from migraine

21 *Kuznetsova A.S., Dolgushina A.I., Emel'yanova N.B., Khaidukova I.V., Yakovenko M.I.*
The analysis of the specific clinical features and the characteristics of lipidemia in the patients presenting with chronic abdominal ischemia

27 *Anishchenko A.P., Arkhangel'skaya A.N., Pustovalov D.A., Rogoznaya E.V., Ignatov N.G., Gurevich K.G.*
The nutritional preferences in the college students and the risk of gaining excessive weight

REVIEWS OF THE LITERATURE:

32 *Galimova S.F.*
Chronic hepatitis D

43 Instructions to authors

doi: 10.17116/dokgastro201543-43-8

Оценка качества жизни детей, оперированных по поводу болезни Гиршпрунга

К.м.н. В.Г. СВАРИЧ¹, д.м.н., проф. И.В. КИРГИЗОВ^{2*}

¹ГБУЗ РК «Республиканская детская больница», Сыктывкар, Российская Федерация; ²Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

Цель — изучить качество жизни детей, оперированных по поводу болезни Гиршпрунга. **Материал и методы.** С 2007 г. изучение качества жизни проведено у 104 детей с различными формами болезни Гиршпрунга, перед операцией, через 3 и 12 мес после окончания всех этапов оперативного лечения. Полученные показатели сравнивались с таковыми у здоровых детей. В ходе исследования была использована русская версия опросника PedsQL 4.0. **Результаты.** Дооперационные показатели качества жизни у пациентов с болезнью Гиршпрунга были снижены, однако в меньшей степени при суперкороткой форме. После оперативного лечения отмечалась положительная динамика у всех пациентов, но в разной степени. Наилучшие показатели зафиксированы у пациентов с суперкороткой формой болезни, а наихудшие — у детей с тотальной формой заболевания. У пациентов с суперкороткой формой показатели качества жизни имели прямую корреляцию с возрастом пациентов. У остальных пациентов наилучшие показатели качества жизни в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде были достигнуты после операции Джорджсона. **Выводы.** Несмотря на проведенное оперативное лечение и реабилитационную терапию, даже в отдаленном послеоперационном периоде показатели качества жизни не достигли нормальных параметров ни в одной из вышеперечисленных групп.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, качество жизни.

The evaluation of the quality of life in the children operated for the treatment of Hirschsprung's disease

V.G. SVARICH¹, I.V. KIRGIZOV²

¹State budgetary healthcare facility of Komi Republic «Republican Children's Hospital», Syktyvkar, Russian Federation; ²Central Clinical Hospital with Polyclinic, General Management Department of Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. The objective of the present work was to evaluate the quality of life in the children operated for the treatment of Hirschsprung's disease. **Material and methods.** Since 2007, the quality of life has been evaluated in 104 children with different forms of Hirschsprung's disease before surgery and 3 and 12 months after completion of all stages of the surgical treatment. The results obtained were compared with the respective characteristics of the healthy children. The Russian version of the PedsQL 4.0 questionnaire was used for the purpose. **Results.** Preoperatively, the quality of life indicators were impaired in comparison with the healthy children. The difference was minimal in the patient with the ultra-short form of the disease. The surgical treatment resulted in positive dynamics of the quality of life indicators in all the children even though the changes were different in individual patients. The best results were obtained in the children presenting with the ultra-short form of the disease and the worst ones in those with the complete form. In the patients of the former group, the quality of life indicators showed direct correlation with the age. In the remaining patients, the most pronounced positive changes of the quality of life were obtained in the immediate and long-term postoperative periods following Georgeson's surgery. **Conclusion.** In none of the above groups of the children presenting with different forms of Hirschsprung's disease, the quality of life indicators reached the normal values even in the late postoperative period despite the surgical treatment and rehabilitative therapy.

Keywords: Hirschsprung's disease, quality of life.

С 2007 г. у 104 детей с различными формами болезни Гиршпрунга изучали качество жизни перед операцией, через 3 и 12 мес после окончания всех этапов оперативного лечения. Полученные результаты сравнивали с таковыми у здоровых детей [1]. Все пациенты были разделены на возрастные группы (табл. 1). Сравнение параметров качества жизни в предоперационном периоде у пациентов с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга с такими же

показателями у здоровых детей выявило достоверное снижение показателей по сравнению с нормой. Физическое функционирование было снижено в среднем на 27,5% (очень большое изменение), больше всего в возрастной группе от 2 до 4 лет. Эмоциональное функционирование было снижено в среднем на 13,5% (умеренное изменение), больше всего в возрастной группе от 5 до 7 лет. Социальное функционирование было снижено в среднем на 19,7%

Таблица 1. Показатели качества жизни детей с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга до оперативного лечения по результатам ответов детей и родителей, баллы ($M \pm \sigma$; $p < 0,05$)

Функционирование (шкала качества жизни)	Возраст		
	2—4 года ($n=13$)	5—7 лет ($n=31$)	8—17 лет ($n=20$)
Физическое	59,1±10,9	60,7±12,3	62,5±11,8
Эмоциональное	65,5±11,1	57,2±10,7	63,0±12,8
Социальное	64,3±10,4	65,3±13,2	65,7±11,9
Ролевое	59,2±11,6	62,1±10,9	60,8±13,3
Общий балл	62,0±11,0	61,3±11,8	63,0±12,5

(умеренное изменение), больше всего в возрасте от 2 до 4 лет. Ролевое функционирование было снижено в среднем на 15,5% (умеренное изменение), больше всего в возрасте от 5 до 7 лет. Общий балл также достоверно отличался в среднем на 20,4% у больных детей по сравнению со здоровыми (очень большое изменение), больше всего в возрастной группе от 5 до 7 лет. Следовательно, у детей с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга в предоперационном периоде наихудшие показатели параметров качества жизни были выявлены в возрастной группе от 5 до 7 лет.

Через 3 мес после оперативного лечения было проведено повторное исследование качества жизни. Параметры качества жизни в раннем послеоперационном периоде у пациентов с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга сравнивали с такими же показателями у здоровых детей, при этом было выявлено достоверное снижение этих показателей по сравнению с нормой, однако такое снижение было значительно меньше, чем в предоперационный период. Физическое функционирование было снижено в среднем на 22,8% (очень большое изменение; до операции — на 27,5%), больше всего в группе от 2 до 4 лет. Эмоциональное функционирование было снижено в среднем на 8,2% (слабое изменение; до опера-

ции — на 13,5%), больше всего в группе от 8 до 17 лет. Социальное функционирование было снижено в среднем на 18,7% (умеренное изменение; до операции — на 19,7%), больше всего в возрасте от 8 до 17 лет. Ролевое функционирование было снижено в среднем на 6% (слабое изменение; до операции — на 15,5%), больше всего в возрасте от 2 до 4 лет. Общий балл также достоверно отличался в среднем на 15,5% (умеренное изменение; до операции — на 20,4%) у больных детей по сравнению со здоровыми детьми, больше всего в возрасте от 2 до 4 лет. Следовательно, у детей с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга в раннем послеоперационном периоде наихудшие показатели параметров качества жизни были выявлены в возрастной группе от 2 до 4 лет (**рис. 1**).

Следующее исследование качества жизни было проведено через 12 мес после оперативного лечения (**табл. 2**). Сравнение параметров качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга с такими же показателями у здоровых детей выявило их достоверное снижение по сравнению с нормой, однако такое снижение было незначительным по сравнению с предоперационными показателями. Физическое функционирование было снижено в среднем на 8,2%

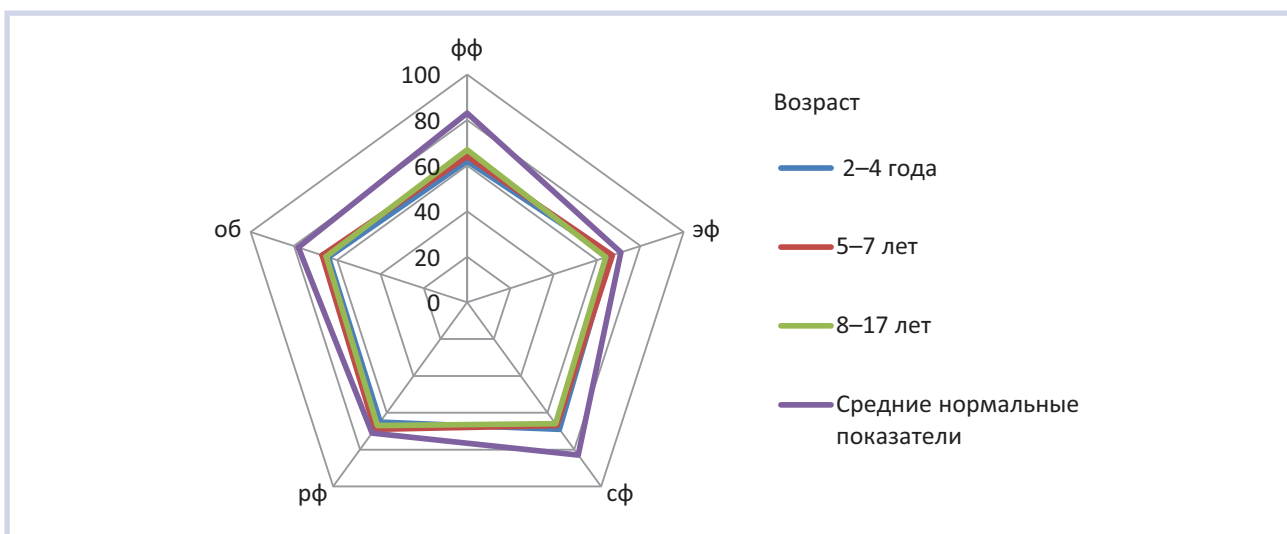


Рис. 1. Профили качества жизни детей с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга в раннем послеоперационном периоде.

Здесь и на рис. 2—6: фф — физическое функционирование; эф — эмоциональное функционирование; сф — социальное функционирование; рф — ролевое функционирование; об — общий балл.

Таблица 2. Показатели качества жизни детей с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга в отдаленном послеоперационном периоде по результатам ответов детей и родителей, баллы ($M \pm \sigma$; $p < 0,05$)

Функционирование (шкала качества жизни)	Возраст		
	2—4 года ($n=13$)	5—7 лет ($n=31$)	8—17 лет ($n=20$)
Физическое	75,0 \pm 9,8	76,5 \pm 14,1	79,3 \pm 12,4
Эмоциональное	70,2 \pm 10,6	72,9 \pm 11,3	77,6 \pm 12,3
Социальное	76,1 \pm 11,5	77,3 \pm 13,2	79,3 \pm 9,4
Ролевое	69,3 \pm 9,9	70,6 \pm 10,5	70,2 \pm 12,9
Общий балл	72,7 \pm 10,5	74,3 \pm 12,3	76,6 \pm 11,8

Таблица 3. Показатели качества жизни детей с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга до оперативного лечения по результатам ответов детей и родителей, баллы ($M \pm \sigma$; $p < 0,05$)

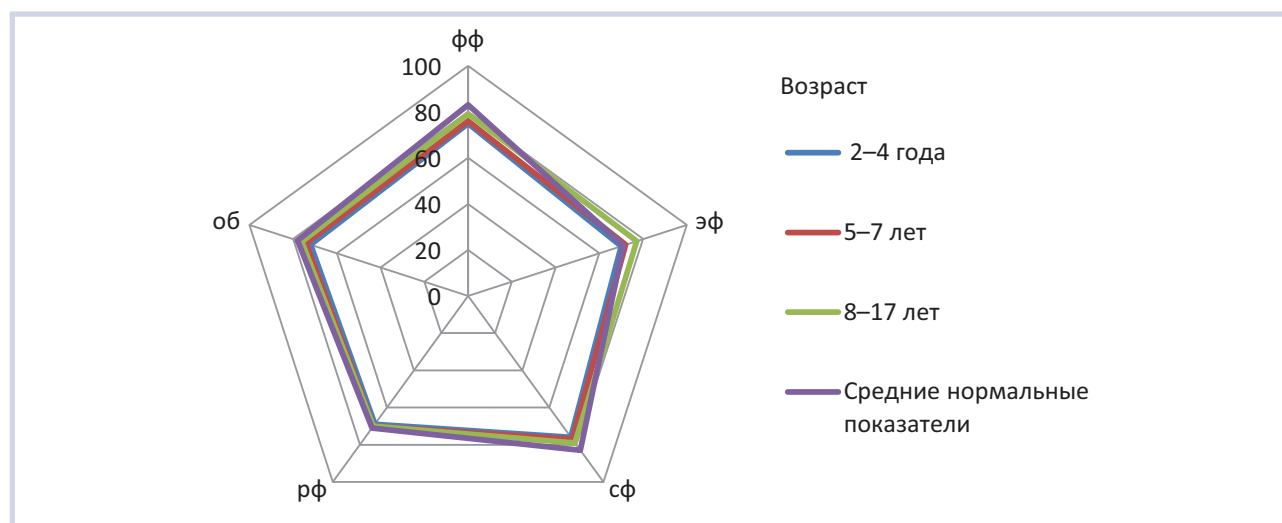
Функционирование (шкала качества жизни)	Модификация оперативного вмешательства		
	Дюамеля—Баирова ($n=10$)	Соаве—Ленюшкина ($n=8$)	Джорджсона ($n=14$)
Физическое	53,3 \pm 10,8	55,2 \pm 10,7	54,9 \pm 13,2
Эмоциональное	53,8 \pm 9,5	57,3 \pm 12,1	55,8 \pm 11,1
Социальное	52,4 \pm 11,4	51,1 \pm 9,8	55,3 \pm 10,7
Ролевое	55,0 \pm 13,2	53,6 \pm 12,4	51,6 \pm 12,4
Общий балл	53,6 \pm 11,2	54,3 \pm 11,3	54,4 \pm 11,9

(слабое изменение), больше всего в группе от 2 до 4 лет. Эмоциональное функционирование было снижено в среднем на 2,9% (слабое изменение), больше всего в группе от 2 до 4 лет. Социальное функционирование было снижено в среднем на 6,6% (слабое изменение), больше всего в возрасте от 2 до 4 лет. Ролевое функционирование было снижено в среднем на 2,5% (слабое изменение), больше всего в возрасте от 2 до 4 лет. Общий балл также достоверно отличался в среднем на 4,5% (слабое изменение) у больных детей по сравнению со здоровыми, больше всего в возрасте от 2 до 4 лет. Следовательно, у детей с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга в отдаленном послеоперационном периоде наихудшие показатели параметров качества жизни были выявлены в возрастной группе от 2 до 4 лет (рис. 2).

При этом у всех пациентов с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга параметры качества жизни

в отдаленном послеоперационном периоде показали слабые изменения по сравнению с нормой, что положительно характеризует выбранный вид оперативного лечения и эффективность проведенной послеоперационной реабилитационной терапии.

Ввиду относительно небольшого количества пациентов с ректальной, ректосигмоидной, субтотальной и тотальной формами болезни Гиршпрунга в каждом возрастном периоде, сравнение показателей качества жизни проводили в зависимости от типа выполненной операции. Дооперационные показатели качества жизни в последующем были также распределены в зависимости от типа последующей выполненной операции (табл. 3). Сравнение параметров качества жизни в предоперационном периоде у пациентов с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга с такими же показателями у здоровых детей выявило достоверное сниже-

**Рис. 2.** Профили качества жизни детей с суперкороткой формой болезни Гиршпрунга в отдаленном послеоперационном периоде.

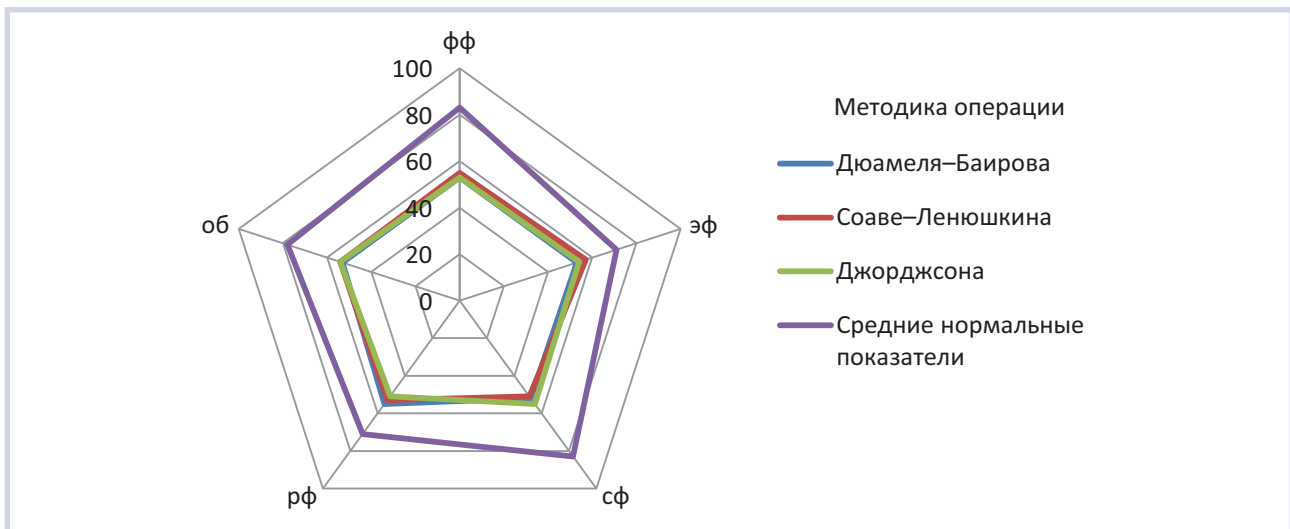


Рис. 3. Профили качества жизни детей с ректальной и ректосигмоидной формами болезни Гиршпрунга до оперативного лечения.

ние показателей по сравнению с нормой. Физическое функционирование было снижено в среднем на 35,0% (очень большое изменение). Эмоциональное функционирование было снижено в среднем на 22,7% (очень большое изменение). Социальное функционирование было снижено в среднем на 36,3% (очень большое изменение). Рольевое функционирование было снижено в среднем на 25,6% (очень большое изменение). Общий балл также достоверно отличался в среднем на 20,6% у больных детей по сравнению со здоровыми детьми (очень большое изменение). Следовательно, у детей с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга в предоперационном периоде показатели качества жизни по сравнению с нормой имели очень большие изменения (рис. 3). При этом стартовые показатели у всех пациентов в дооперационном периоде были практически одинаковыми.

Через 3 мес после оперативного лечения было проведено повторное исследование качества жизни. Сравнение параметров качества жизни в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ректальной и ректосигмоидной формами болезни Гиршпрунга с такими же показателями у здоровых детей выявило достоверное снижение данных показателей по сравнению с нормой. Физическое функционирование было снижено в среднем на 21,9% (очень большое изменение), эмоциональное функционирование — на 9,2% (слабое изменение), социальное — на 21,9% (очень большое изменение), рольевое — в среднем на 9,7% (слабое изменение). Общий балл также достоверно отличался в среднем на 16,7% у больных детей по сравнению со здоровыми (умеренное изменение). Следовательно, такой интегративный показатель, как общий балл, в ближайшем послеоперационном периоде показал положительную динамику (от «очень большого изменения» к «умеренному изменению» по сравнению с нормой). Однако это касается

всей группы пациентов с ректальной и ректосигмоидной формой заболевания. Внутри данной группы наихудшие показатели качества жизни были у детей, оперированных по методу Дюамеля—Баирова, затем с небольшим отрывом следовала группа пациентов после операции Соаве—Ленюшкина. Наилучшие показатели качества жизни были у детей после операции Джорджсона (рис. 4).

Следующее исследование качества жизни было проведено через 12 мес после оперативного лечения (табл. 4). Сравнение параметров качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с ректальной и ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга с такими же показателями у здоровых детей также выявило достоверное снижение данных показателей по сравнению с нормой. Физическое функционирование было снижено в среднем на 17,4% (умеренное изменение), эмоциональное функционирование — в среднем на 4,7% (слабое изменение), социальное — на 17,0% (умеренное изменение), рольевое — на 4,9% (слабое изменение). Общий балл также достоверно отличался в среднем на 11,9% у больных детей по сравнению со здоровыми (умеренное изменение). Такой показатель, как общий балл, в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с ближайшим послеоперационным периодом показал положительную динамику, но остался на показателе «умеренное изменение». Распределение внутри данной группы осталось прежним: наихудшие показатели качества жизни были у детей, оперированных по методу Дюамеля—Баирова, затем с небольшим отрывом следовала группа пациентов после операции Соаве—Ленюшкина и наилучшие показатели качества жизни были у детей после операции Джорджсона (рис. 5).

Исследование показателей качества жизни у пациентов с тотальной и субтотальной формами болезни Гиршпрунга проведено на относительно малом

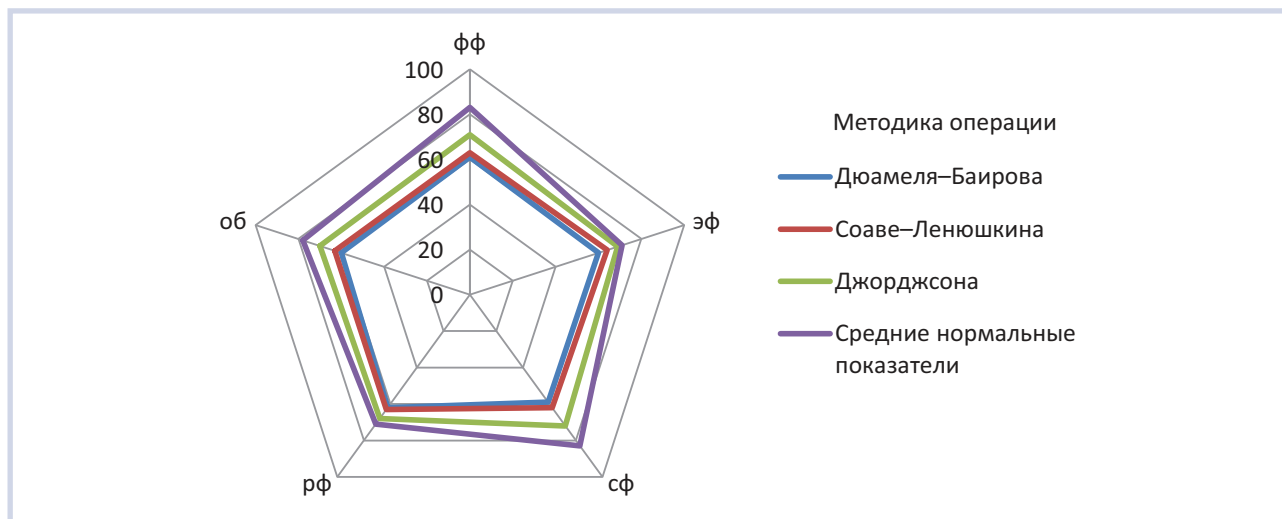


Рис. 4. Профили качества жизни детей с ректальной и ректосигмоидной формами болезни Гиршпрунга в раннем послеоперационном периоде.

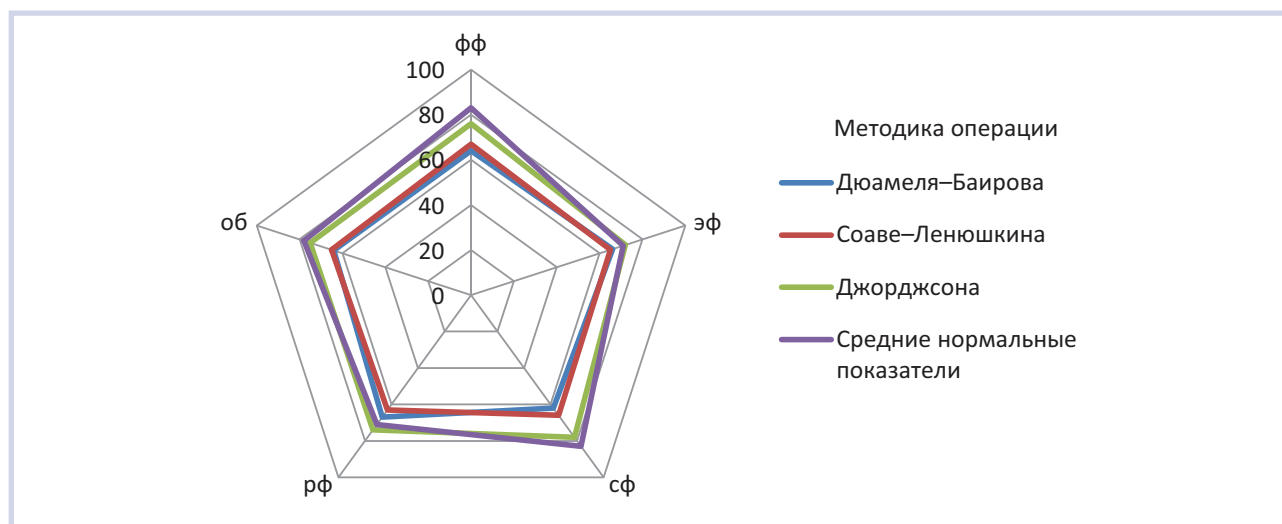


Рис. 5. Профили качества жизни детей с ректальной и ректосигмоидной формами болезни Гиршпрунга в отдаленном послеоперационном периоде.

Таблица 4. Показатели качества жизни детей с ректальной и ректосигмоидной формами болезни Гиршпрунга в отдаленном послеоперационном периоде по результатам ответов детей и родителей, баллы ($M \pm \sigma$; $p < 0,05$)

Функционирование (шкала качества жизни)	Модификация оперативного вмешательства		
	Дюамеля—Баирова ($n=10$)	Соаве—Ленюшкина ($n=8$)	Джорджсона ($n=14$)
Физическое	$64,2 \pm 12,4$	$67,2 \pm 10,5$	$76,3 \pm 11,8$
Эмоциональное	$66,1 \pm 10,2$	$65,8 \pm 12,2$	$72,3 \pm 10,5$
Социальное	$62,3 \pm 11,8$	$66,7 \pm 11,6$	$78,1 \pm 9,9$
Рольное	$67,0 \pm 12,0$	$63,1 \pm 10,6$	$74,9 \pm 8,7$
Общий балл	$64,9 \pm 11,6$	$65,7 \pm 11,2$	$75,4 \pm 10,2$

Таблица 5. Показатели качества жизни детей с тотальной и субтотальной формами болезни Гиршпрунга в отдаленном послеоперационном периоде по результатам ответов детей и родителей, баллы ($M \pm \sigma$; $p < 0,05$)

Функционирование (шкала качества жизни)	Форма болезни Гиршпрунга	
	тотальная ($n=4$)	субтотальная ($n=4$)
Физическое	$57,5 \pm 10,1$	$63,1 \pm 10,2$
Эмоциональное	$55,9 \pm 11,2$	$68,3 \pm 9,6$
Социальное	$56,3 \pm 12,6$	$65,4 \pm 12,4$
Рольное	$57,1 \pm 9,8$	$62,0 \pm 11,6$
Общий балл	$56,7 \pm 10,9$	$64,7 \pm 10,9$

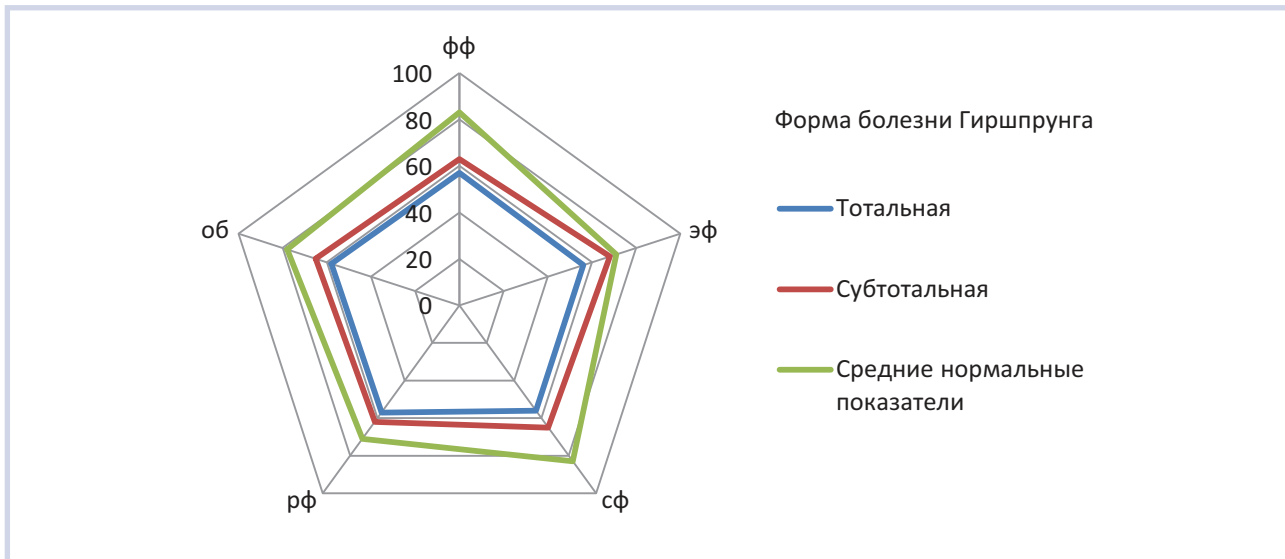


Рис. 6. Профили качества жизни детей с тотальной и субтотальной формой болезни Гиршпрунга в отдаленном послеоперационном периоде.

количестве случаев (табл. 5), так как данные формы заболевания встретились только у 8 пациентов (2,6%).

Сравнение параметров качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с тотальной и субтотальной формами болезни Гиршпрунга с такими же показателями у здоровых детей выявило достоверное снижение показателей по сравнению с нормой. У пациентов с тотальной формой физическое функционирование было снижено в среднем на 31,4% (очень большое изменение); эмоциональное — на 21,8% (очень большое изменение); социальное — на 32,2% (очень большое изменение); ролевое функционирование — в среднем на 20,5% (очень большое изменение). Общий балл также достоверно отличался в среднем на 27,3% у больных детей по сравнению со здоровыми (очень большое изменение). Следовательно, качество жизни даже в отдаленном послеоперационном периоде у детей с тотальной формой значительно отличалось в худшую сторону по сравнению со здоровыми детьми. У пациентов с субтотальной формой физическое функционирование было снижено в среднем на 24,7% (очень большое изменение); эмоциональное функционирование — в среднем на 4,5% (слабое изменение); социальное — на 21,3% (очень большое изменение); ролевое — на 13,6% (умеренное изменение). Общий балл также достоверно отличался в среднем на 17,0% у больных детей по сравнению со здоровыми детьми (умеренное изменение) (рис. 6).

Несмотря на снижение качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде у детей с субтотальной формой заболевания по сравнению с нормальными показателями, тем не менее изменения носили умеренный характер и были позитивнее, нежели у пациентов с тотальной формой болезни Гиршпрунга.

Исходя из вышеописанного можно сделать следующие выводы. Исходно дооперационные показатели качества жизни у пациентов со всеми формами болезни Гиршпрунга были снижены, однако в меньшей степени — при суперкороткой форме заболевания. После оперативного лечения отмечалась положительная динамика у всех пациентов, но в разной степени. В конечном итоге наилучшие показатели были зафиксированы у пациентов с суперкороткой формой болезни, а наихудшие — у детей с тотальной формой заболевания. У пациентов с суперкороткой формой показатели качества жизни прямо коррелировали с возрастом пациентов. У остальных больных наилучшие показатели качества жизни в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде были достигнуты после операции Джорджсона. Однако необходимо констатировать, что даже в отдаленном послеоперационном периоде показатели качества жизни не достигли нормальных параметров ни в одной из вышеперечисленных групп.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Линник А.В. Хирургическое лечение и оценка качества жизни у детей с болезнью Гиршпрунга: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2013. До-

ступно по: <http://www.disscat.com/content>. Ссылка активна на 30.11.2015.

Нутритивная поддержка в остром периоде травматической болезни головного мозга у детей на этапе ранней реабилитации

И.В. ПОНИНА*, д.м.н. О.В. КАРАСЕВА, д.м.н., проф. С.А. ВАЛИУЛЛИНА, Т.А. ЧЕРНЫШЕВА

ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения Москвы, Российская Федерация

В статье представлен пошаговый протокол формирования нутритивной программы на этапе клинической стабилизации острого периода травматической болезни головного мозга у детей с учетом реабилитационных мероприятий. Основными этапами являются выбор пищевого рациона, способа его доставки и режима дозирования на основе оценки нутритивного статуса, энергозатрат и акта глотания пациента. У детей в вегетативном состоянии убедительно доказана эффективность нутритивной поддержки на основе стандартных смесей для энтерального питания, вводимых через назогастральный зонд или гастростому. На основе непрямой калориметрии установлена низкая энергетическая потребность у пациентов в вегетативном состоянии независимо от возраста и вида двигательной реабилитации. Показана целесообразность активной ранней реабилитации для профилактики осложнений гиподинамии и сохранения мышечной массы.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, недостаточность питания, вегетативное состояние, тяжелая черепно-мозговая травма, непрямая калориметрия, ранняя реабилитация.

The nutritional support in the acute period of traumatic brain disease in the children at the early rehabilitation stage

I.V. PONINA, O.V. KARASEVA, S.A. VALIULLINA, T.A. CHERNYSHEVA

State budgetary healthcare facility «Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology», Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

This paper presents the protocol of step by step elaboration of the nutritional program for the children presenting with traumatic brain disease during the period of clinical stabilization of its acute manifestations with special reference to the early rehabilitative measures. The main steps include the choice of the diet, the modes of its consumption, and dosing regimens based on the assessment of the nutritional status, energy expenditures, and the act of swallowing. Strong evidence of the beneficial effect of the nutritional support for the children in the persistent vegetative state is provided on condition that the standard mixtures for enteral nutrition are administered through a nasogastric tube or a gastrostomy tube. Indirect calorimetry has demonstrated low energy demand of the patients in the vegetative state, regardless of their age and the type of motor rehabilitation. It is concluded that active early rehabilitation is possible and necessary for the prevention of complications of hypodynamia and the maintenance of muscular mass in the children.

Keywords: nutritional support, malnutrition, vegetative state, severe craniocerebral injury, indirect calorimetry, early rehabilitation.

В структуре детской смертности травматизм занимает второе место, а у подростков — первое [2, 3]. Ежегодно более 2 тыс. семей во всем мире [7], по данным ВОЗ, теряют ребенка в результате травмы, еще большее число детей остаются инвалидами. Причем наибольший удельный вес в танатогенезе и инвалидизации приходится на тяжелую черепно-мозговую травму (ЧМТ). В России ежегодно 270 тыс. детей получают травму мозга, 1,5 тыс. погибают, 5 тыс. становятся инвалидами [3].

Патогномичной чертой острого периода тяжелой ЧМТ является гиперметаболизм и гиперкатаболизм, запускающие каскад патологических процессов, приводящих к нутритивной недостаточности [4, 8]. Дефицит пластических материалов и

энергетического субстрата вызывает дистрофические нарушения в органах и тканях, вторичный иммунодефицит, что способствует развитию инфекционного процесса, органной дисфункции и естественно тормозит или делает невозможным восстановление в рамках первичного травматического повреждения.

Нутритивная поддержка при критических состояниях широко обсуждается на различных медицинских форумах и на сегодняшний день постоянно совершенствуется как реаниматологами, так и нутрициологами [5, 6, 9]. Адекватному обеспечению пациента энергией и нутриентами в периоде клинической стабилизации уделено гораздо меньше внимания. Особенно актуальна эта проблема у детей в

вегетативном состоянии и в состоянии минимального сознания, число которых растет пропорционально снижению летальности при тяжелой ЧМТ.

Когнитивные нарушения и дисфагия исключают возможность обычного питания этих детей [4]. Посттравматический нейрогуморальный дисбаланс усугубляет нутритивную недостаточность, с которой ребенок выходит из отделения реанимации, нередко вплоть до кахексии. В более поздние периоды травматической болезни (ТБ) головного мозга, наоборот, возможно формирование метаболического синдрома с ожирением.

Важно отметить, что реализация потенциала восстановления «поврежденного» мозга у этих детей в огромной степени зависит от компенсации соматического статуса, включая нутритивный. Перенесенная травма органов брюшной полости при сочетанной ЧМТ, синдром кишечной недостаточности в рамках органной дисфункции критического периода, а также вегетативная дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при тяжелой ЧМТ вкуче приводят к мальдигестии и мальабсорбции, формируя толерантность к обычным пищевым продуктам, что требует назначения лечебного энтерального питания.

Концепция сбалансированного питания на основе физиологических потребностей в нутриентах и энергии с учетом клинического течения болезни, уровня и характера метаболических нарушений, функционального состояния ЖКТ положена в основу создания современных питательных смесей для энтерального питания [5, 6].

Если в отделении реанимации протоколы нутритивной поддержки на основе специализированных смесей полностью вошли в повседневную практику, то после перевода в хирургическое отделение кормление ребенка нередко становится обязанностью родителей. Оно, как правило, осуществляется родителями в виде «протертого стола по зонду» без надлежащей оценки энергетического и питательного содержания. Следствием такого кормления является нарастание катаболизма, потеря мышечной массы (при потере 1 г азота организм теряет 25 г мышечной массы), нарастание соматических проблем и т.д. Как результат — невозможность проведения эффективной реабилитации (рис. 1).

Необходимость оценки питательного статуса и коррекции рациона определяет роль педиатра-нутрициолога в мультидисциплинарной команде на этапе ранней реабилитации. С развитием и детальным обоснованием программ ранней реабилитации в остром периоде тяжелой ЧМТ четко обозначилось отсутствие рекомендаций по кормлению детей, выживших после тяжелой травмы.

Следует отметить, что в рамках острого периода ТБ (до 3 мес после травмы) мы выделяем два основных этапа: реанимационный и клинической стаби-



Рис. 1. Пациент Н., 15 лет. Последствия тяжелой ЧМТ. Нутритивная недостаточность III степени (4 мес после травмы, адекватная нутритивная поддержка отсутствовала).

лизации. Основной характеристикой этапа клинической стабилизации является автономизация ребенка от систем жизнеобеспечения на фоне компенсации соматического статуса.

Цель исследования — разработать протокол нутритивной поддержки на этапе клинической стабилизации острого периода ТБ головного мозга у детей.

Материал и методы

В исследование вошли 39 детей с тяжелой ЧМТ (ШКГ — шкала комы Глазго — $6,9 \pm 2,3$ балла), получавших лечение в НИИ НДХиТ в период с 2013 по 2015 г. Мальчики составили 59% ($n=23$), девочки — 40,9% ($n=16$), средний возраст — $10,3 \pm 5,6$ года (от 1,5 до 17 лет). У 4 (10,25%) детей травма была изолированной, у 35 (89,75%) — сочетанной. Тяжесть травмы по ISS составила $26,7 \pm 7,4$ балла.

Нутритивный статус пациентов оценивали на основании показателей антропометрии (индекс массы тела), абсолютного числа лимфоцитов, уровня общего белка, альбумина, трансферрина и азота мочевины. Энергозатраты определяли путем непрямой калориметрии.

Непрямую калориметрию проводили метабографом Quark RMR («Cosmed») с маской-куполом либо маской, предназначенными для пациентов со спонтанным дыханием. Исследование выполняли в покое, при пассивной и активной нагрузках. Акт глотания оценивали при отоневрологическом и логopedическом осмотрах, а также с помощью фиброларинготрахеоскопии и видеофлюороскопии.

Эффективность нутритивной программы, используемой на этапе клинической стабилизации, оценивали по динамике нутритивного статуса с момента перевода из отделения реанимации до выписки из стационара.

Результаты и обсуждение

В течение реанимационного периода дети получали лечение в соответствии с принятым в клинике протоколом, включающим смешанную нутритивную поддержку с постепенным доминированием энтерального компонента. К моменту перевода в отделение нейрохирургии по достижении периода клинической стабилизации на следующий этап лечения ($23,4 \pm 19,1$ сут) все дети находились на энтеральном питании, причем у пяти из них восстановилось сознание и они получали питание через рот. В этой группе пациентов к моменту перевода соматический и нутритивный статусы были устойчиво компенсированы, что позволило наращивать интенсивность реабилитационных мероприятий. Дотация общевозрастного стола сипингами (не менее 3—4 нед) полностью обеспечивала потребность в энергии и нутриентах в период активной реабилитации.

На зондовом питании находились 34 пациента в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания с сохраняющимися нарушениями глотания. Именно эта группа детей требовала детально-го формирования нутритивной программы.

Для формирования нутритивной программы прежде всего важен выбор сбалансированного по нутриентному составу пищевого рациона на основании оценки нутритивного статуса и измерения энергозатрат с учетом реабилитационных мероприятий. У ребенка с различными проявлениями дисфагии не менее важен способ доставки необходимого рациона и режим дозирования с учетом функционального состояния ЖКТ. Таким образом, был разработан пошаговый протокол формирования нутритивной программы:

- оценка нутритивного статуса;
- определение энергозатрат с последующим выбором оптимального пищевого рациона (состав, калорийность, объем);
- оценка акта глотания с последующим выбором способа доставки (через рот, зонд, гастросто-му);
- оценка функционального состояния ЖКТ с последующим выбором режима дозирования (непрерывный, дискретный).

Нутритивный статус. К моменту перевода ребенка в хирургическое отделение нутритивный статус у всех детей был субкомпенсирован. Уровень общего белка составлял $60,9 \pm 6,9$ г/л, альбумина — $30,8 \pm 2,6$ г/л, трансферрина — $1,2 \pm 0,5$ г/л, азота мочевины — $14,51 \pm 8,3$ г в сутки; абсолютное число лимфоцитов — $2,08 \pm 0,94$ тыс/мкл; индекс массы тела составил $19,92 \pm 1,64$, что в целом соответствовало легкой степени нутритивной недостаточности. Потеря массы тела за реанимационный период не превышала 7%.

Несмотря на компенсацию кровяного белкового пула, у большинства детей имела скрытая белковая недостаточность на фоне сохраняющегося катаболизма. Следует отметить, что спастичность и вегетативные кризы, характерные для вегетативного состояния, поддерживают белковый катаболизм. Следовательно, их адекватная фармакокоррекция служит неременным условием для уменьшения азотистых потерь. Достаточная для сохранения белкового пула и восстановления мышечной массы дотация белка и применение анаболических стероидов позволяют изменить направленность метаболизма и обеспечить проведение активной двигательной реабилитации. У детей с отрицательным азотистым балансом было показано использование специализированных высокобелковых смесей.

Энергозатраты. По данным непрямой калориметрии, на момент перевода ребенка из отделения анестезиологии-реанимации энергозатраты покоя составили $34,9 \pm 5,3$ ккал/кг, что оказалось сопоставимым с расчетными значениями по формуле Харрис—Бенедикта ($33,2 \pm 4,2$ ккал/кг, $p < 0,05$). Причем, значимых возрастных различий у детей в вегетативном состоянии выявлено не было.

Обеспечение пациентов энергией и нутриентами напрямую зависит от двигательной активности. Для расчета истинных энергозатрат на этапе реабилитации применяются высокие поправочные коэффициенты активности (1,5) [1, 2]. К детям в вегетативном состоянии они вряд ли применимы, поскольку двигательная и психологическая реабилитация значимо ограничена когнитивными и двигательными нарушениями. Для определения энергетической стоимости отдельных двигательных актов использовалась непрямая калориметрия.

Энергозатраты при пассивной нагрузке определялись во время занятий лечебной физкультурой (ЛФК) с использованием различных технических средств: механотренажер Moto-med в пассивном режиме, подошвенный имитатор опорной нагрузки Корвит, поворотный стол-вертикализатор (рис. 2, 3).

При пассивной нагрузке энергозатраты увеличивались не более чем на 15% и составили $36,7 \pm 9,35$ ккал/кг, что связывалось с отсутствием длительных психоэмоциональных реакций у больных в вегетативном состоянии на фоне адекватной фармакокоррекции. Учитывая отсутствие увеличения энергозатрат, данный вид реабилитации может активно использоваться для профилактики значимых осложнений гиподинамии, таких как тугоподвижность суставов с формированием контрактур, атрофия мышечной массы, венозные тромбозы.

При повышении уровня сознания и способности выполнять команды определялись энергозатраты при активной нагрузке с использованием механотренажера Moto-med в активном режиме и на фоне активных физических упражнений под контролем ме-



Рис. 2. Непрямая калориметрия при пассивной нагрузке на механотренажере Moto-med.

тодиста ЛФК. При активной нагрузке отмечалось увеличение энергозатрат на 102% ($77,9 \pm 10,4$ ккал/кг) в течение 5 мин, затем — стабильное снижение до уровня покоя, что трактовалось как истощение активных систем энергообеспечения и лимит времени эффективных активных физических нагрузок. При формировании нутритивной программы у детей в вегетативном состоянии базовыми являются энергозатраты покоя, поскольку пассивная нагрузка не является энергозатратным компонентом, а активная двигательная реабилитация увеличивает энергозатраты кратковременно. Полученная динамика энергозатрат с учетом режима двигательной реабилитации позволила снизить коэффициент активности при расчете истинных затрат энергии до 1,1. Непрямая калориметрия обеспечивает не только расчет энергозатрат, но и позволяет определить программу эффективной физической реабилитации с учетом возможностей пациента.

Таким образом, использование непрямой калориметрии и рутинное определение азотистого баланса позволяли персонализировать пищевой рацион ребенка.

Выбор пищевого рациона. При зондовом кормлении пищевой болюс минует оральную фазу пищеварения. Кормление «протертым столом» в зонд усугубляет явления мальдигестии, что подтверждает необходимость использования питательных смесей при зондовом кормлении. Для коррекции нутритивного дефицита и облегчения всасывания нутриентов у данной категории больных при сохраняющихся функциональных нарушениях ЖКТ использовались полуэлементные питательные смеси с высокой степенью гидролиза белка (например, Пептамен, Альфаре аллергия, Нутримиген). При нормализации функции проводили постепенный перевод на стандартные полимерные смеси, имеющие сбалансированный состав по нутриентам (Нутриен, Клинутрен, Нутризон). Учитывая низкие энергетические потребности у детей в вегетативном состоянии, на этапе клинической стабилизации стандартные смеси являются оптимальным рационом. При использова-

нии смесей на основе гидролизатов, протектирующих дальнейшее восстановление функции ЖКТ, назначение ферментативных препаратов не было показано. Перевод на общевозрастной стол был возможен только после восстановления акта глотания.

Выбор способа доставки. Для выбора пути доставки пищевого рациона использовался мультидисциплинарный подход для оценки акта глотания, который совместно осуществляли педиатр, отоневролог и логопед. Для уточнения характера дисфагии и детализации акта глотания применялись фиброларинготрахеоскопия и видеофлюороскопия. Данные исследования позволяли определить консистенцию и объем первоначального пищевого болюса при возможности кормления через рот. Сохраняющиеся на этапе клинической стабилизации выраженные нарушения акта глотания были показанием к установке гастростомы. Это, с одной стороны, позволяло более эффективно проводить восстановительное лечение (массаж, ЛФК и так далее), с другой — подготовить ребенка и его родителей к выписке домой на амбулаторный этап. Для осуществления энтерального питания 14 (41,2%) детям с прогнозом длительного вегетативного состояния были установлены гастростомы.

Все родители были обучены кормлению ребенка через гастростому и ориентированы на значимость адекватной нутритивной поддержки сбалансированными питательными смесями.

По мере восстановления акта глотания пациентов переводили на дробное кормление через рот в дневное время с постепенным увеличением объема

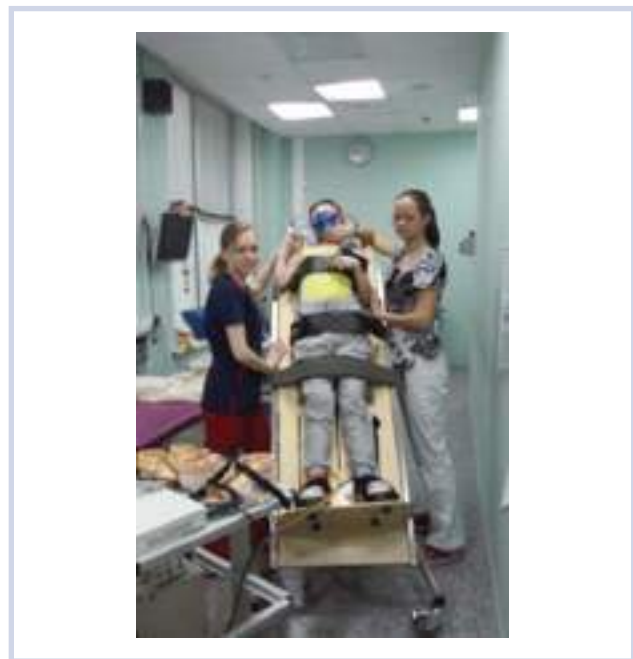


Рис. 3. Непрямая калориметрия при пассивной нагрузке на поворотном столе-вертикализаторе.

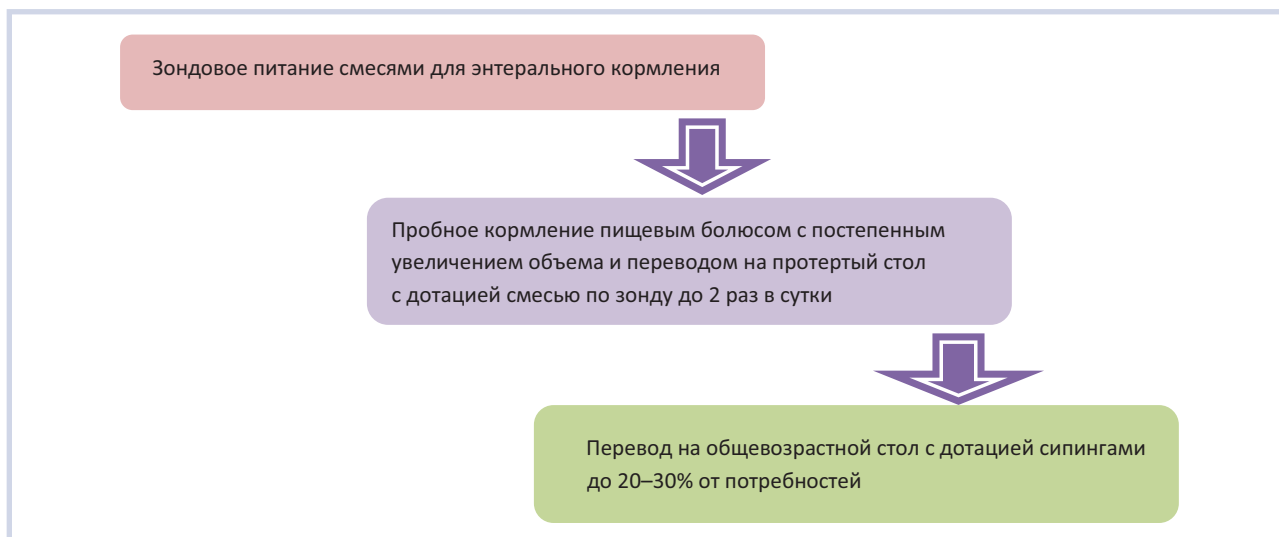


Рис. 4. Этапы нутритивной поддержки.

пищевого болюса при сохранении утреннего и ночного зондового кормления питательными смесями для адекватного обеспечения нутритивных потребностей. По мере увеличения пищевого рациона до возрастной нормы пациентов переводили на общевозрастной стол с дотацией сипингами. Широкий спектр высокобелковых сипингов с различной энергетической плотностью позволяет в период активной реабилитации на фоне сохраняющейся церебрастении и катаболизма компенсировать имеющийся дефицит *quantum satis* в достаточно малом объеме с выбором вкусовых предпочтений ребенка (рис. 4).

В представленной группе нутритивная программа явилась эффективной основой для проведения активной реабилитации. К моменту выписки из стационара (через $77,5 \pm 39,7$ сут) у 33 (97%) детей повысился уровень сознания, у 29 (85,2%) — восстановился акт глотания, и они были переведены на общевозрастной стол с дотацией сипингами.

У всех детей отмечалась устойчивая стабилизация соматического и нутритивного статуса: индекс массы тела составлял $18,5 \pm 4,1$; общий белок — $67,0 \pm 4,1$ г/л; альбумин — $37,6 \pm 3,9$ г/л, уровень азота мочевины снизился почти в 2 раза — до $7,9 \pm 4,8$ г/сут (рис. 5, 6). Энергозатраты покоя составили $36,9 \pm 9,4$ ккал/кг, что не имело значимых различий с расчетными показателями основного обмена ($33,1 \pm 4,2$ ккал/кг) по формуле Харрис—Бенедикта (рис. 7).

Заключение

Адекватная нутритивная поддержка — значимый компонент эффективной реабилитации детей с ТБ головного мозга. Программу нутритивной поддержки на этапе клинической стабилизации в остром периоде ТБ необходимо строить с учетом обеспечения энергозатрат на основе непрямой калориметрии, при ее отсутствии — с использованием

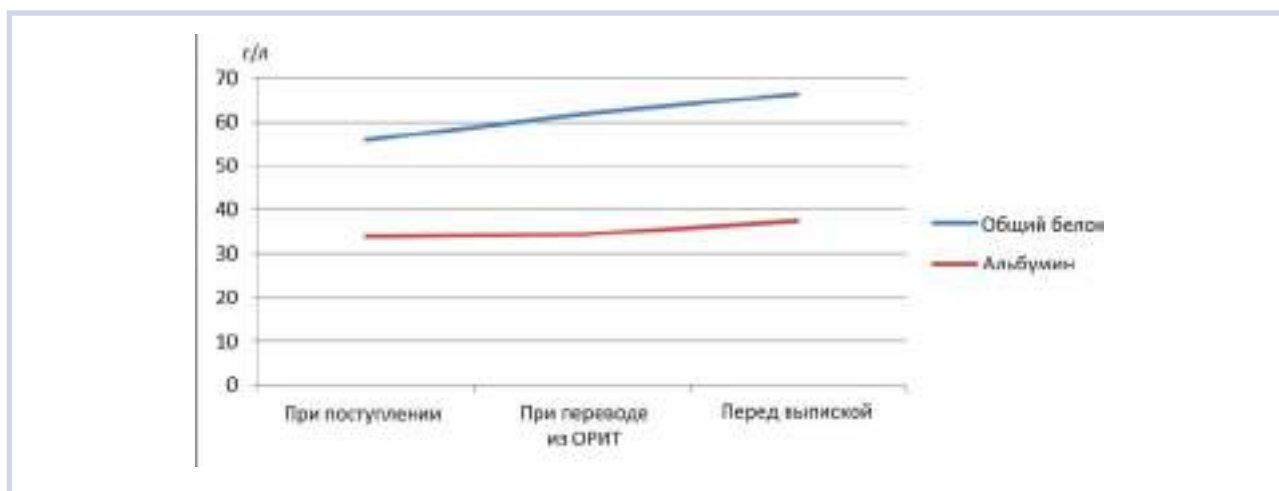


Рис. 5. Динамика уровня общего белка и альбумина.

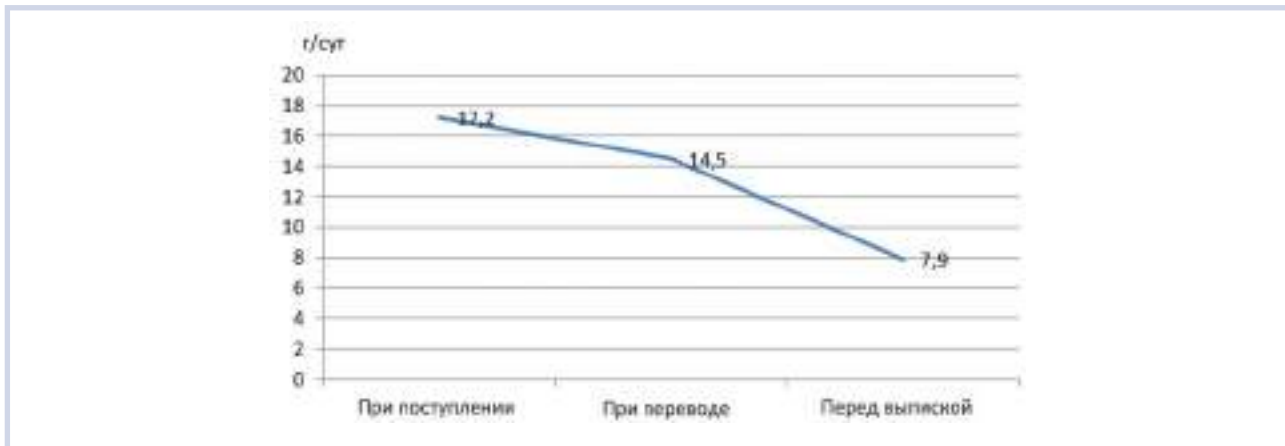


Рис. 6. Динамика уровня азота мочевины.

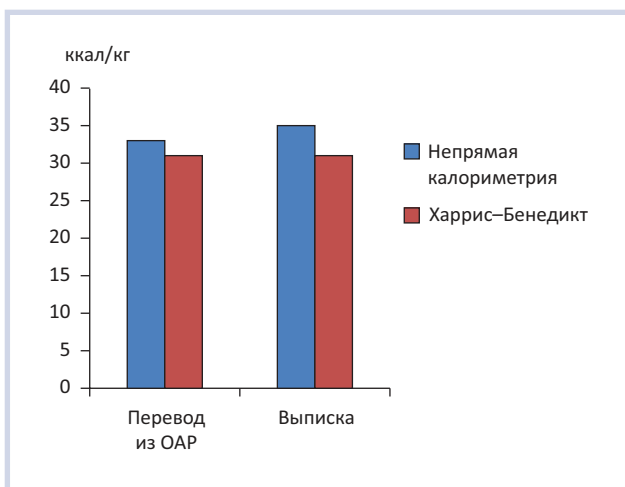


Рис. 7. Сравнительная динамика энергозатрат.

формулы Харрис–Бенедикта. Коэффициент активности при ранней реабилитации детей в вегетативном состоянии составляет 1,1. Прогноз длительного вегетативного состояния с сохраняющимися нарушениями акта глотания является показанием к установке гастростомы для обеспечения кормления и дальнейшей социальной адаптации ребенка. Основу пищевого рациона детей в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания составляют стандартные смеси для энтерального питания. Индивидуальная программа реабилитации с учетом возможностей пациента в вегетативном состоянии при адекватном нутритивном обеспечении способствует снижению катаболизма. Пациенты, повысившие уровень сознания и восстановившие акт глотания, нуждаются в дотации общевозрастного стола сипингами в период активной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению дисфагии при заболевании центральной нервной системы Под ред. Стаховской Л.В., Мельниковой Е.В. М.; 2013.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. *Смертность детского населения России*. Серия «Социальная педиатрия». №1. М.; 2007.
3. Валиуллина С.А., Шарова Е.А. Региональные особенности черепно-мозгового травматизма у детей в России. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2014;1:15-21. doi:10.17750/KMJ2015-581.
4. Карасева О.В., Чернышева Т.А., Кольхалкина И.А., Иванова Т.Ф. Энтеральная зондовая терапия в неотложной хирургии и травматологии. Материалы IX НПК «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии». М.; 2011.
5. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н. *Руководство по клиническому питанию больных в интенсивной медицине*. СПб., Екатеринбург; 2003.
6. Луфт В.М., Лапицкий А.В., Захарова Е.В. *Протоколы нутритивной поддержки больных (пострадавших) в интенсивной медицине*. СПб.; 2007.
7. *Всемирный доклад о профилактике детского травматизма*. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2008.
8. Нутритивная поддержка при тяжелой черепно-мозговой травме у детей. Материалы VI конгресса педиатров России «Неотложные состояния у детей». М.; 2000.
9. Романова Л.Л. *Нутритивная поддержка у детей с изолированной и сочетанной тяжелой черепно-мозговой травмой*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2012.

Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных мигренью

Д.м.н. А.И. ДОЛГУШИНА¹, д.м.н. М.И. КАРПОВА¹, асс. О.В. СЕРОУСОВА^{1*}, к.м.н. Е.Р. ОЛЕВСКАЯ², А.В. ВАСИЛЬЕВ², О.В. НАУМЕНКО²

¹ГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; ²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель — изучить распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и оценить влияние этого заболевания на качество жизни пациентов с мигренью. **Материал и методы.** Обследованы 104 больных мигренью в возрасте от 18 до 60 лет. Изучалось наличие и интенсивность изжоги в иктальный и интериктальный периоды мигрени. Всем больным была проведена эзофагогастродуоденоскопия. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, проводилась с помощью опросника MOS SF-36. **Результаты.** Изжога вне мигренозных пароксизмов наблюдалась в 48 (46,2%) случаев. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь верифицирована у 57 (54,8%) больных. Пациенты с сочетанной патологией были достоверно старше и имели более высокий индекс массы тела. В этой группе наблюдалась тенденция к увеличению количества мигренозных приступов, интенсивности головной боли, степени дезадаптации. Корреляционный анализ выявил зависимость между внеприступной изжогой и интенсивностью изжоги, беспокоящей пациентов во время болевой фазы мигрени, а также частотой мигренозных приступов. Показатели всех шкал качества жизни (за исключением шкалы телесной боли) были ниже в группе больных с сочетанной патологией. **Заключение.** Таким образом, изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь широко распространены среди больных мигренью и имеют тенденцию к нарастанию частоты в группе больных хронической формой цефалгии. Качество жизни пациентов с сочетанной патологией значительно ниже в сравнении с больными, страдающими только мигренью.

Ключевые слова: мигрень, изжога, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, качество жизни.

Peculiar features of gastroesophageal reflux disease in the patients suffering from migraine

A.I. DOLGUSHINA¹, M.I. KARPOVA¹, O.V. SEROUSOVA¹, E.R. OLEVSKAYA², A.V. VASIL'EV², O.V. NAUMENKO²

¹State educational institution of higher professional education «South Ural State Medical University», Russian Ministry of Health; ²State budgetary healthcare facility «Chelyabinsk Regional Clinical Hospital», Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. The objective of the present work was to study the prevalence of gastroesophageal reflux disease and to evaluate the influence of this condition on the quality of life of the patients suffering from migraine. **Material and methods.** A total of 104 patients suffering from migraine were available for the examination. The age of the patients varied from 18 to 60 years. Special emphasis was placed on the detection of heartburn and evaluation of its severity during the ictal and interictal periods of migraine. All the patients underwent oesophagoduodenoscopy. The health-related quality of life was estimated with the use of the MOS SF-36 questionnaire. **Results.** Heartburn in the absence of migrainous attacks was shown to occur in 48 (46.%) patients while gastroesophageal reflux disease was diagnosed in 57 (54.8%) of them. The patients presenting with the combined pathology were significantly older and had a higher body mass index than the remaining ones. They showed a tendency toward increasingly frequent migrainous attacks, more intense headache, and a higher degree of dysadaptation. The correlation analysis revealed the relationship between the occurrence of heartburn in the absence of migrainous events, its intensity during painful migrainous attacks, and the frequency of migrainous events. All characteristics of the quality of life (with the exception of bodily pain) were lower in the group of patients presenting with the combined pathology compared with the remaining ones. **Conclusion.** The study has demonstrated that both heartburn and gastroesophageal reflux disease are widespread among the patients suffering from migraine and tend to occur more frequently in the patients presenting with chronic cephalgia. The quality of life in the patients with the combined pathology is significantly lower than in those suffering from migraine alone.

Keywords: migraine, heartburn, gastroesophageal reflux disease, quality of life.

Мигрень — хроническое, широко распространенное заболевание, значительно снижающее качество жизни пациентов и требующее больших экономических затрат здравоохранения. Так, распространенность этой первичной цефалгии среди взрослого населения, по данным ВОЗ, составляет свыше 10%.

Центральным звеном клинической картины мигрени является интенсивная пульсирующая головная боль, чаще по типу гемикрании, усиливающаяся при физических нагрузках, нередко сопровождающаяся тошнотой и рвотой. Однако это заболевание отличается значительной клинической гетероген-

ностью, при нем встречаются и другие симптомы, в том числе желудочно-кишечные, частота которых в фазу болевого приступа (иктальная фаза) и в межприступный период изучена недостаточно. При этом широкое использование нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования мигренозного пароксизма способно усугубить сопутствующую гастроинтестинальную патологию и ухудшить качество жизни больного. Имеются малоисследованные исследования, изучающие распространенность функциональной и органической патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с мигренью. В частности, исследована частота функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника, язвенной болезни и ряда других заболеваний у больных первичными головными болями [1—3]. Несмотря на достаточно высокую встречаемость симптома изжоги у этой популяции пациентов, отмеченную в работе Vozena J. Katis и соавт. [4], частота и особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных мигренью освещены недостаточно.

Целью настоящего исследования стало изучение распространенности ГЭРБ у пациентов с мигренью и оценка влияния этого заболевания на качество жизни людей, страдающих данной первичной цефалгией.

Материал и методы

В исследование включены 104 больных мигренью в возрасте от 18 до 60 лет, отобранных на неврологическом приеме среди пациентов с головной болью, заполнивших письменное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз мигрени с аурой и без ауры был выставлен в соответствии с диагностическими критериями The International Classification of Headache Disorders (3-rd edition, beta-version) [5]. При частоте болевых дней 15 и более, из которых 8 пароксизмов отвечали критериям мигренозной боли или имели положительный эффект от приема специфических противомигренозных препаратов, на протяжении не менее трех последних месяцев, устанавливалась хроническая мигрень. При меньшей частоте болевых пароксизмов мигрень считалась эпизодической. Интенсивность мигренозной головной боли оценивалась по 10-балльной визуальной аналоговой шкале. Для уточнения степени дезадаптации мигрени использовалась общепризнанная шкала оценки влияния мигрени на повседневную активность пациента MIDAS (Migraine Disability Assessment) [6]. Оценка интенсивности гастроинтестинальных симптомов (изжога и отрыжка) в иктальный и интериктальный периоды мигрени проводилась по 5-балльной шкале Лайкерта [7]. Критериями исключения из исследования были хронические заболевания внутренних

органов в стадии декомпенсации, онкопроцессы, беременность и лактация. Сопутствующая головная боль напряжения не являлась критерием исключения. Эзофагогастродуоденоскопия с забором биоптата для морфологического исследования слизистой и выявления инфекции *Helicobacter pylori* была проведена всем больным мигренью независимо от наличия жалоб. Диагноз ГЭРБ выставляли при наличии жалоб на изжогу, возникающую не реже 1 раза в неделю на протяжении последних 12 мес и/или при наличии признаков эзофагита при эзофагогастродуоденоскопии. Диагностика степени тяжести рефлюкс-эзофагита осуществлялась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией [7]. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка использовалось для верификации грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как массу тела, измеренную в килограммах, поделенную на рост человека, оцененный в сантиметрах, в квадрате. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, проводилось с помощью опросника MOS SF-36 («The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey») [8].

Результаты

Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows, ver. 10. О достоверности различий показателей между группами судили по критериям Фишера (p_f), Манна—Уитни (p_{mw}). Для изучения корреляций использовался анализ Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,050$.

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 34 года, преобладали женщины — 87 (83,7%) человек. Медиана ИМТ больных оказалась равной 22,5 кг/м². Факт курения зарегистрирован у 31 (29,8%) пациента. Больные, злоупотребляющие алкоголем, зафиксированы не были. Все участники наблюдения имели опыт приема нестероидных противовоспалительных препаратов, среди них селективные анальгетики использовали 24 (23,1%) человека, комбинированные анальгетики — 62 (59,6%). Анализируя особенности течения мигрени у пациентов нашей выборки, мы отметили преобладание случаев с более тяжелыми мигренозными атаками и длительным стажем заболевания. Так, медиана интенсивности мигренозной головной боли оказалась максимальной — 10 баллов; медиана стажа мигрени составила 16,5 года; медиана количества мигренозных пароксизмов — 5,5 дней в месяц, а болевых дней — 12, что объясняется сопутствующей головной болью напряжения. Медиана степени дезадаптации больных также была максимально возможной — 4.

Таблица 1. Клинические особенности мигрени у больных с сопутствующей ГЭРБ

Показатель	Больные мигренью и ГЭРБ (n=57)	Больные мигренью без ГЭРБ (n=47)	Статистическая достоверность
Женский пол, абс. (%)	44 (77,2)	43 (91,5)	$p_F=0,063$
Возраст, годы	39 (19 и 55)	28 (20 и 57)	$p_{MW}=0,004$
Индекс массы тела, кг/м ²	23,7 (17,3 и 33,5)	21,6 (18 и 27)	$p_{MW}=0,012$
Положительный статус курения	21 (36,8)	10 (21,3)	$p_F=0,221$
Мигрень с аурой, абс. (%)	14 (24,6)	9 (19,4)	$p_F=0,636$
Мигрень без ауры, абс. (%)	43 (75,4)	38 (80,6)	$p_F=0,636$
Эпизодическая мигрень, абс. (%)	32 (56,1)	33 (70,2)	$p_F=0,159$
Хроническая мигрень, абс. (%)	25 (43,9)	14 (29,8)	$p_F=0,159$
Дебют мигрени, годы	15 (5 и 43)	13 (5 и 29)	$p_{MW}=0,075$
Стаж мигрени, годы	21 (4 и 40)	15 (3 и 38)	$p_{MW}=0,066$
Количество приступов мигрени в месяц, сут	7 (1 и 30)	4 (0,5 и 30)	$p_{MW}=0,102$
Интенсивность мигренозной головной боли, баллы	10 (6 и 10)	9 (6 и 10)	$p_{MW}=0,549$
Количество болевых дней в месяц, сут	15 (2 и 30)	8 (0,5 и 30)	$p_{MW}=0,257$
MIDAS (степень)	4 (1 и 4)	4 (1 и 4)	$p_{MW}=0,479$

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: для характеристики выборки приведены медианы (5-й и 95-й процентиля).

Анализ частоты гастроинтестинальных симптомов показал, что практически половина пациентов испытывали изжогу — 48 (46,2%) больных и отрыжку — 53 (51%), развивающиеся вне мигренозных пароксизмов. В иктальную фазу изжога встретилась у 8 (7,7%) больных, отрыжка сопутствовала мигренозной головной боли в 10 (9,6%) случаях.

На основании клинико-инструментального обследования ГЭРБ верифицирована у 57 (54,8%) больных, при этом неэрозивная форма преобладала и встречалась у 51 пациента с мигренью (49% больных всей выборки). Рефлюкс-эзофагит со степенью тяжести А, В и С был обнаружен у двух, трех и одного больного соответственно. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы диагностирована у 8 (7,7%) больных. Следует отметить, что у 47 (82,5%) больных диагноз ГЭРБ был выставлен впервые. Инфицированность *H. pylori* составила 47,1% всех больных первичной цефалгией (n=49), у больных ГЭРБ частота выявления данной инфекции оказалась равной 47,4% (n=27). Важным моментом, заслуживающим упоминания, является прием ингибиторов протонной помпы: ни один пациент нашей выборки не принимал препараты этой группы постоянно, но 15 (14,4%) больных отметили периодический прием данных лекарственных средств. Анализируя сопутствующую патологию, имеющую патогенетическую связь с гастроэзофагеальным рефлюксом, мы получили высокую распространенность хронического бронхита и бронхиальной астмы — 6 (10,5%) случаев, а также единичные случаи хронических тонзиллитов, фарингитов, ринитов и рецидивирующего синусита (всего у 5 пациентов) среди больных мигренью в сочетании с ГЭРБ.

Следующим этапом исследования стал анализ клинических особенностей мигрени при наличии сопутствующей ГЭРБ (табл. 1).

Пациенты, страдающие как мигренью, так и ГЭРБ, были достоверно старше и имели более высокий ИМТ. В этой группе наблюдалась тенденция к увеличению больных мужского пола, а также большее число курящих. Доля больных хронической мигренью составила 43,9 и 29,8% в обеих группах соответственно, однако разница не являлась статистически достоверной. Доля пациентов с мигренью без ауры преобладала. Медианы количества мигренозных приступов и болевых дней в месяц, интенсивность головной боли, степень дезадаптации показывали также тенденцию к нарастанию в группе больных с сочетанной патологией. Более поздний дебют мигрени, так же как и более длительный стаж этого заболевания, выявлял тенденции к увеличению в группе больных мигренью и ГЭРБ, что, вероятно, отражает нарастание распространенности ГЭРБ с возрастом в общей популяции. Проведя корреляционный анализ, мы получили достаточно важную зависимость между интенсивностью изжоги, возникающей вне мигренозного пароксизма, и интенсивностью изжоги, беспокоящей пациентов во время болевой фазы мигрени — 0,212. Коррелятивная связь была также выявлена между наличием внеприступного симптома изжоги и частотой мигренозных приступов и составила 0,196.

С помощью 36 пунктов опросника SF-36 мы сгруппировали показатели качества жизни пациентов в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье (табл. 2).

Показатели каждой шкалы могут варьировать между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Таким образом, более

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей качества жизни пациентов с мигренью и ГЭРБ с больными только первичной цефалгией

Шкала качества жизни	Больные мигренью и ГЭРБ (n=57)	Больные мигренью без ГЭРБ (n=47)	Статистическая достоверность
Физическое функционирование	80 (25 и 100)	90 (50 и 100)	$p_{MW}=0,004$
Ролевая деятельность	15 (0 и 100)	25 (0 и 100)	$p_{MW}=0,093$
Телесная боль	41 (10 и 74)	32 (0 и 62)	$p_{MW}=0,555$
Общее состояние здоровья	47 (20 и 92)	57 (20 и 87)	$p_{MW}=0,070$
Жизненная активность	40 (15 и 80)	45 (20 и 80)	$p_{MW}=0,141$
Социальное функционирование	50 (12,5 и 87,5)	62,5 (25 и 87,5)	$p_{MW}=0,315$
Эмоциональное состояние	33,3 (0 и 100)	33,3 (0 и 100)	$p_{MW}=0,038$
Психическое здоровье	52 (24 и 80)	56 (36 и 84)	$p_{MW}=0,147$
Душевное благополучие	40,56 (26,6 и 56,8)	42,63 (28,4 и 54,61)	$p_{MW}=0,252$
Физическое благополучие	37,3 (23,6 и 54,7)	40,6 (24,8 и 55,2)	$p_{MW}=0,451$

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных эпизодической и хронической мигренью

Показатель	Эпизодическая мигрень (n=65)	Хроническая мигрень (n=39)	Статистическая достоверность
Женский пол, абс. (%)	53 (81,5)	34 (87,2)	$p_F=0,587$
Возраст, годы	31 (19 и 56)	39 (20 и 57)	$p_{MW}=0,072$
Индекс массы тела, кг/м ²	21,6 (18 и 30,5)	23,7 (18 и 33,5)	$p_{MW}=0,06$
Количество приступов в месяц	3 (0,5 и 8)	18 (8 и 30)	$p_{MW}=0,000$
MIDAS (степень)	4 (1 и 4)	4 (1 и 4)	$p_{MW}=0,004$
Наличие изжоги в болевую фазу	2 (3,1%)	6 (15,4%)	$p_F=0,050$
Интенсивность изжоги в болевую фазу	0 (0 и 0)	0 (0 и 3)	$p_{MW}=0,022$
Наличие отрыжки в болевую фазу, абс. (%)	5 (7,7)	5 (12,8)	$p_F=0,496$
Наличие изжоги вне приступа, абс. (%)	25 (38,5)	23 (58,9)	$p_F=0,067$
Интенсивность изжоги вне приступа	1 (1 и 4)	2 (1 и 6)	$p_{MW}=0,037$
Наличие отрыжки вне приступа, абс. (%)	28 (43,1)	25 (64,1)	$p_F=0,045$
ГЭРБ, абс. (%)	32 (49,2)	25 (64,1)	$p_F=0,159$

высокая оценка по каждому показателю указывает на более высокий уровень качества жизни. Медианы показателей всех шкал (за исключение шкалы телесной боли) были ниже в группе больных с сочетанной патологией. Достоверная разница сформировалась по шкалам физического функционирования и эмоционального состояния. Низкие показатели первой шкалы свидетельствуют о значительном ограничении физической активности пациента, обусловленном заболеваниями. Снижение ролевого функционирования обусловлено эмоциональным состоянием, что мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества).

Следующим этапом работы явился анализ распространенности и особенностей течения ГЭРБ при различных видах мигрени. Основную долю больных составили пациенты с мигренью без ауры: 81 (77,9%), во 2-ю группу вошли больные мигренью с аурой и те, кто имели сочетание мигренозных приступов с аурой и без нее. Пациенты с эпизодической и хронической мигренью распределились практически поровну в 1-й группе, во 2-й же преобладали больные с эпизодическими мигренозными приступами, хотя различия не были статистически значи-

мыми ($p_F=0,091$). Доля мужчин среди пациентов 2-й группы была выше ($p_F=0,054$). Медиана возраста среди пациентов обеих групп была сопоставимой: 37 лет в группе пациентов с мигренозными приступами без ауры против 28 лет в группе больных мигренью с аурой и комбинированными приступами ($p_{MW}=0,17$). Достоверно выше был ИМТ в группе пациентов с мигренью без ауры (22,8 против 20,5, $p_{MW}=0,044$). По интенсивности мигренозной головной боли, по дебюту и стажу мигрени, по степени дезадаптации группы были сопоставимы. В обеих группах были примерно одинаково распространены симптомы изжоги и отрыжки в иктальную фазу мигрени. Около половины больных в обеих группах предъявляли эти жалобы и во внеприступный период. Распространенность ГЭРБ также была одинаково высокой в обеих группах, составляя 53 и 60,9% соответственно и не завися от вида мигренозных пароксизмов.

Разделив больных по типу течения мигрени (табл. 3), мы получили группу пациентов с эпизодическими пароксизмами — 65 (62,5%) случаев, а также группу с хроническим течением — 39 (37,5%) человек.

Проанализировав иктальную фазу мигрени и межприступный период, мы получили достоверно

большую распространенность и интенсивность изжоги у больных хронической формой. Сопутствующая изжога в болевую фазу среди пациентов этой группы отмечена у 6 (15,4%) больных против 2 (3,1%) случаев у пациентов с эпизодическими атаками ($p_F=0,050$), с нарастанием ее интенсивности в группе больных с более тяжелым течением мигрени ($p_{MW}=0,022$). Распространенность изжоги вне мигренозного приступа среди больных эпизодической мигренью составила 38,5%, медиана интенсивности — 1 балл (что соответствовало «легкой» изжоге), в группе пациентов с хроническим течением эти показатели были 58,9% и 2 балла (оценена как «умеренная») соответственно. Частота встречаемости отрыжки в группе больных хронической мигренью оказалась достоверно выше.

Проанализировав распространенность ГЭРБ в этих двух группах, мы обнаружили тенденцию к нарастанию частоты этой патологии в группе больных с хроническим течением мигрени. Достоверной разницы в частоте развития эрозивной ГЭРБ в этих группах получено не было ($p_F=1,00$).

Обсуждение

По результатам проведенного исследования установлена высокая частота симптомов ГЭРБ у больных мигренью. Так, в межприступный период изжога присутствовала у 46,2% больных мигренью, в период приступа встречалась в 7,7%. Полученные данные соответствуют результатам ранее проведенных исследований. В работе В. Katis и соавт. [4] у 49,4% пациентов, страдающих мигренью, по результатам анкетирования выявлялась изжога. Следует также отметить, что частота и выраженность изжоги зависела от формы мигрени. Достоверное нарастание распространенности и выраженности этого симптома сформировалось в группе больных хронической мигренью. Мы выявили зависимость между интенсивностью изжоги, возникающей вне мигренозного пароксизма, и изжогой, сопутствующей головной боли, что необходимо учитывать при разработке терапевтической тактики ведения данной группы пациентов. Корреляция же между наличием внеприступной изжоги и частотой мигренозных пароксизмов отражает более тяжелое течение мигрени у данной группы больных.

Учитывая высокую распространенность симптома изжоги, следующим этапом было обязательное выполнение эзофагогастродуоденоскопии. Признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита выявлены у 6 пациентов, что составило 5,8% случаев всей выборки больных мигренью и 10,5% среди больных ГЭРБ. Частота выявления ГЭРБ у больных мигренью составила 54,8%. Известно, что поражение органов дыхания и оториноларингологическая патология в некоторых случаях могут быть расценены как внепищеводные

проявления ГЭРБ [7]. В нашей выборке около 11% больных ГЭРБ страдали хроническим кашлем и бронхиальной астмой, а также в единичных случаях среди них встречались хронический тонзиллит, фарингит, ринит и рецидивирующий синусит.

Группа пациентов с сопутствующей ГЭРБ достоверно отличалась более старшим возрастом участников и большим ИМТ. В этой группе наблюдалась тенденция к увеличению доли лиц мужского пола, а также большего числа курящих. Распространенность ГЭРБ не зависела от вида мигренозных пароксизмов и одинаково часто встречалась у пациентов с мигренью с аурой и без ауры. При этом частота ГЭРБ нарастала в группе пациентов, страдающих хронической мигренью, однако это различие не было достоверным. Нами были проанализированы особенности течения ГЭРБ у больных с хронической и эпизодической формами мигрени. Отмечена большая интенсивность изжоги у пациентов с хронической мигренью. Достоверного различия в частоте выявления эрозивной формы ГЭРБ, а также внепищеводных проявлений в сравниваемых группах выявлено не было. Следует отметить, что все пациенты нашей выборки принимали нестероидные противовоспалительные средства для купирования мигренозных пароксизмов. При этом доля больных, принимавших ингибиторы протонной помпы, оказалась низкой (14,4%).

Одной из задач исследования была оценка влияния сопутствующей ГЭРБ на качество жизни больных мигренью. Интенсивность головной боли и степень дезадаптации показывали тенденцию к нарастанию в группе больных, страдающих сочетанной патологией. Выявленную зависимость между интенсивностью изжоги, возникающей вне мигренозного пароксизма, и изжогой, сопутствующей головной боли, также необходимо учитывать. Выявлено снижение всех показателей (кроме шкалы «телесной боли») психического и физического функционирования в группе пациентов, страдающих мигренью и ГЭРБ. Достоверная разница сформировалась по шкалам физической активности и эмоционального состояния, свидетельствующие о значительном ограничении социально-бытовой адаптации этой категории больных.

Результаты последнего эпидемиологического масштабного исследования распространенности головной боли в России, опубликованные в 2015 г., показали, что 14,5% россиян трудоспособного возраста страдают ежемесячной или ежедневной головной болью [9]. Выявленная высокая частота коморбидной ГЭРБ у пациентов с хронической мигренью свидетельствует об актуальности данной проблемы и требует дальнейшего изучения. При этом патогенетическая основа коморбидности этой первичной цефалгии и ГЭРБ остается до конца не изученной. Известно, что мигрень является нейрохимическим заболе-

ванием с нарушением обмена серотонина и дофамина с генетической предрасположенностью. Указанные нейромедиаторы играют также ключевую роль в регуляции желудочно-кишечной моторики [10].

Заключение

Таким образом, ГЭРБ широко распространена среди больных мигренью и имеет тенденцию к нарастанию ее встречаемости в группе пациентов с высокой частотой мигренозных атак. Качество жизни больных с сочетанной патологией значительно

снижено в сравнении с пациентами, страдающими только мигренью.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.И.Д., М.И.К.

Сбор и обработка материала: О.В.С., Е.Р.О., А.В.В., О.В.Н.

Статистическая обработка данных: О.В.С.

Написание текста: О.В.С.

Редактирование: А.И.Д., М.И.К.

ЛИТЕРАТУРА

- Mei-Ling Sharon Tai, Norbelinda Norhatta, Khean Jin Goh, Foong Ming Moy, Ramanujam Sujarita, Azman Ahmad Asraff, Qin Zhi Lee, Jiun Hoong Ng, Eugene Choon Li Tan, Sanjiv Mahadeva. The Impact of Dyspepsia on Symptom Severity and Quality of Life in Adults with Headache. *PLoS ONE*. 2015;10(1):e0115838. doi:10.1371/journal.pone.0115838.
- Roger K Cady, Kathleen Farmer, J Kent Dexter, Jessica Hall. The Bowel and Migraine: Update on Celiac Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:278-286. doi:10.1007/s11916-012-0258-y.
- Konstantina G. Yiannopoulou, Athina Efthymiou, Kleanthis Karydakis, Andreas Arhimandritis, Nikolaos Bovaretos, Mihalis Tzivras. Helicobacter pylori infection as an environmental risk factor for migraine without aura. *J Headache Pain*. 2007;8:329-333. doi:10.1007/s10194-007-0422-7.
- Bozena J. Katic, Wendy Golden, Roger K. Cady, X. Henry Hu. GERD prevalence in migraine patients and the implication for acute migraine treatment. *J Headache Pain*. 2009;10:35-43. doi:10.1007/s10194-008-0083-1.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658.
- Richard B. Lipton, Walter F. Stewart, David Simon. Medical consultation for migraine: results from the American migraine study. *Headache*. 1998;38:87-96. doi:10.1046/j.1526-4610.1998.3802087.x.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1383-1391. doi:10.1053/j.gastro.2008.08.045.
- Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. СПб.: Нева; 2002.
- Ilya Ayzenberg, Zaza Katsarava, Asya Sborowski, Mark Obermann, Michail Chernysh, Vera Osipova, Guzelya Tabeeva, Timothy J Steiner. Headache yesterday in Russia: its prevalence and impact, and their application in estimating the national burden attributable to headache disorders. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16:7. doi:10.1186/1129-2377-16-7.
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2012;2:56-60.

Анализ клинических особенностей и показателей липидемии у пациентов с хронической абдоминальной ишемией

Асс. А.С. КУЗНЕЦОВА*, д.м.н. А.И. ДОЛГУШИНА, Н.Б. ЕМЕЛЬЯНОВА, И.В. ХАЙДУКОВА, М.И. ЯКОВЕНКО

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

Цель — изучить частоту встречаемости и клинические особенности хронической абдоминальной ишемии у больных с абдоминальным болевым синдромом. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 50 пациентов: 36 женщин и 14 мужчин. Критериями включения являлись: наличие абдоминального болевого синдрома; возраст старше 50 лет и согласие пациента на исследование. Всем больным была выполнена ультразвуковая доплерография непарных ветвей брюшной аорты. С целью выявления недостаточности кровоснабжения в мезентериальных артериях проводилась качественная и количественная оценка кровотока. Для оценки выраженности клинической симптоматики и качества жизни пациентов с абдоминальным болевым синдромом и установленным стенозом чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии использовался опросник GSRS. **Результаты.** Принявшие участие в исследовании пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 9 (18%) пациентов с абдоминальным болевым синдромом и признаками гемодинамически значимого стеноза в непарных висцеральных артериях, во 2-ю группу — 41 (82%) пациент с абдоминальным болевым синдромом без значимого нарушения висцерального кровотока. Среди пациентов 1-й группы у 8 диагностирован интравасальный стеноз ЧС и/или ВБА и у 1 пациента — экстравазальная компрессия ЧС серповидной связкой диафрагмы. Проведенный анализ показал, что как в группе больных со стенозами, так и в группе пациентов без нарушений кровотока в висцеральных артериях в клинической картине преобладал «диспептический синдром» и «рефлюкс-синдром». Межгрупповое сравнение не выявило различий по шкалам опросника GSRS. У пациентов в 1-й группе среди заболеваний желудочно-кишечного тракта на первом месте по частоте встречался хронический панкреатит. На втором месте по частоте выявлен хронический атрофический гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). **Заключение.** Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о высокой частоте гемодинамически значимых нарушений висцерального кровотока у пациентов среднего и пожилого возраста с абдоминальным болевым синдромом. Нозологическая структура заболеваний ЖКТ и сопутствующей патологии также существенно не отличалась у пациентов с различным состоянием гемодинамики в спланхническом бассейне, за исключением большей частоты ГЭРБ у больных с гемодинамически значимыми стенозами. Однако в этой группе пациентов достоверно чаще диагностировано три и более заболевания ЖКТ.

Ключевые слова: синдром хронической абдоминальной ишемии, нарушения кровотока в чревном стволе и верхней брыжеечной артерии, опросник GSRS, показатели липидемии.

The analysis of the specific clinical features and the characteristics of lipidemia in the patients presenting with chronic abdominal ischemia

A.S. KUZNETSOVA, A.I. DOLGUSHINA, N.B. EMEL'YANOVA, I.V. KHAIDUKOVA, M.I. YAKOVENKO

State educational institution of higher professional education «South Ural State Medical University», Russian Ministry of Health, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. The objective of the present work was to evaluate the prevalence of chronic abdominal ischemia in the patients presenting with abdominal pain syndrome and to study the specific clinical features of this condition. **Material and methods.** The study included 50 patients (36 women and 14 men). The inclusion criteria were as follows: the presence of abdominal pain syndrome, the age above 50 years, and consent of the patient to participate in the study. All the patients underwent Doppler ultrasound examination of the unpaired branches of abdominal aorta. Also, we undertook the quantitative and qualitative evaluation of the blood flow in order to detect circulatory inefficiency in mesenteric arteries. The GSRS questionnaire was used to evaluate the severity of clinical symptoms and the quality of life of the patients presenting with abdominal stenosis and confirmed stenosis of the celiac trunk and/or superior mesenteric artery. **Results.** The patients were divided into two groups. Group 1 was comprised of 9 (18%) patients with abdominal pain syndrome and the signs of hemodynamically significant stenosis of the unpaired visceral arteries. Group 2 consisted of 41 (82%) patients with abdominal pain syndrome in the absence of clinically significant disturbances of visceral Circulation. Eight patients in group 1 were found to have intravasal stenosis of the celiac trunk and/or superior mesenteric artery; one patient suffered extravasal compression of the celiac trunk by the adjacent diaphragmatic falciform ligament. The special analysis has demonstrated that the clinical picture in the patients of both groups, i.e. with stenosis and without circulatory disorders in the visceral arteries, was dominated by «dyspeptic syndrome» and «reflux syndrome». The comparison of characteristics of the patients of different groups obtained with the help of the GSRS questionnaire showed that the most common gastrointestinal pathology in those of group 1 was chronic pancreatitis followed by chronic atrophic gastritis and gastroesophageal reflux disease (GERD). **Conclusion.** The results of the study give evidence of the high frequency of hemodynamically significant disturbances visceral circulation in the patients of the middle and advanced age presenting with abdominal pain syndrome. The nosological structure of gastrointestinal diseases and concomitant pathological conditions is not significantly different in the patients with different hemodynamic patterns in the splanchnic basin with the exception of the enhanced frequency of gastroesophageal reflux disease in the patients with hemodynamically significant stenosis. However, three and more gastroesophageal diseases were significantly more frequently diagnosed in the patients of this group.

Keywords: chronic abdominal ischemia syndrome, circulatory disturbances in the celiac trunk and/or superior mesenteric artery, GSRS questionnaire, characteristics of lipidemia.

Под синдромом хронической абдоминальной ишемии (СХАИ) понимают группу заболеваний, связанных с нарушением кровообращения в органах брюшной полости вследствие экстра- или интравазальных причин [1, 2]. Следует различать острую и хроническую ишемию органов пищеварения. Причинами хронической ишемии могут быть органические, функциональные и комбинированные изменения, но наиболее часто абдоминальная ишемия развивается вследствие атеросклероза мезентериальных сосудов [3].

Основная роль в верификации СХАИ принадлежит методам, непосредственно выявляющим окклюзионно-стенотические изменения в висцеральных артериях, — ультразвуковой доплерографии и ангиографии [4]. Ультразвуковое исследование висцеральных ветвей брюшной аорты (БА) относится к скрининговым методам для выявления гемодинамических нарушений в спланхническом бассейне, которое позволяет не только проводить количественную оценку кровотока, но и оценить распространенность и характер поражения сосудистого русла: локализацию, протяженность, степень стеноза, наличие окклюзии, тромбов, степень коллатеральной компенсации [5].

Трудности диагностики поражений висцеральных артерий БА обусловлены тем, что клинические проявления СХАИ свойственны различным заболеваниям гастродуоденальной зоны, желчного пузыря, поджелудочной железы и кишечника [6, 7]. Длительное время артериальный кровоток в спланхническом бассейне может оставаться компенсированным, что во многом зависит от гемодинамической значимости стеноза, выраженности коллатеральных анастомозов, сопутствующих заболеваний и физиологического состояния организма. Функционирование коллатералей между артериальными бассейнами брюшной полости обусловлено также конституционально-генетическими особенностями [3, 8].

Целью настоящего исследования стало изучение частоты встречаемости и клинических особенностей хронической абдоминальной ишемии у больных с абдоминальным болевым синдромом.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов (36 женщин и 14 мужчин), находящихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении Челябинской областной клинической больницы с марта по декабрь 2015 г. Критериями включения были: наличие абдоминального болевого синдрома, возраст старше 50 лет и согласие пациента на исследование. Из исследования исключали пациентов с вирусными гепатитами, аутоиммунными заболеваниями печени, гемохроматозом, болезнью Вильсона—Коновалова,

воспалительными заболеваниями кишечника и онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних 5 лет.

Пациенты обследованы по единому протоколу в соответствии с федеральными стандартами [9]. Все пациенты заполняли форму информированного согласия на участие в исследовании, одобренную этическим комитетом. Им проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных.

Оценивали следующие лабораторные показатели: уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), Apo A1 и Apo B, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, биохимический анализ крови, в частности, определение активности амилазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), концентрации общего белка, глюкозы, общего и прямого билирубина, С-реактивного белка.

Всем больным была выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) непарных ветвей брюшной аорты на ультразвуковом сканере Voluson E6 («General Electric»), Toshiba Aplio 500 с использованием электронного конвексного датчика с частотой ультразвука 3—5 МГц. Методика включала осмотр сосудов в В-режиме, оценку кровотока с использованием цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии. Объектом исследования были чревный ствол (ЧС), общая печеночная (ОПА), селезеночная (СА) и верхняя брыжеечная артерии (ВБА). С целью выявления недостаточности кровоснабжения в мезентериальных артериях проводили качественную и количественную оценку кровотока с определением максимальной линейной скорости кровотока (V_{max}), минимальной линейной скорости кровотока (V_{min}), средней скорости кровотока (ТАМХ), индексов пульсативности и резистентности.

Для диагностики нарушения кровотока в спланхническом бассейне мы использовали следующие критерии: стеноз 70% и более верифицировали при увеличении пиковой систолической скорости кровотока более 200 см/с в ЧС, а для ВБА — более 245 см/с и конечной диастолической скорости кровотока в ВБА более 45 см/с [4, 10, 11]. Кроме того, в качестве критерия значимого стеноза использовали соотношение пиковых скоростей в висцеральных артериях (ЧС, ВБА) к пиковой скорости в аорте (мезентериально-аортальное соотношение). Превышение данного соотношения более 3,0 свидетельствовало в пользу гемодинамически значимого стеноза. При диагностике экстравазальной компрессии ЧС оценивали скорость кровотока в фазу максимального вдоха и выдоха. Критерием стеноза служило уве-

личение пиковой скорости кровотока в ЧС в фазу выдоха более чем на 70% [5, 11].

Для пациентов с установленным по данным УЗИ стенозом мезентериальных артерий более 70% назначали магнитно-резонансную томографию в ангиорежиме.

Анализ данных. Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistic, v. 22. Статистический анализ двух групп пациентов проводили следующим образом: для количественных признаков сравнение осуществляли с помощью критерия Вилкоксона—Манна—Уитни, для категориальных признаков — с помощью критерия χ^2 .

Результаты

Средний возраст обследованных больных составил $67,08 \pm 7,18$ года, среди них было 14 (28%) мужчин и 36 (72%) женщин. Принявшие участие в исследовании пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 9 (18%) пациентов с абдоминальным болевым синдромом и признаками гемодинамически значимого стеноза в непарных висцеральных артериях, во 2-ю — 41 (82%) пациент с абдоминальным болевым синдромом без значимого нарушения висцерального кровотока.

Среди пациентов 1-й группы у 8 диагностирован интравазальный стеноз ЧС и/или ВБА и у одного больного — экстравазальная компрессия ЧС серповидной связкой диафрагмы (см. рисунок). У всех больных 1-й группы выявлены ультразвуковые признаки стеноза ЧС. В двух случаях стенотическое поражение ЧС сочеталось с поражением ВБА. В исследуемой выборке не было пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты и стенозами почечных артерий.

Как представлено в табл. 2, пациенты с гемодинамически значимыми стенозами висцеральных артерий не отличались значимо по возрастно-гендерным характеристикам, частоте курения и индексу массы тела (ИМТ) от больных без нарушений кровотока в бассейне брюшной аорты. Одной из задач исследования было изучение особенностей клинических проявлений и структуры заболевания пищеварительного тракта у пациентов, страдающих СХАИ. Классические клинические проявления СХАИ складываются из трех симптомов: боли в животе, дисфункция кишечника и снижение массы тела. Однако только у одного пациента с гемодинамически значимым стенозом ЧС (экстравазальный) присутствовал характерный клинический симптомокомплекс. Для оценки выраженности клинической симптоматики и качества жизни пациентов с абдоминальным болевым синдромом и установленным стенозом ЧС и/или ВБА использовали опросник GSRS. Данный опросник состоит из 15 пунктов,

объединенных в шесть шкал: абдоминальная боль, гастроэзофагеальный рефлюкс (или рефлюкс-синдром), диарейный синдром, диспепсический синдром, синдром запора, шкала суммарного измерения. Оценка показателей проводится по 7-балльной шкале, при этом более высокие значения соответствуют большей выраженности симптомов и более низкому качеству жизни [12—15].

Клиническая характеристика больных с нарушениями кровотока в непарных висцеральных ветвях БА представлена в табл. 1.

Результаты проведенного анализа показали, что в обеих группах в клинической картине преобладали синдром рефлюкса и диспепсический. Межгрупповое сравнение не выявило различий по шкалам опросника GSRS.

Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с нарушениями кровотока в непарных висцеральных ветвях БА представлена в табл. 2.

Результаты проведенного анализа показали, что у пациентов в 1-й группе среди заболеваний желудочно-кишечного тракта на первом месте по частоте встречаемости был хронический панкреатит. При оценке этиологических факторов, вызывающих поражение поджелудочной железы, установлено преобладание билиарнозависимых панкреатитов. Злоупотребление алкоголем (как причина панкреатита) считали критерием исключения при формировании выборки. На втором месте по частоте был хронический атрофический гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). При этом ГЭРБ у пациентов со стенозами непарных висцеральных ветвей БА встречалась достоверно чаще. Следует отметить, что в 1-й группе преобладали неэрозивные формы ГЭРБ. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что у больных со стенозами ЧС и/или ВБА одной из характерных черт было наличие сочетанной патологии органов пищеварения: в этой группе три и более заболевания ЖКТ имели 8 (88%) пациентов, что превышало соответствующий показатель во 2-й группе (43%; $p=0,043$).

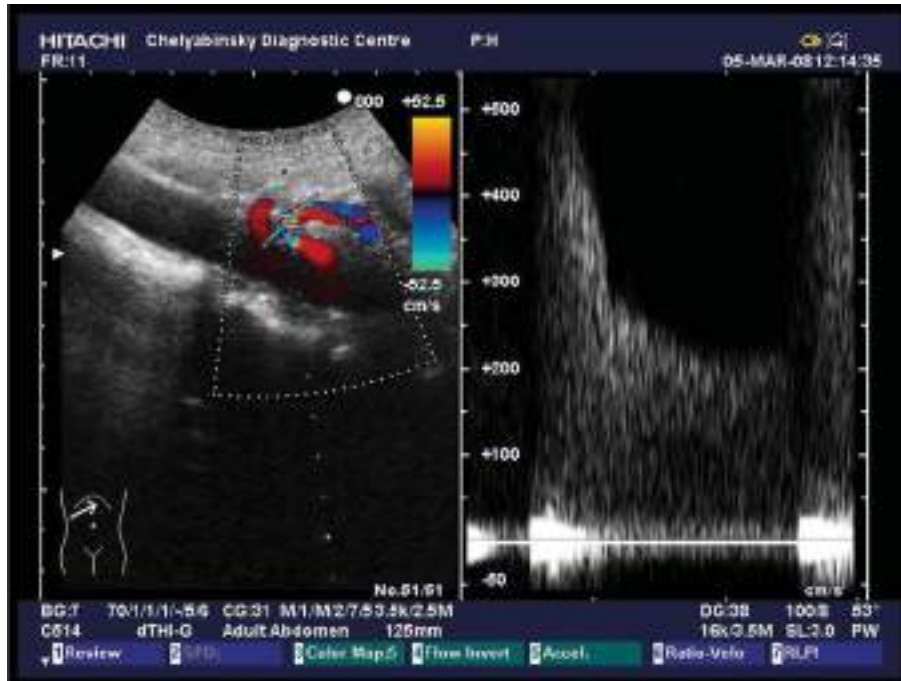
Значимым фактором риска развития интравазального стеноза являются дислипидемические расстройства. Отмечена тенденция к более низким показателям уровня Apo B в группе пациентов со стенозами ЧС и/или ВБА. Однако анализ показателей липидограммы не выявил достоверных различий между изучаемыми группами (табл. 3).

Обсуждение

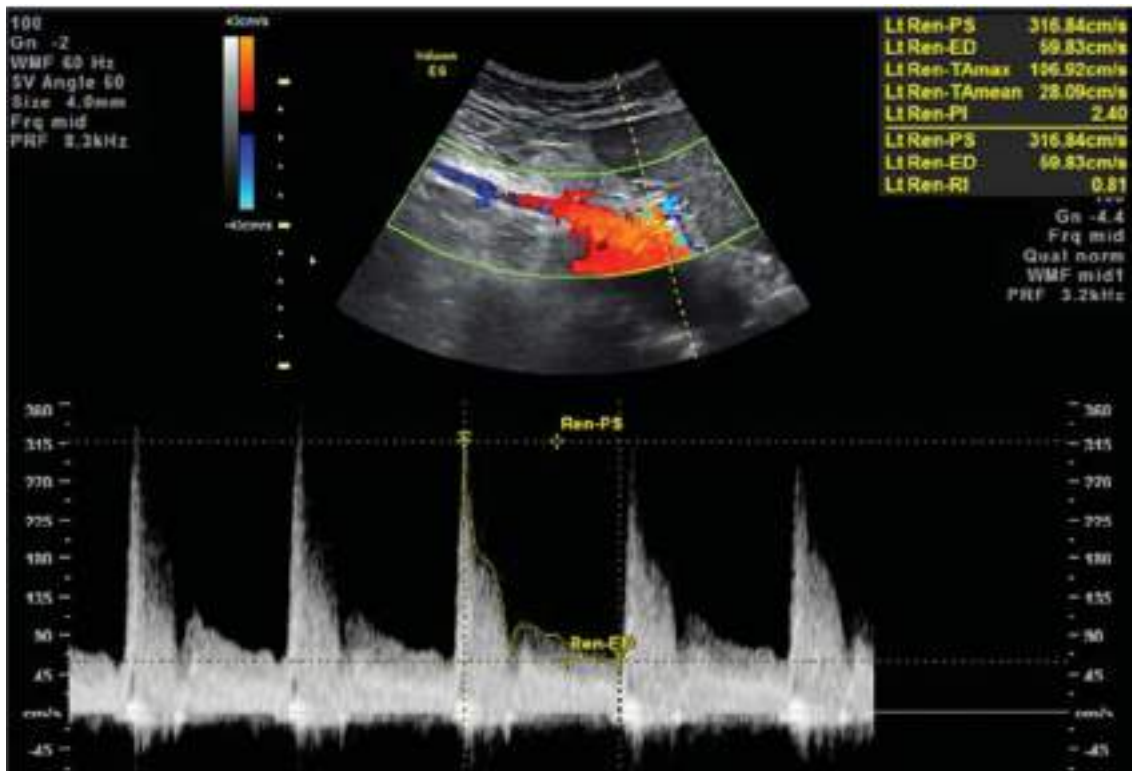
Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о высокой частоте гемодинамически значимых нарушений висцерального кровотока у пациентов среднего и пожилого возраста с абдоминальным болевым синдромом. Так, среди

включенных в исследование пациентов старше 50 лет в 18% случаев имелись ультразвуковые и доплерографические признаки стеноза ЧС и/или ВБА. Преобладали интравазальные стенозы и поражение ЧС.

Симптоматика СХАИ отличается значительной вариабельностью и отсутствием специфических критериев. Классическая триада симптомов присутствовала только у одного пациента. Анализ клинической картины с использованием опросника GSRS не



а



б

Сонограмма в режиме цветного доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерографии.

Гемодинамически значимый стеноз чревного ствола: а — «пестрый» поток, пиковая систолическая скорость до 500 см/с; б — «пестрый» поток, пиковая систолическая скорость до 316 см/с.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с нарушениями кровотока в непарных висцеральных ветвях БА

Показатель	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=41)	p
Возраст, годы	67,6±7,95	66,9±7,11	0,133
Мужчины, абс. (%)	2 (22)	11 (27)	0,114
Женщины, абс. (%)	7 (77)	30 (73)	
Курение, абс. (%)	2 (22)	7 (17)	0,699
ИМТ, кг/м ²	30±5,43	31,45±6,88	0,755
Количество баллов по шкалам опросника GSRS:			
абдоминальная боль	5,33±0,81	6,33±1,03	0,132
рефлюкс-синдром	10,6±2,58	11,0±2,19	0,699
диарейный синдром	5,50±2,58	7,80±7,49	0,818
диспепсический синдром	16,16±2,31	16,5±1,64	0,937
синдром запора	6,33±1,36	9,10±5,84	0,699

Примечание. Здесь и в табл. 3: данные представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки (M±m), а также в виде абсолютных значений и процентного содержания; оценка статистической достоверности проводилась по критерию Манна—Уитни и критерию χ^2 (p).

Таблица 2. Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с нарушениями кровотока в непарных висцеральных ветвях БА, абс. (%)

Показатель	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=41)	p
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	3 (33)	9 (22)	0,014
Хронический атрофический гастрит	3 (33)	15 (36)	0,663
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	0	2 (5)	0,504
Хронический панкреатит	5 (55)	19 (46)	0,778
Желчнокаменная болезнь	2 (22)	7 (17)	0,562
Дисфункция сфинктера Одди	1 (20)	2 (5)	0,393
Дивертикулярная болезнь толстой кишки	0	3 (7)	0,428
Сопутствующая патология:			
ишемическая болезнь сердца	4 (44)	12 (29)	0,236
гипертоническая болезнь	6 (66)	35 (85)	0,413
сахарный диабет 2-го типа	2 (22)	16 (39)	0,682

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных значений и процентного содержания. Оценка статистической достоверности проводилась по критерию χ^2 (p).

Таблица 3. Показатели липидемии у пациентов с нарушениями кровотока в непарных висцеральных ветвях БА

Показатель	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=41)	p
Общий холестерин, ммоль/л	4,48±1,28	5,35±0,98	0,139
Триглицериды, ммоль/л	1,35±0,46	1,83±1,16	0,422
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,23	1,24±0,34	0,805
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,39±1,60	3,34±0,93	0,209
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,62±0,24	0,67±0,29	0,874
Коэффициент атерогенности	2,82±2,21	3,28±1,19	0,298
Аполипопротеин В (Аро В), мг/дл	79,82±31,98	107,63±26,78	0,070
Аполипопротеин А1 (Аро А1), мг/дл	122±25,73	127,36±22,2	0,547
Аро В/Аро А1	0,68±0,36	0,88±0,23	0,209

показал достоверных различий между группами по основным шкалам: абдоминальная боль, рефлюкс-синдром, диарейный синдром, диспепсический синдром, синдром запора. Нозологическая структура заболеваний ЖКТ и сопутствующей патологии также существенно не отличалась у пациентов с различным состоянием гемодинамики в спланхическом бассейне за исключением большей частоты ГЭРБ у

больных с гемодинамически значимыми стенозами. Однако в этой группе пациентов достоверно чаще диагностировано три и более заболевания ЖКТ.

Учитывая ведущую роль атеросклероза в генезе интравасальных причин проведен анализ состояния липидтранспортной системы у пациентов, включенных в исследование. Достоверных различий параметров липидемии не выявлено.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важном значении расстройств висцерального кровотока в генезе абдоминального болевого синдрома и необходимости исследования гемодинамики в бассейне брюшной аорты у пациентов старшей возрастной группы с гастроэнтерологической полиморбидностью.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.И.Д., А.С.К.

Сбор и обработка материала: А.С.К., Н.Б.Е., И.В.Х., М.И.Я.

Статистическая обработка данных: А.С.К.

Написание текста: А.С.К.

Редактирование: А.И.Д.

ЛИТЕРАТУРА

- Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, Pearce JD, English WP, Edwards MS, Ayerdi J, Burke GL. Mesenteric artery disease in the elderly. *J Vasc Surg.* 2004;40(1):45-52. doi:10.1016/j.jvs.2004.03.022.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения.* М.: Анахарсис; 2003.
- Покровский А.В., Казанчян П.О., Гринберг А.А. и др. Функционально-морфологическое состояние желудочно-кишечного тракта в условиях хронических циркуляторных расстройств. *Терапевтический архив.* 1983;2:93-96.
- Abu Rahma AF, Stone PA, Srivastava M, Dean LS, Keiffer T, Hass SM, Mousa AY. Mesenteric/cealic duplex ultrasound interpretation criteria revisited. *J Vasc Surg.* 2012;55(2):428-436. doi:10.1016/j.jvs.2011.08.052.
- Ультразвуковое исследование сосудов.* Под ред. Митькова В.В., Никитина Ю.М., Осипова Л.В., Цвибель Дж.В., Пеллерито Дж.С. Видар-М; 2008.
- Долгушина А.И. Клинические предикторы хронической ишемической болезни органов пищеварения. *Казанский медицинский журнал.* 2010;2:162-165.
- Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2002;1:1-4,39-42.
- Белякин С.А., Кохан Е.П., Мироненко Д.А. *Хроническая абдоминальная ишемия.* М.: Бино; 2014.
- Гастроэнтерология. Клинические рекомендации.* Под ред. Ивашкина В.Т. ГЭОТАР-Медиа; 2008.
- Moneta GL, Yeager RA, Dalman R, Antonovic R, Hall LD, Porter JM. Duplex ultrasound criteria for diagnosis of splanchnic artery stenosis or occlusion. *J Vasc Surg.* 1991;14(4):511-518.
- Cronenwett JL, Johnston K. Wayne Rutherford's vascular surgery. *Elsevier.* 2014;2:2688.
- Jan Svedlund, Ingemar Sjödi, Gerhard Dotevall. GSRS — A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive Diseases and Sciences.* 1988;33(2):129-134. doi:10.1007/bf01535722.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н., Яшина А.В. Динамика показателей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне сочетанной терапии. *РМЖ.* 2010;18:5.
- Károly R Kulich, Ahmed Madisch, Franco Pacini, Jose M Piqué, Jaroslaw Regula, Christo J Van Rensburg, László Újszászy, Jonas Carlsson, Katarina-Halling, and Ingela K Wiklund. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: A six-country study. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:12. doi:10.1186/1477-7525-6-12.
- Михайлова Т.Л., Румянцев В.Г., Кольченко И.И. и др. Качество жизни больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2002;12(6):70-75.

Пищевые предпочтения студентов и риск развития избыточной массы тела

К.п.н. А.П. АНИШЕНКО¹, А.Н. АРХАНГЕЛЬСКАЯ¹, к.м.н., доц. Д.А. ПУСТОВАЛОВ¹, Е.В. РОГОЗНАЯ², Н.Г. ИГНАТОВ², д.м.н., проф. К.Г. ГУРЕВИЧ^{1*}

¹ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; ²Учебно-методический полигон внедрения новых образовательных технологий ЧУПОО «Фармацевтический колледж «Новые знания», Москва, Российская Федерация

Цель — исследование пищевых предпочтений студентов и риска развития у них избыточной массы тела. **Материал и методы.** Обследованы 239 студентов. Проведен опрос по пищевым предпочтениям, измерены антропометрические показатели, выполнено биоимпедансное исследование. **Результаты.** Выявлена связь пищевого поведения с полом, массой тела, окружностью талии и голени. Индекс массы тела и содержание жировой ткани также оказались взаимосвязаны с пищевым поведением. Пищевые предпочтения также ассоциированы с содержанием воды в организме.

Ключевые слова: пищевая мотивация, студенты, факторы риска, ожирение.

The nutritional preferences in the college students and the risk of gaining excessive weight

A.P. ANISHCHENKO¹, A.N. ARKHANGEL'SKAYA¹, D.A. PUSTOVALOV¹, E.V. ROGOZNAYA², N.G. IGNATOV², K.G. GUREVICH¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University; ²Educational and Methodological Centre for Introduction of New Teaching Technologies, private educational facility of professional education «New Knowledge Pharmaceutical College» Moscow, Russian Federation

Aim. The objective of the present work was to study the nutritional preferences of the students and to evaluate the risk of gaining excessive weight. **Material and methods.** A total of 239 college students were interviewed to elucidate their nutritional preferences. Simultaneously, their anthropometric characteristics were obtained and a bio-impedance study carried out. **Results.** The results of the study give evidence of the relationship between the eating behaviour and such anthropometric characteristics as age, sex, waist and lower leg circumference. Moreover, the nutritional preferences were shown to depend on the water content in the body.

Keywords: food motivation, students, risk factors, obesity.

Избыточная масса тела и ожирение — одна из самых острых проблем современного общества [1—3], которая может быть связана с неправильным питанием, с пищевыми привычками, которые прививают взрослые, с определенными наследственными или приобретенными заболеваниями. На врожденные генетические заболевания, при которых нарушен обмен веществ, приходится всего 1% случаев ожирения среди детей. В основном же причиной развития избытка массы тела служат пищевые привычки в семье, гиподинамия [4, 5].

Культурные традиции в России таковы, что мало кто из взрослых считает проблемой ожирение I степени у детей и подростков [6]. Зачастую ребенка считают просто упитанным и даже находят хороший аппетит признаком здоровья. Многие употребляют прекрасную отговорку — «перерастет». На самом деле, с возрастом ситуация часто только усугубляется еще больше, ведь дебют «разгульного» пищевого поведения, а также уверенное его закрепление проис-

ходят в подростковом возрасте и зачастую сохраняются на всю жизнь [7].

Исходя из этого, актуальным является определение пищевой мотивации студентов и ее связи с наличием у них избыточной массы тела.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 239 студентов в возрасте от 17 до 25 лет, из них 42% девушки. Все испытуемые выразили письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом МГМСУ.

Проведено анкетирование студентов по вопросам пищевых предпочтений с использованием ранее адаптированной для РФ методики [8]. Также у студентов выявляли наличие табакокурения.

Проведена антропометрия: измерены рост (стоя), масса тела (натошак), окружности талии, бедер, плеча, щиколотки, колена, запястья, шеи.

Обследуемым была проведена процедура биоимпедансометрии состава тела. Электроды крепились на кисти и стопе доминантной стороны тела. Измерительные электроды устанавливались так, чтобы линии разделения кисти и предплечья, стопы и голени пролегли под осью симметрии электродов. Токовые электроды устанавливались дистальнее измерительных, на расстоянии не менее 2 см. Исследование проводилось в положении лежа на спине, на широкой кушетке; металлические украшения снимались на время исследования с руки, туловища и ноги.

Для статистического анализа использовался одnofакторный анализ.

Результаты

Как следует из данных **таблицы**, пищевое поведение не было связано с возрастом, ростом, окружностями бедер, запястья, шеи, лодыжки, курением, содержанием мышечной ткани, а также массой костей. Возможно, отсутствие различий по окружности бедер и содержанию мышечной ткани связано с тем, что исследование было проведено в общей выборке, включавшей в себя как юношей, так и девушек.

В то же время имеется четкая связь пищевого поведения с полом, массой тела, окружностью талии и голени. Индекс массы тела и содержание жировой ткани также оказались взаимосвязаны с пищевым поведением. Это указывает на то, что изменение пищевого поведения может приводить к накоплению избытка жировой ткани в организме.

Возможным механизмом влияния пищевого поведения на развитие ожирения служит выявленная

взаимосвязь уровня основного обмена с пищевыми предпочтениями студентов. Можно предположить, что потребление высококалорийных продуктов питания не связано с высоким уровнем основного обмена, что приводит к накоплению избытка жировой ткани.

Следует отметить, что пищевые предпочтения также были ассоциированы с содержанием воды в организме, что может быть связано с повышенным потреблением солей при погрешностях питания. Также пищевая мотивация была ассоциирована с содержанием минеральных веществ костей и массой мягких тканей. Нельзя исключить, что подобная ассоциация взаимосвязана с потреблением микро- и макроэлементов с пищей.

Обсуждение

Питание в настоящее время рассматривают как основной фактор риска развития избыточной массы тела и ожирения [9, 10]. В нашем исследовании с помощью опросника предпочтения пищевых продуктов мы показали четкую ассоциацию между предпочитаемыми продуктами питания и риском развития избыточной массы тела у студентов. С нашей точки зрения, изучение мотивации более оправдано, так как позволяет определить предпочтения индивидуумов, а при использовании традиционной методики определения ежедневного пищевого рациона многие факторы могут быть не учтены.

Проводится большее количество исследований, посвященных питанию студентов, и доказано, что оно несбалансированно. В нем преобладают легкоусвояемые углеводы, сахара, наблюдается избыток соли, специй, консервантов. В то же время наблю-

Связь мотивации пищевого поведения и изучаемых параметров

Параметр	F	p
Возраст	0,023983	0,87
Пол	4,131091	0,04
Рост, см	0,621081	0,43
Вес, кг	5,631937	0,01
Окружность талии, см	5,156198	0,02
Окружность бедер, см	0,088665	0,76
Окружность запястья, см	0,057783	0,81
Окружность шеи, см	1,022084	0,31
Окружность голени, см	5,188769	0,02
Окружность лодыжки, см	2,615929	0,10
Окружность плеча, см	0,279679	0,59
Курение (да/нет)	1,297952	0,25
Индекс массы тела, кг/м ²	6,228494	0,01
Масса жировой ткани, кг	6,304137	0,01
Масса мышечной ткани, кг	3,790347	0,05
Основной обмен, ккал	5,093162	0,02
Общая вода, кг	4,119447	0,04
Содержание минеральных веществ в костях, кг	3,752717	0,05
Масса мягких тканей, кг	4,154748	0,04
Масса костей, кг	3,566281	0,06

дается дефицит пищевых волокон, витаминов, микроэлементов [11—13]. Ряд авторов указывают на скудность недельного рациона студентов [14, 15].

В рационе студентов обнаруживается большое количество готовых продуктов: крекеров, чипсов. Есть исследования, данные которых подтверждают, что подобные продукты могут обладать эстрогеноподобной активностью, влияя на биосинтез эндогенных гормонов, что приводит не только к развитию избыточной массы тела, но и нарушает репродуктивную функцию [16—18].

Девушки-студентки без рекомендаций врача часто используют гормональные контрацептивные средства для профилактики нежелательной беременности. Особой популярностью в молодежной среде пользуются средства экстренной контрацепции, содержащие высокие концентрации гормонов. Все это способствует нарушению эндогенной выработки гормонов и может быть фактором риска развития избытка массы тела [19, 20].

Юноши, занимающиеся спортом, часто употребляют вещества, способствующие наращиванию мышечной массы. Многие из них содержат гормоны и их аналоги, что не способствует нормальной выработке эндогенных гормонов [21, 22].

Для подростков характерно увлечение стимуляторами умственной деятельности. Большинство из них содержат высокие дозы кофеина и сахаров [23], т.е. употребление подобных напитков может негативно сказаться на функции поджелудочной железы, выработке инсулина и липогенезе.

С проблемой избыточной массы тела студентов также связана их низкая физическая активность. Показано, что преимущественно студенты ведут сидячий образ жизни, много времени проводят за компьютером, мало внимания уделяют дополнительным занятиям физической культурой и спортом [24, 25].

Курение для многих молодых людей является частью имиджа. Большинство начинают курить, не осознавая потенциальный вред от этой пагубной привычки для здоровья [26]. Между тем доказано, что курение сопряжено с развитием нарушений массы тела и другими хроническими неинфекционными заболеваниями [27].

Отдельную проблему составляет употребление курительных смесей (спайсов). Законодательство в этой сфере крайне расплывчато, однако даже однократное употребление спайсов может негативно сказаться на здоровье [28].

Употребление алкоголя — еще один из поведенческих факторов риска развития ожирения у молодежи. Большинство предпочитают напитки с низким содержанием алкоголя, например пиво, забывая про его высокую калорийность [29, 30].

Таким образом, проблема формирования избыточной массы тела у молодежи является комплексной. Она связана не только с пищевыми предпочтениями, но и с другими поведенческими факторами риска. Мы надеемся, что наша работа позволит более эффективно разрабатывать профилактические мероприятия в этой сфере.

ЛИТЕРАТУРА

- Xu S, Xue Y. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp Ther Med*. 2016;11(1):15-20.
- Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB, Arena R, Milani RV. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis — the Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Jan 27. pii: S0033-0620(16)30008-1. doi:10.1016/j.pcad.2016.01.008.
- Bahk J, Khang YH. Trends in childhood obesity and central adiposity between 1998-2001 and 2010-2012 according to household income and urbanity in Korea. *BMC Public Health*. 2016;16(1):18. doi:10.1186/s12889-015-2616-2.
- Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2016 Feb 8. pii: S0749-3797(15)00752-7. doi:10.1016/j.amepre.2015.11.012.
- Costa de Oliveira Forkert E, de Moraes AC, Carvalho HB, Kafatos A, Manios Y, Sjöström M, González-Gross M, Gottrand F, Beghin L, Censi L, Kersting M, Moreno LA. Abdominal obesity and its association with socioeconomic factors among adolescents from different living environments. *Pediatr Obes*. 2016 Feb 22. doi:10.1111/ijpo.12116.
- Maksimov ML, Svistunov AA, Tarasov VV, Chubarev VN, Ávila-Rodríguez M, Barreto GE, Dralova OV, Aliev G. Approaches for the Development of Drugs for Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(7):895-903. doi:10.2174/1381612822666151209153047.
- Martinchik AN, Baturin AK, Keshabyants EE, Peskova EV. Gender and age characteristics and the trends in prevalence of obesity in the adult population in Russia during the 1994—2012 period. *Vopr Pitan*. 2015;84(3):50-57.
- Gurevich, KG, Reynolds J, Bifulco L, Doughty K, Njike, Katz DL. An evaluation of the reliability of the food label literacy questionnaire in Russian. *Health Educat J*. 2015;1:1-8. doi:10.1177/0017896915574890.
- Musaiger AO, Nabag FO, Al-Mannai M. Obesity, Dietary Habits, and Sedentary Behaviors Among Adolescents in Sudan: Alarming Risk Factors for Chronic Diseases in a Poor Country. *Food Nutr Bull*. 2016 Feb 15. pii: 0379572116629244.
- Prasad M, Arora B, Chinnaswamy G, Vora T, Narula G, Banavali S, Kurkure P. Nutritional status in survivors of childhood cancer: Experience from Tata Memorial Hospital, Mumbai. *Indian J Cancer*. 2015;52(2):219-223. doi:10.4103/0019-509X.175814.
- Rosenkranz SK, Hu W. More on Promoting Medical Student Scholarly Research. *Acad Med*. 2016;91(2):159-160. doi:10.1097/ACM.0000000000001040.
- Turner R, Hager E. The Power of a Simple Intervention to Improve Student Health: Just Add Water. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):199. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3798.
- Andersen L, Myers L, O'Malley K, Mundorf AR, Harris DM, Johnson CC. Adolescent Student Use of School-Based Salad Bars. *J Sch Health*. 2015;85(10):722-727. doi:10.1111/josh.12302.

14. Hoffman JA, Rosenfeld L, Schmidt N, Cohen JF, Gorski M, Chaffee R, Smith L, Rimm EB. Implementation of Competitive Food and Beverage Standards in a Sample of Massachusetts Schools: The NOURISH Study (Nutrition Opportunities to Understand Reforms Involving Student Health). *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(8):1299-1307.e2. doi:10.1016/j.jand.2015.04.019.
15. Gibson S, Dart J, Bone C, Palermo C. Dietetic student preparedness and performance on clinical placements: perspectives of clinical educators. *J Allied Health*. 2015;44(2):101-107.
16. Caruso ML, Cullen KW. Quality and cost of student lunches brought from home. *JAMA Pediatr*. 2015;169(1):86-90. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.222.
17. Cullen KW, Watson KB. The impact of the Texas public school nutrition policy on student food selection and sales in Texas. *Am J Public Health*. 2009;99(4):706-712. doi:10.2105/AJPH.2007.129387.
18. Cullen KW, Watson K, Zakeri I, Ralston K. Exploring changes in middle-school student lunch consumption after local school food service policy modifications. *Public Health Nutr*. 2006;9(6):814-820. doi:10.1079/phn2005878.
19. Walker S, Davis G. Views of final-year student midwives on giving postpartum contraception and sexual health advice. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2014;40(4):312. doi:10.1136/jfprhc-2014-101028.
20. Rafie S, El-Ibiary SY. Student pharmacist perspectives on providing pharmacy-access hormonal contraception services. *J Am Pharm Assoc*. 2011;51(6):762-765. doi:10.1331/JAPhA.2011.10094.
21. Weaver A, Simet K. Intercollegiate Athlete as Student Leader. *New Dir Stud Leadersh*. 2015;2015(147):53-63. doi:10.1002/yd.20143.
22. Nicholls W, Pillsbury L, Blake M, Devonport TJ. The attitudes of student nurses towards obese patients: A questionnaire study exploring the association between perceived causal factors and advice giving. *Nurse Educ Today*. 2016;37:33-37. doi:10.1016/j.nedt.2015.11.009.
23. Kopacz A, Wawrzyniak A, Hamułka J, Górnicka M. Evaluation of energy drink intake in selected student groups. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2013;64(1):49-53.
24. Kessaram T, McKenzie J, Girin N, Merilles OE Jr, Pullar J, Roth A, White P, Hoy D. Overweight, obesity, physical activity and sugar-sweetened beverage consumption in adolescents of Pacific islands: results from the Global School-Based Student Health Survey and the Youth Risk Behavior Surveillance System. *BMC Obes*. 2015;2:34. doi:10.1186/s40608-015-0062-4.
25. Carlson JA, Engelberg JK, Cain KL, Conway TL, Mignano AM, Bonilla EA, Geremia C, Sallis JF. Implementing classroom physical activity breaks: Associations with student physical activity and classroom behavior. *Prev Med*. 2015;81:67-72. doi:10.1016/j.ypmed.2015.08.006.
26. Rosa JD, Aloise-Young P. A Qualitative Study of Smoker Identity Among College Student Smokers. *Subst Use Misuse*. 2015;50(12):1510-1517. doi:10.3109/10826084.2015.1018549.
27. Hernández-Escolar J, Herazo-Beltrán Y, Valero MV. The frequency of cardiovascular disease-associated risk factors in a university student population. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2010;12(5):852-864. doi:10.1590/s0124-00642010000500015.
28. Zorek JA, MacLaughlin EJ, Fike DS, MacLaughlin AA, Samiuddin M, Young RB. Measuring changes in perception using the Student Perceptions of Physician-Pharmacist Interprofessional Clinical Education (SPICE) instrument. *BMC Med Educ*. 2014;14:101. doi:10.1186/1472-6920-14-101.
29. Miller MB, Brett EI, Leavens EL, Meier E, Borsari B, Leffingwell TR. Informing alcohol interventions for student service members/veterans: Normative perceptions and coping strategies. *Addict Behav*. 2016;57:76-82. doi:10.1016/j.addbeh.2016.02.009.
30. Dvorak RD, Kuvaas NJ, Kilwein TM, Wray TB, Stevenson BL, Sargent EM. Are drinking motives associated with sexual «hookups» among college student drinkers? *J Am Coll Health*. 2016;64(2):133-138. doi:10.1080/07448481.2015.1081912.

РЕКЛАМА

doi: 10.17116/dokgastro201543-432-42

Хронический гепатит D

К.м.н. С.Ф. ГАЛИМОВА

ПАО «Клиника К+31», Москва, Российская Федерация

Цель — осветить современные взгляды на характеристики вируса гепатита-дельта (HDV), распространенность, течение и перспективы в лечении хронической HDV-инфекции. **Основные положения.** В настоящее время в мире насчитывается около 15 млн лиц, инфицированных вирусом гепатита D, что составляет около 5% от всех пациентов с вирусным гепатитом В (ВГВ). Россия относится к числу стран с высокой распространенностью HDV-инфекции. Хронический гепатит D характеризуется более тяжелым течением, ускоренными темпами формирования цирроза печени, высокими рисками развития гепатоцеллюлярной карциномы и декомпенсации цирроза печени в сравнении с пациентами с хроническим гепатитом В без D-агента. **Заключение.** Интерферон-α (ИФН-α) пока остается единственным официально одобренным противовирусным препаратом в лечении хронической HDV-инфекции. Эффективность ИФН-терапии не превышает 20—25%. Перспективные направления в лечении хронической HDV-инфекции — Myrcludex B и Lonafarnib.

Ключевые слова: гепатит D, лечение, терапия, интерферонотерапия, Myrcludex B, Lonafarnib.

Chronic hepatitis D

S.F. GALIMOVA

ПАО «Klinika K+31», Moscow, Russian Federation

Aim. The present review was designed to summarize the current views of the main characteristics of hepatitis D virus (HDV), the prevalence of this pathology, and prospects for the treatment of chronic HDV infection. **Conceptual issues.** It is believed that around 15 million people all over the world are infected with hepatitis D virus; this figure amounts to approximately 15% of all the patients presenting with hepatitis B (HBV). Russia ranks among the countries with a high prevalence of HDV infection. The patients with chronic hepatitis D are characterized by a more severe clinical course of the disease, faster development of liver cirrhosis, higher risks of hepatocellular carcinoma, and more frequent decompensation of liver cirrhosis in comparison with the patients presenting with chronic hepatitis B in the absence of the D-agent. **Conclusion.** Interferon-alpha (IFN-a) thus far remains the sole officially approved medication with antiviral properties for the treatment of chronic hepatitis D infection. The effectiveness of IFN-a therapy does not exceed 20-25%. At present, Myrcludex B and Lonafarnib are considered to provide a promising tool for the management of chronic hepatitis D infection.

Keywords: hepatitis D, treatment, therapy, interferon therapy, Myrcludex B and Lonafarnib.

В настоящее время в мире насчитывается около 15 млн лиц, инфицированных вирусом гепатита D (HDV), что составляет около 5% от всех пациентов с хронической инфекцией гепатита В (HBV) [1]. Единство путей передачи с HBV объясняет наиболее высокую распространенность HDV-инфекции в странах Ближнего Востока, некоторых регионах Центральной Азии, Китае, Центральной Африке, северной части Южной Америки [1]. Хронический вирусный гепатит D (ВГД) представляет собой наиболее тяжелую форму вирусного гепатита у человека [1, 2]. HDV относится к числу дефектных РНК-вирусов. Дефектность ВГД заключается в неспособности к самостоятельной репликации и трансмиссии в отсутствие поверхностного антигена HBV (HBsAg). В полной мере вспомогательная роль HBV в жизненном цикле HDV пока остается нерасшифрованной [3, 4]. Развитие ВГД возможно только у

HBsAg-положительных пациентов в виде острой инфекции или суперинфекции [3]. Острый гепатит В+D характеризуется тяжелым, нередко фульминантным течением, однако в 95% случаев заканчивается полным выздоровлением [5]. Суперинфекция ВГД у пациентов с ранее диагностированным ВГВ приводит к хроническому течению у 90% больных (рис. 1).

По результатам многочисленных клинических исследований, ВГД характеризуется более тяжелым течением, ускоренными темпами формирования цирроза печени, повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и частотой декомпенсации цирроза печени в сравнении с пациентами с ВГВ без D-агента [1, 2].

Интерферон-α (ИФН-α) пока остается единственным официально одобренным противовирусным препаратом в лечении хронической HDV-

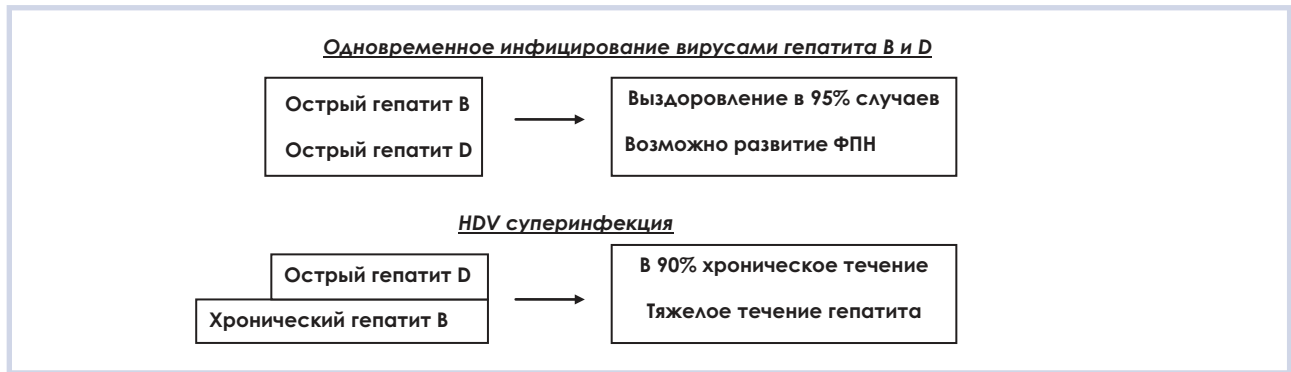


Рис. 1. Варианты течения HDV-инфекции [5, 6].

ФПН — фульминантная печеночная недостаточность.

инфекции. Однако эффективность интерферонотерапии не превышает 20–25%, а частота рецидивов после завершения лечения, несмотря на удлинение ее сроков, по-прежнему остается высокой [7, 8]. В случае успешного лечения интерферонотерапия позволяет улучшить отдаленный прогноз заболевания [9]. В связи с низкой частотой вирусологического ответа у пациентов с ВГД конечной целью интерферонотерапии, свидетельствующей об излечении, считается клиренс HBsAg или сероконверсия HBsAg в HBsAb. Альтернативные схемы лечения с применением ингибиторов входа HBV в гепатоцит и ингибиторов пренилирования в настоящее время находятся на стадии клинических исследований [10–12].

Характеристика вируса гепатита D

HDV был открыт в 1977 г. Mario Rizzetto [13]. HDV имеет сферическую форму и состоит из РНК и D-антигена. Геном HDV, наименьший из известных геномов вирусов животных, представлен однонитевой циркулярной молекулой РНК, покрытой HBsAg. Малые размеры генома HDV (около 1700 нуклеотидов) объясняют его дефектность, которая заключается в облигатной зависимости от вспомогательного вируса, в роли которого выступает HBV и неспособности к самостоятельной репликации в гепатоцитах человека [14]. РНК HDV имеет 6 открытых рамок считывания (ОРС). Одна из ОРС кодирует антиген HDV (HDAg), в то время как остальные ОРС активно не транскрибируются. Выделено два антигена HDV: малый (24 кДа) и большой (27 кДа). Роль малого HDAg заключается в способности ускорять, в то время как большого HDAg — замедлять темпы синтеза РНК HDV [14]. Репликация HDV РНК происходит без участия HBV и осуществляется с помощью РНК-полимеразы хозяина с получением мультимерной линейной структуры, которая в дальнейшем аутокаталитически расщепляется на линейные мономеры и лигируется в циркулярную HDV РНК вирусного потомства.

В настоящее время известны как минимум 8 генотипов HDV [15]. Наиболее широко в мире рас-

пространен генотип 1 HDV, который встречается преимущественно в странах Европы, Ближнего Востока, Северной Америки, Северной Африки, генотип 2 — в странах Восточной Азии, в Якутии; генотип 3 — в северной части Южной Америки, преимущественно в бассейне реки Амазонки; генотип 4 — на Тайване и Японии, генотипы 5–8 — в странах Африки [16]. Известно, что инфицирование генотипом 1 HDV может ассоциироваться как с тяжелым, так и с мягким течением гепатита D, в то время как инфицирование генотипом 2 характеризуется мягким течением хронической HDV-инфекции на протяжении длительного периода времени [17]. Генотип HBV в свою очередь также может оказывать дополнительное влияние на тяжесть течения гепатита D. Распространенность HDV в зависимости от генотипа представлена на рис. 2.

Патогенез ВГД в настоящее время изучен недостаточно. Клинические наблюдения свидетельствуют в пользу преимущественно иммуноопосредованного механизма повреждения при HDV-инфекции [18]. Однако результаты отдельных исследований указывают на возможность прямого цитопатического воздействия HDV, например при вспышке фульминантного гепатита у пациентов, инфицированных генотипом 3 HDV, в северных регионах Южной Америки [19]. Гистологическая картина хронического ВГД характеризуется воспалительно-некротическими изменениями в печени и не отличается от таковой у пациентов с хроническим гепатитом В или С.

Хронический гепатит-дельта

Результатами многочисленных исследований показано, что хроническая HDV-инфекция характеризуется более тяжелым течением, ускоренными темпами формирования фиброза печени и ранней декомпенсации цирроза печени по сравнению с хроническим ВГВ без дельта-агента [20]. У 60–80% пациентов с хроническим ВГД формирование цирроза печени происходит в сроки от 5 до 10 лет. Опи-

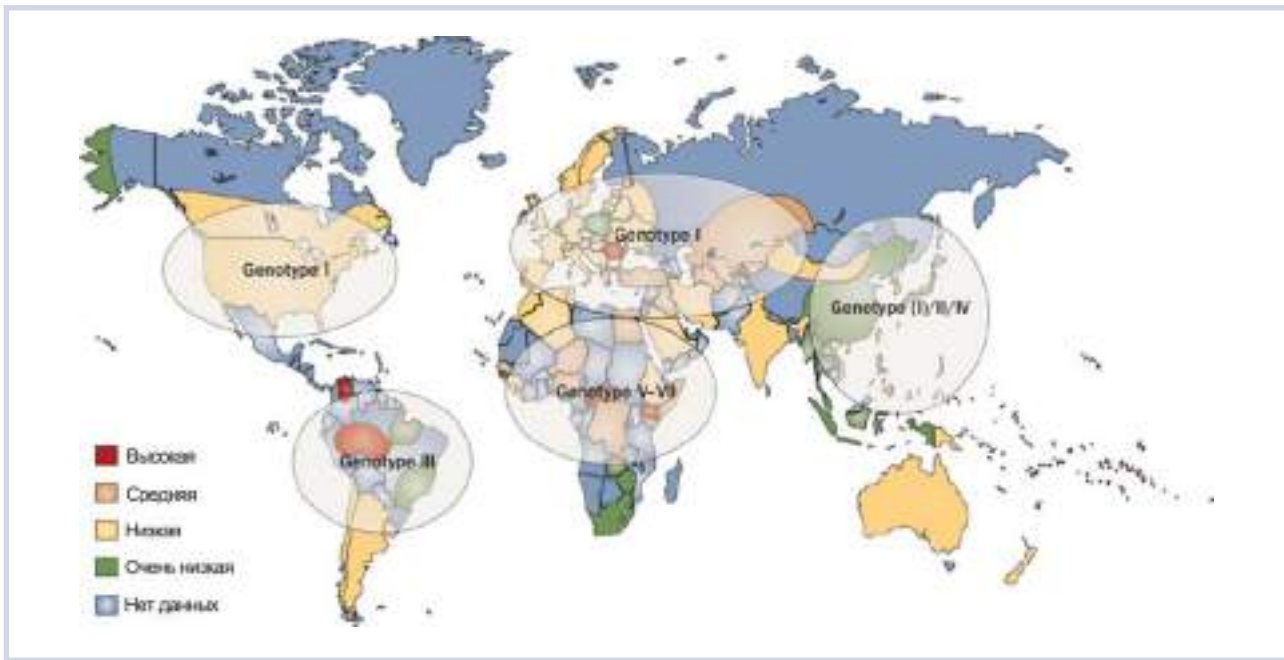


Рис. 2. Распространенность HDV в мире [6].

саны случаи развития цирроза печени в сроки до 2 лет от момента инфицирования [5].

По данным Н. Degertekin и соавт. [21], почти половина всех случаев цирроза печени и ГЦК на юге Турции обусловлены хронической HDV-инфекцией. В обсервационном исследовании, проведенном на Тайване, кумулятивная 15-летняя выживаемость пациентов, инфицированных генотипом 1 HDV, составила менее 50% [17]. Результаты длительного наблюдения за пациентами с хронической HDV-инфекцией в Италии, Греции, Германии также подтверждают тяжелое течение гепатита-дельта [2, 22—24]. По данным W. Braga [25], инфицирование генотипом 3 HDV отличает тяжелое течение гепатита, что согласуется с ранее полученными сообщениями об особенностях течения ВГД у инфицированных данным генотипом HDV. HDV-инфекция также ассоциируется с высоким риском развития цирроза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов [26, 27]. В исследовании С. Castellares и соавт. [28] цирроз печени диагностирован у 66% пациентов с коинфекцией HIV/HBV/НСV/HDV и лишь у 6% пациентов — с коинфекцией HBV/НСV/HIV. Аналогичные результаты получены в исследованиях W. Sheng и соавт. [29], в которых у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим ВГД на Тайване отмечалась более низкая выживаемость, чем у пациентов с ВГВ без дельта агента.

В. Calle-Serrano и соавт. [30] в результате проведенного клинического исследования создали прогностический индекс для оценки риска заболеваемости (декомпенсация, ГЦК) и смертности у пациентов с хронической HDV-инфекцией. В исследова-

ние были включены 75 пациентов с ВГД с периодом наблюдения до 16 лет. Авторами был рассчитан прогностический индекс исходной оценки ожидаемого события для пациентов с хронической HDV-инфекцией (baseline-event-anticipation — BEA). Факторами, ассоциированными с неблагоприятным отдаленным прогнозом, были возраст (старше 40 лет), мужской пол, тромбоцитопения, высокий уровень билирубина и протромбинового времени, а также происхождение пациентов (жители Средиземноморья). В последующем точность индекса BEA была подтверждена в двух независимых когортах пациентов (Барселона, $n=77$; Дюссельдорф, $n=62$). Индекс BEA удобен и прост в применении для прогноза развития декомпенсации, ГЦК, трансплантации печени и смертности у пациентов с ВГД. Расчет индекса BEA доступен на сайте www.hepatitis-delta.org в разделе индексы (калькулятор) и включает следующие параметры: пол, возраст, регион рождения, протромбиновое время, количество тромбоцитов, уровень билирубина. Значение индекса BEA А (0—1 балл) означает низкий риск, В (2—4 балла) — умеренный риск, С (свыше 5 баллов) — высокий среднесрочный риск развития неблагоприятных исходов хронической HDV-инфекции. Пациенты с показателем BEA менее 2 баллов отличались благоприятным прогнозом на ближайшие 5—10 лет наблюдения, у больных с индексом BEA 5 и более баллов в течение 5—7 лет развивались осложнения, связанные с заболеванием печени.

Согласно результатам клинического исследования I. Mederacke и соавт. [31], уровень anti-HDV IgM отражает активность ВГД и может применяться в

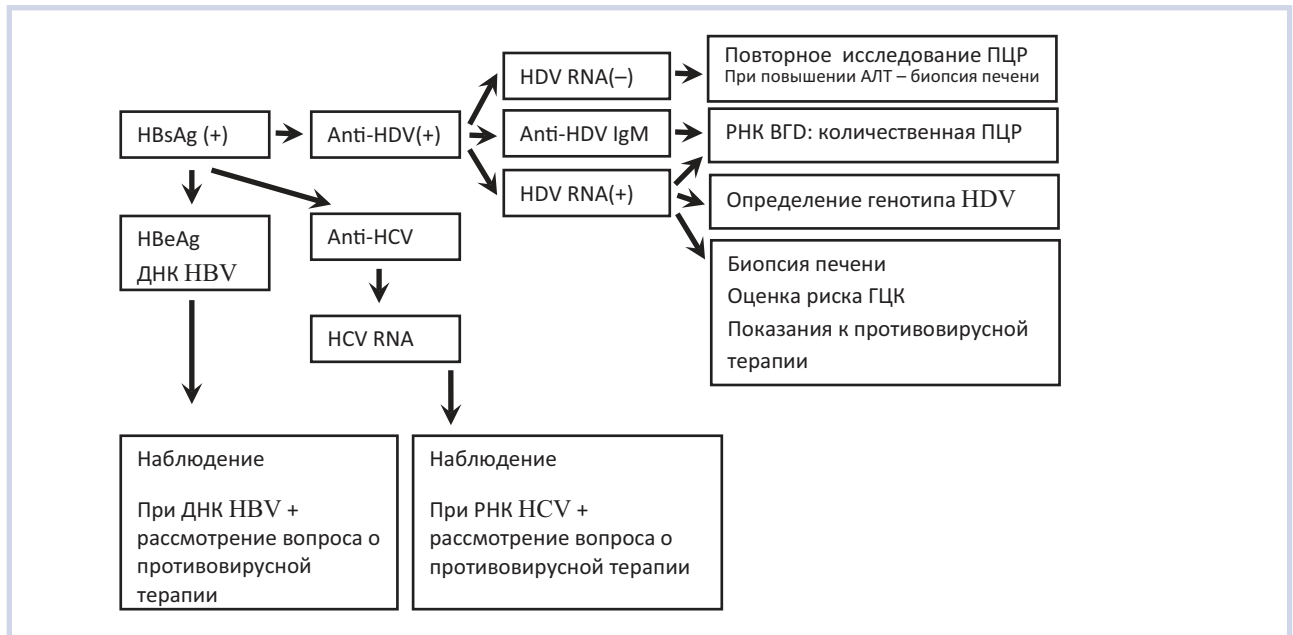


Рис. 3. Алгоритм диагностики ВГД [6].

качестве прогностического фактора ответа на интерферонотерапию. В ретроспективно-проспективном исследовании А. Wranke и соавт. [32] у большинства пациентов с хронической HDV-инфекцией были обнаружены anti-HDV IgM (85%) и выявлена статистически достоверная корреляционная зависимость между наличием anti-HDV IgM и гистологической и биохимической активностью ВГД. Развитие отдаленных исходов хронической HDV-инфекции в виде декомпенсации, ГЦК, трансплантации печени, летального исхода отмечено у 39% anti-HDV IgM позитивных пациентов, и лишь у 9% больных с отсутствием anti-HDV IgM.

Таким образом, индекс ВЕА и уровень anti-HDV IgM могут применяться в оценке активности заболевания, прогноза и при решении вопроса о сроках проведения противовирусной терапии. Например, проведение интерферонотерапии может быть отложено у пациентов со значением А индекса ВЕА или с отрицательным результатом anti-HDV IgM.

Диагностика гепатита D

Всем пациентам с наличием HBsAg показано исследование антител к HDV (anti-HDV) (рис. 3). В настоящее время отсутствуют рекомендации относительно обязательного исследования РНК HDV пациентам в отсутствие anti-HDV. Изолированное обнаружение anti-HDV при отрицательном результате на РНК HDV может встречаться в период реконвалесценции. При хронической HDV-инфекции исчезновение anti-HDV возможно, например, в результате эффективной противовирусной терапии. В других случаях персистенция anti-HDV наблюдается на протяжении многих лет, даже после серо-

конверсии HBsAg в HBsAb и клиренса HBsAg и РНК HDV после трансплантации печени [31]. Подтверждением ВГД служит обнаружение anti-HDV в сочетании с положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК HDV. Следующий этап диагностики HDV-инфекции — оценка стадии заболевания печени, риска ГЦК, прогноза и показаний к противовирусной терапии.

Как в России, так и за рубежом имеется ограниченное количество, как правило, коммерческих лабораторий с возможностью количественного определения HDV РНК (ПЦР). В настоящее время отсутствует единый взгляд относительно влияния вирусной нагрузки на тяжесть хронической HDV-инфекции. По данным К. Zachou и соавт. [33], уровень вирусной нагрузки HDV РНК не имеет прямой связи со стадией заболевания печени, в исследовании R. Ромео и соавт. [34] высокий уровень HDV РНК ассоциировался с повышенным риском развития цирроза печени и ГЦК. В исследовании W. Braga и соавт. [25] у пациентов, инфицированных генотипом 3 HDV, продемонстрирована связь между уровнем HDV РНК и активностью печеночных трансаминаз. Количественное определение HDV РНК, безусловно, показано для контроля за эффективностью противовирусной терапии.

В 1980—90-е годы диагностика острого гепатита D была основана лишь на определении anti-HDV IgM. В настоящее время исследование anti-HDV IgM рекомендуется пациентам с острым гепатитом и отрицательным результатом ПЦР на РНК HDV при отсутствии других этиологических факторов заболевания печени. Причиной ложноотрицательных результатов ПЦР на РНК HDV могут быть ва-

риабельность генома HDV, отсутствие стандартизации метода определения РНК HDV, а также низкая вирусная нагрузка. В таких случаях целесообразно повторное тестирование на РНК HDV и anti-HDV IgM в динамике.

Всем пациентам с HDV-инфекцией рекомендуется исследование HBeAg, anti-HBe, ДНК HBV, HCV Ab, антитела к ВИЧ. По данным разных авторов, HBeAg обнаруживается у 10–20%, HCV Ab — у 30% anti-HDV позитивных пациентов [6, 35, 36]. У пациентов с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В+D нередко отсутствует ДНК HBV, что может свидетельствовать о тормозящем влиянии HDV на HBV независимо от фазы HBV-инфекции [36]. В ходе сравнения отделенных клинических исходов у пациентов с хроническим ВГД в исследовании В. Heidrich и соавт. [36] не выявлено различий между HBeAg-позитивными и HBeAg-негативными пациентами. Учитывая более высокую эффективность интерферонотерапии у пациентов с генотипом А ВГВ, нежели с генотипом D, целесообразно определение генотипа ВГВ перед проведением лечения. По данным Н. Shih и соавт. [37], концентрация HBsAg коррелирует с уровнем РНК HDV при хронической HDV-инфекции, а высокое содержание HBsAg может свидетельствовать о высокой гистологической активности хронического гепатита дельта. Поэтому количественное определение HBsAg также может иметь дополнительное клиническое значение у пациентов с хроническим ВГД. Конечной целью интерферонотерапии у пациентов с хронической HDV-инфекцией служит клиренс HBsAg или сероконверсия HBsAg в HBsAb. По мнению J. Guedj и соавт. [38], как перед проведением, так и в процессе противовирусной терапии желателен количественное определение HBsAg.

Лечение гепатита дельта

Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали неэффективность аналогов нуклеозидов и нуклеотидов, широко применяемых в лечении хронической HBV-инфекции, в качестве средства монотерапии у пациентов с HDV-инфекцией [6, 39, 40]. Согласно результатам исследований А. Gargioli, G. Niro и соавт. [40, 41], монотерапия рибавирином и его комбинация с препаратами ИФН- α также неэффективны в лечении хронической HDV-инфекции. В обсервационном исследовании с периодом наблюдения в среднем 6 лет, в которое были включены ВИЧ-инфицированные пациенты с хроническим гепатитом В+D, все пациенты получали терапию HAART (высокоактивная ретровирусная терапия). К концу периода наблюдения отмечено снижение вирусной нагрузки РНК ВГД с $7 \log_{10}$ до $5,8 \log_{10}$, а у 3 пациентов из 16 РНК HDV стала негативной [6]. Данные относительно снижения вирус-

ной нагрузки авторы исследования объясняют способностью ингибиторов HBV полимеразы снижать уровень HBsAg, что согласуется с результатами другого исследования. Sogiano и соавт. [42] оценивали эффективность терапии тенофовиром длительностью в среднем 58 нед у аналогичной группы пациентов (HBV/HDV/HIV), получавших HAART-терапию. На момент окончания лечения клиренс РНК HDV отмечался у 53% пациентов, однако снижение уровня ДНК HDV не ассоциировалось со снижением концентрации HBsAg. У пациентов с вирусологическим ответом отмечалось уменьшение показателя плотности печени по результатам эластометрии на 30%, в то время как при отсутствии вирусологического ответа данный показатель не улучшался. В данном исследовании не отмечено значимого снижения уровня HBsAg, однако у 3 пациентов произошел клиренс HBsAg и РНК HDV [42]. Полученные результаты нуждаются в дальнейшем изучении у этой категории пациентов (HBV/HDV/HIV).

Таким образом, терапия аналогами нуклеозидов, позволяющая у большинства пациентов лишь снизить уровень ДНК HBV без полной эрадикации HBV из-за персистенции HBsAg и ДНК HBV в гепатоцитах, которые в свою очередь являются необходимыми для репликации ВГД, не позволяет добиться контроля за хронической HDV-инфекцией.

Рекомбинантный интерферон. Препараты рекомбинантного ИФН- α начали применяться в лечении гепатита D с середины 1980-х годов (Rizzetto, 1986). Несмотря на большое количество исследований по оценке эффективности различных доз и длительности введения ИФН- α , лишь в отдельных из них отслеживалась динамика РНК HDV [43]. Терапия рекомбинантным ИФН- α предусматривает введение высоких доз (5–10 млн МЕ в сутки) трижды в неделю длительностью не менее 12 мес. По результатам исследований, вирусологический и биохимический ответы на момент окончания терапии длительностью 48 нед отмечаются в среднем у 30% пациентов, однако после окончания терапии сохраняются лишь у 17% пациентов [6]. В рандомизированном клиническом исследовании Farci (1994 г.), Farci (2004 г.), терапия высокими дозами рекомбинантного ИФН- α приводила к улучшению долгосрочного прогноза пациентов с ВГД. Длительное (более 2 лет) введение высоких доз ИФН- α привело к увеличению частоты вирусологического ответа [43]. В литературе опубликован случай клиренса HDV RNA и HBsAg в результате 12-летней терапии ИФН- α у пациента с ВИЧ-инфекцией [44].

Высокая частота побочных эффектов и низкая переносимость при применении высоких доз рекомбинантного интерферона и увеличении длительности терапии ограничивают ее применение у большинства пациентов с хронической HDV-инфекцией.

Пегилированный интерферон-α

Эффективность пегилированного ИФН-α (ПЕГ-ИФН) у пациентов с ВГД до недавнего времени была исследована лишь в небольшом количестве, преимущественно пилотных исследований. Вирусологический ответ через 24 нед после окончания терапии составляет в среднем 20–25% [45, 47]. Ввиду высокой частоты рецидивов репликации HDV через 6 мес после окончания терапии в настоящее время понятие «устойчивый вирусологический ответ» относительно хронической HDV-инфекции рекомендуется применять с осторожностью.

В 2011 г. были опубликованы результаты мультицентрового клинического исследования NIDIT-1 по оценке эффективности терапии ПЕГ-ИФН-α-2а (Пегасис) и адефовиром у пациентов с хроническим ВГД и компенсированным HDV циррозом печени [47]. Декомпенсированный цирроз печени, коинфекция HCV и ВИЧ служили критериями исключения из исследования. Пациенты были рандомизированы на три группы: больным группы А ($n=31$) был назначен ПЕГ-ИФН-α-2а 180 мкг/нед подкожно в сочетании с адефовиром в дозе 10 мг в сутки; пациентам группы В ($n=29$) — ПЕГ-ИФН-α-2а в сочетании с плацебо; участникам из группы С ($n=30$) — монотерапия адефовиром 10 мг в сутки. Длительность лечения во всех группах составила 48 нед. Лечение пациентов с компенсированным циррозом печени характеризовалось безопасностью и эффективностью.

Исследование NIDIT-1 позволило сделать авторам следующие выводы:

1) ПЕГ-ИФН-α-2а обладает выраженным противовирусным действием у пациентов с хронической HDV-инфекции — приблизительно у 25% пациентов удается достичь вирусологический ответ (неопределяемый уровень РНК HDV на момент окончания терапии);

2) эффективность адефовира в лечении хронической HDV-инфекции можно характеризовать как низкую;

3) комбинированная терапия ПЕГ-ИФН-α-2а и адефовиром не имеет преимуществ перед монотерапией ПЭГ-ИФН-α-2а относительно снижения концентрации ДНК HBV и РНК HDV;

4) комбинированная терапия ПЕГ-ИФН-α-2а и адефовиром обладает более высокой эффективностью относительно снижения уровня HBsAg по сравнению с монотерапией ПЕГ-ИФН-α-2а [47].

Результаты исследования NIDIT-1 согласуются с данными последующих исследований, проведенных в Пакистане, Турции (Ormcı 2011), а также у ВИЧ-инфицированных пациентов в США [48, 49]. В последних вирусологический ответ (неопределяемая РНК HDV) на момент окончания терапии ПЕГ-ИФН-α составлял 25%.

Отдаленные результаты NIDIT-1 изучали в ретроспективно-проспективном исследовании, в ко-

торое были включены 77 пациентов, получавших ранее комбинированную терапию ПЕГ-ИФН-α-2а и адефовиром или монотерапию одним из этих препаратов (в NIDIT-1 группы А, В, С) в течение 48 нед. Отдаленные исходы оценивали по результатам лечения 58 (75%) пациентов, средний период наблюдения составил 4,5 года. Клиренс HBsAg до окончания периода наблюдения отмечался у 6 (10%) пациентов, получавших терапию ПЕГ-ИФН-α-2а. Из 16 пациентов с неопределяемой РНК HDV на 24-й неделе после окончания лечения, у 9 обследованных РНК HDV обнаруживалась хотя бы однократно в течение всего периода наблюдения, у 7 — была позитивной на последнем визите. Таким образом, поздний рецидив HDV отмечен более чем у половины пациентов с ответом на 24-й неделе противовирусной терапии [50]. Средняя частота развития неблагоприятных исходов составила 2,5% в год у пациентов с хроническим гепатитом D и 4,9% для пациентов с HDV циррозом печени. Высокая частота рецидивов как в ранние, так и в поздние сроки после завершения терапии ПЕГ-ИФН-α-2а, по мнению авторов исследования, не позволяет использовать понятие устойчивый вирусологический ответ применительно к данному виду лечения [50].

Н. Wedemeyer и соавт. [51] провели исследование NIDIT-2 по сравнительной оценке эффективности и переносимости комбинированной терапии ПЕГ-ИФН-α-2а и тенофовиром и монотерапии ПЕГ-ИФН-α-2а у пациентов с хронической дельта-инфекцией. Исследование NIDIT-1 ранее показало, что терапия ПЕГ-ИФН-α-2а в течение 1–1,5 года эффективна лишь у 25–30% пациентов, и ингибиторы HBV полимеразы не приводят к супрессии РНК HDV. Целью NIDIT-2 было оценить влияние удлинения сроков терапии до 2 лет (96 нед) на частоту вирусологического ответа, в частности на частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО) на 24-й неделе после прекращения лечения. Данное исследование включало по сути два параллельных исследования с одинаковым протоколом и последующим комбинированным анализом данных. В одно исследование были включены 70 пациентов из Греции, Германии, Румынии, с определяемой РНК HDV, во второе — 50 больных из Турции. Большинство участников составляли мужчины, лица среднего возраста (около 40 лет), 15% были позитивными по HBeAg, у 40% диагностирован компенсированный цирроз печени. Около половины пациентов ранее получали терапию ИФН-α. Пациенты были рандомизированы на две группы: больным 1-й группы был назначен Пегасис 180 мкг/нед подкожно и тенофовир; 2-й группы — Пегасис 180 мкг/нед подкожно и плацебо. Длительность терапии составила 96 нед (2 года). Результаты исследования показали следующее:

1) на 96-й неделе терапии вирусологический ответ в виде клиренса РНК HDV получен у 47% паци-

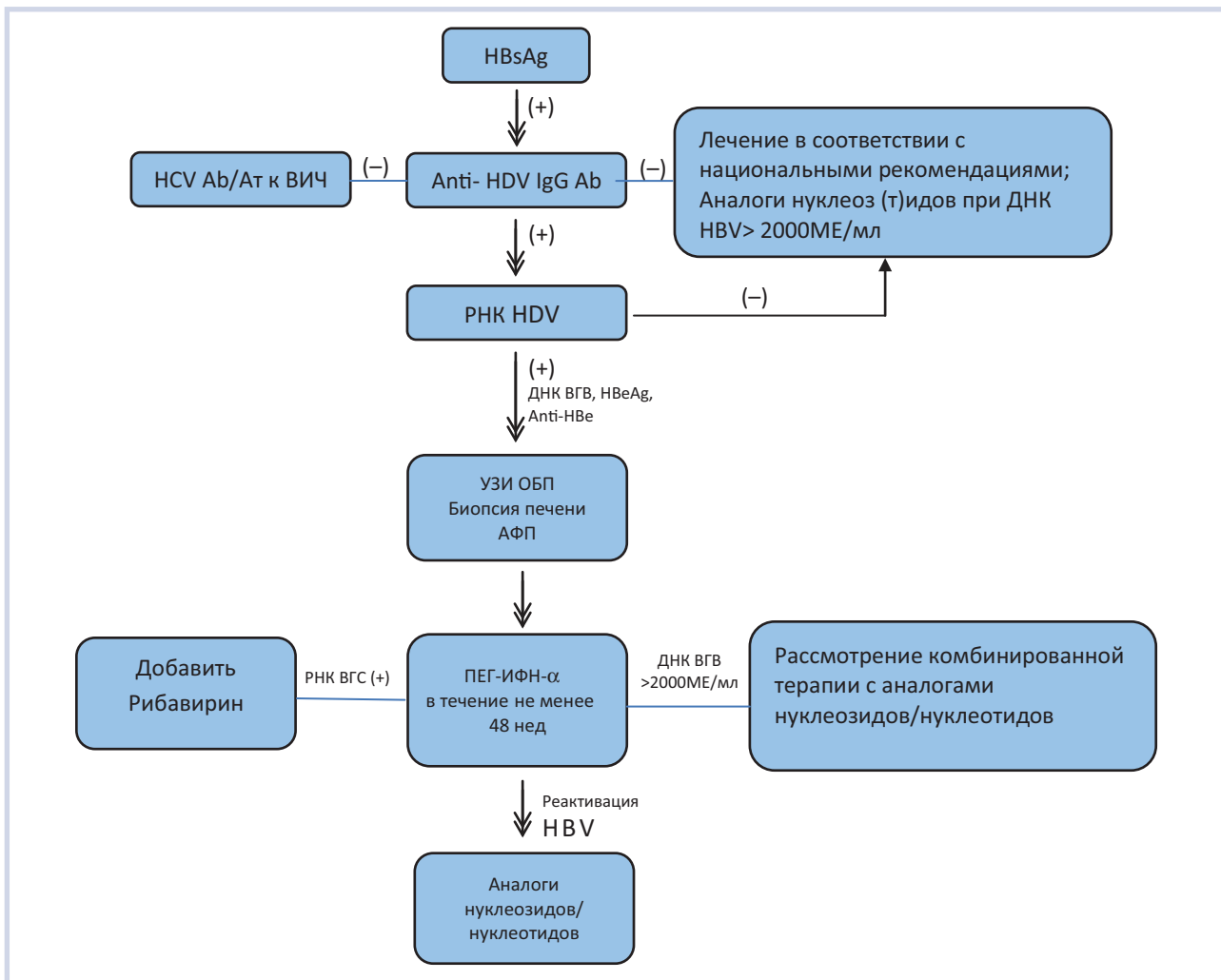


Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с гепатитом дельта [6].

ентов 1-й группы и 33% пациентов 2-й группы ($p=0,10$);

2) при анализе по протоколу пациентов, полностью завершивших курс терапии, частота вирусологического ответа была выше и составила 54 и 41% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,19$);

3) после завершения терапии у 44% пациентов 1-й группы и 40% 2-й группы отмечен рецидив репликации HDV;

4) УВО на 24-й неделе после окончания терапии был 30% в 1-й группе и 23% во 2-й ($p=0,34$);

5) лишь у 30% пациентов 1-й группы и 25% 2-й группы отмечено снижение уровня HBsAg более $0,5 \log_{10}$ МЕ/мл к 96-й неделе терапии;

6) низкие уровни исходной вирусной нагрузки РНК HDV и HBsAg ассоциировались с более высокой частотой УВО;

7) у пациентов с циррозом печени вирусологический ответ был выше в сравнении с пациентами без цирроза (51 и 25% соответственно);

8) длительная терапия ПЕГ-ИФН-α-2а с тенофовиром характеризовалась низкой переносимостью.

Таким образом, по результатам NIDIT-2, комбинированная терапия обладает несколько более высокой по сравнению с монотерапией ПЕГ-ИФН-α-2а, однако статистически недостоверной эффективностью в лечении ВГД. По мнению исследователей NIDIT-2, «... пациентам с хроническим гепатитом D или компенсированным HBV+HDV циррозом печени показана монотерапия ПЕГ-ИФН-α-2а», «... комбинированная терапия тенофовиром не дает очевидных преимуществ для пациентов с исходно низким уровнем РНК ВГД», «... 96-недельная терапия ПЕГ-ИФН-α-2а не приводит к увеличению частоты вирусологического ответа после окончания лечения в сравнении с терапией длительностью 48 нед (исследование NIDIT-1)».

По мнению Mario Rizzetto, открывшего в 1977 г. вирус ВГД, «... данное исследование подтверждает то, что мы уже знаем...» — что рецидив репликации HDV наступает в большинстве случаев после прекращения терапии [51].

Современный алгоритм ведения пациентов с хронической дельта инфекцией представлен на рис. 4.

Низкая эффективность фактически единственного средства в лечении хронической дельта инфекции — ИФН- α — послужила предпосылкой к продолжающемуся поиску новых препаратов, обладающих отличным от ИФН- α механизмом действия. К числу таких препаратов можно отнести Myrcludex B и Lonafarnib.

А. Schieck и соавт. установили, что гепатотропность HBV обусловлена специфическим связыванием миристоилированного N-терминального pre-S1-домена L-белка HBV с неидентифицированным специфическим рецептором на мембране гепатоцита [52]. Этот же домен необходим для входа в гепатоцит HDV [53]. Р. Chen и соавт. [54] выдвинули на роль упомянутого выше рецептора пептид-контранспортер таурохолат натрия (NTCP) на основании идентификации в последнем участка протяженностью 10 аминокислот, непосредственно взаимодействующего с pre-S1. Препарат Myrcludex B (разработка компании «Гепатера») представляет собой липопептид, извлеченный из pre-S1 домена оболочки вируса HBV, селективно блокирующий соответствующий рецептор и, тем самым, проникновение HBV и HDV в гепатоцит. Предполагают, что Myrcludex B препятствует инфицированию гепатоцитов, что должно привести к снижению репликации HDV с последующим полным ее истощением.

В 2014 г. в России было инициировано Открытое рандомизированное клиническое исследование ежедневного применения препарата «Myrcludex B» в комбинации с ПЕГ-ИФН- α -2а у пациентов с HBsAg-негативным хроническим гепатитом В с дельта агентом. Это исследование продолжается по настоящее время [12], его целью было изучение эффективности и безопасности препарата Myrcludex B у пациентов с хроническим гепатитом D в качестве предварительной терапии или в комбинации с ПЕГ-ИФН- α -2а. В исследование включены 24 пациента (18 мужчин и 6 женщин), которые были рандомизированы на три группы: больным 1-й группы был назначен Myrcludex B 2 мг в сутки подкожно в течение 24 нед, далее ПЕГ-ИФН- α -2а 180 мкг/нед в течение 48 нед; лицам 2-й группы — «Myrcludex B» 2 мг в сутки подкожно в сочетании с ПЕГ-ИФН- α -2а в дозе 180 мкг/нед в течение 24 нед; участникам 3-й группы — монотерапия ПЕГ-ИФН- α -2а в дозе 180 мкг/нед в течение 48 нед. Больные всех групп были сопоставимы по возрасту, полу, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), уровню HBsAg и РНК HDV, гистологической активности и выраженности фиброза. Согласно промежуточным результатам исследования через 12 нед противовирусной терапии неопределяемый уровень РНК HDV был достигнут у 4 пациентов 1-й группы, у 3 — во 2-й группе и у 5 — в 3-й. Через 24 нед лечения число больных с неопределяемой HDV РНК уравнилось и составило по 5 человек в каждой группе. При исследовании

динамики HBsAg через 12 и 24 нед терапии не получено значимых различий по сравнению с исходными данными ни в одной из исследуемых групп. При оценке динамики активности АЛТ пациентов 1-й группы получены достоверные различия между уровнем активности АЛТ до начала и через 24 нед терапии, тогда как в группах с применением ПЕГ-ИФН- α -2а подобные изменения не зарегистрированы. В данном исследовании небольшое число пациентов в группах и продолжающийся период наблюдения не позволяют сделать окончательные выводы о месте препарата «Myrcludex B» в лечении больных [12].

Lonafarnib — продукт компании «Eiger Bio-Pharmaceuticals», лицензирован компанией «Merck» и позиционируется как первое пероральное средство в лечении хронического гепатита D [55]. Точкой приложения препарата служит фермент фарнезил трансфераза, участвующий в посттрансляционной модификации белка посредством процесса пренилирования, в частности, присоединения фарнезильных групп. Учитывая необходимость процесса пренилирования для завершения ключевого этапа жизненного цикла HDV в виде сборки и упаковки вирусных частиц, применение препарата «Lonafarnib» приводит к угнетению вирусной репликации путем блокирования данного процесса. Направленность эффектов Lonafarnib в большей степени против ферментов человека, а не ферментов HDV, позволяет выдвинуть предположение, что препарат должен иметь более высокий барьер резистентности, чем средства с прямым антивирусным действием. Эффективность Lonafarnib уже продемонстрирована в лечении лейкемии и прогерии (преждевременное старение у детей) [10, 55, 56].

Эффективность Lonafarnib изучалась в исследовании LOWR HDV-1, результаты которого были представлены в апреле 2015 г. на EASL (Европейское общество по изучению заболеваний печени) [57, 58]. Цель LOWR HDV-1 заключалась в определении оптимального режима дозирования препарата, длительности терапии, эффективности комбинированной терапии Lonafarnib в сочетании с ритонавиром или пегилированным ИФН α -2а в сравнении с монотерапией Lonafarnib, изучении фармакокинетики последнего, переносимости и безопасности терапии.

В исследование LOWR HDV-1 были включены 15 пациентов с ВГВ с дельта-агентом. Пациентов рандомизировали на пять групп в зависимости от режима приема препарата, по 3 человека в каждой (Lonafarnib и ритонавир назначали перорально; ПЕГ-ИФН- α -2а подкожно). Больным 1-й группы был назначен Lonafarnib в дозе 200 мг 3 раза в сутки; 2-й — Lonafarnib по 300 мг 2 раза в сутки; пациентам 3-й группы — Lonafarnib по 100 мг 3 раза в сутки; 4-й — Lonafarnib по 100 мг 2 раза в сутки и ритона-

вир по 100 мг 1 раз в сутки; лицам 5-й группы — Lonafarnib в дозе 100 мг 2 раза в сутки и ПЕГ-ИФН- α 180 мкг 1 раз в неделю. Длительность терапии во всех группах составляла 4 нед. Пациенты из 4-й и 5-й групп по окончании 4 нед лечения продолжили терапию в том же режиме дополнительно 4 нед.

В течение первых 4 нед терапии уровень вирусной нагрузки РНК HDV снизился во всех группах, что было сопоставимо или превышало аналогичный показатель в исследовании 2а фазы по оценке эффективности Lonafarnib [59]. Темпы снижения вирусной нагрузки (РНК HDV) были более быстрыми по сравнению с результатами исследования HИDIT-2 (ИФН- α и тенофовир). Наиболее выраженное снижение вирусной нагрузки отмечено в группе Lonafarnib в сочетании с ритонавиром.

Второй месяц терапии с участием пациентов 4-й и 5-й групп (комбинированная терапия) сопровождался дальнейшим снижением вирусной нагрузки HDV РНК. Однако после завершения терапии общей длительностью 8 нед у всех участников исследования вновь отмечали рост вирусной нагрузки. Lonafarnib характеризовался хорошей переносимостью и безопасностью. Степень выраженности побочных эффектов варьировала от низкой до умерен-

ной. Полученные данные относительно безопасности Lonafarnib согласуются с результатами длительного (в течение 2 лет) применения препарата в лечении прогерии.

Полученные обнадеживающие результаты LOWR HDV-1 послужили предпосылкой к проведению исследования (LOWR HDV-2), которое в настоящее время продолжается в Турции, с целью изучения эффективности длительной терапии Lonafarnib в сочетании с ритонавиром.

Заключение

Пациенты с хронической HDV-инфекцией представляют собой сложную в терапевтическом отношении категорию пациентов. С одной стороны, тяжелое течение с ускоренными темпами формирования цирроза печени, риском развития ГЦК и высокой частотой декомпенсации цирроза печени, и с другой, отсутствие эффективных и безопасных видов лечения, объясняют актуальность данной проблемы и диктуют необходимость дальнейшего изучения и поиска новых противовирусных препаратов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378:73-85. doi:10.1016/s0140-6736(10)61931-9.
- Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13 year prospective study. *J Hepatol*. 2013;59:949-59. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.005.
- Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology*. 1983;3(5):729-737. doi:10.1002/hep.1840030518.
- Taylor JM. Virology of hepatitis D virus. *Sem Liver Dis*. 2012;32:195-200. doi:10.1055/s-0032-1323623.
- Hadziyannis SJ. REVIEW: Hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12:289-298. doi:10.1111/j.1440-1746.1997.tb00424.x.
- Wedemeyer H, Hepatitis D — Diagnosis and Treatment. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology 2015. A Clinical Textbook*. www.hepatologytextbook.com. p. 182-201.
- Lamers MH, Kirgiz OO, Heidrich B, Wedemeyer H, Drenth JP. Interferon- α for patients with chronic hepatitis delta: a systematic review of randomized clinical trials. *Antivir Ther*. 2012;17:1029-1037. doi:10.3851/imp2306.
- Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, Dalekos GN, Erhardt A, Tabak F, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Cornberg M, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H; HИDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60:87-97. doi:10.1002/hep.27102.
- Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology*. 2004;126:1740-1749. doi:10.1053/j.gastro.2004.03.017.
- Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard S, Haynes-Williams V, Winters MA, Subramanya G, Cooper SL, Pinto P, Wolff EF, Bishop R, Thanda Han MA, Scott JC. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(10):1167-1174. doi:10.1016/s1473-3099(15)00074-2.
- Lütgehetmann M, Mancke LV, Volz T et al. Humanized chimeric uPA mouse model for the study of hepatitis B and D virus interactions and pre-clinical drug evaluation. *Hepatology*. 2012;55:685-694. doi:10.1002/hep.24758.
- Богомолов П.О., Воронкова Н.В., Буеверов А.О., Мацневич М.В., Алехандров А., Wedemeyer H. Первый опыт применения препарата «Mycludex В» при хроническом гепатите D (Предварительные результаты). *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;2:23-26.
- Rizzetto M, Canese M, Arico S, Crivell O, Trepo C, Bonino F, Verme G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977;18:997-1003. doi:10.1136/gut.18.12.997.
- Taylor JM. Virology of hepatitis D virus. *Sem Liver Dis*. 2012;32(03):195-200. doi:10.1055/s-0032-1323623.
- Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378:73-85. doi:10.1016/s0140-6736(10)61931-9.
- Dény P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;307:151-171. doi:10.1007/3-540-29802-9_8.
- Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, Chen SW, Lee PC, Lee SD, Wu JC. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology*. 2006;130:1625-1635. doi:10.1053/j.gastro.2006.01.035.

18. Lunemann S, Malone DF, Hengst J, Port K, Grabowski J, Deterding K, Markova A., Bremer B, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns M.P, Sandberg J.K, Ljunggren H-J, Björkstöm N.K., Wedemeyer H. Compromised Function of Natural Killer Cells in Acute and Chronic Viral Hepatitis. *J Infect Dis.* 2014;209:1362-1373.
doi:10.1093/infdis/jit561.
19. Nakano T, Shapiro CN, Hadler SC, Casey JL, Mizokami M, Orito E et al. Characterization of hepatitis D virus genotype III among Yucpa Indians in Venezuela. *J Gen Virol.* 2001;82(Pt 9):2183-2189.
20. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012;32:228-236.
doi:10.1055/s-0032-1323628.
21. Degertekin H, Yalcin K, Yakut M, Yurdaydin C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int.* 2008;28:494-498.
doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01673.x.
22. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, Franchis R, Ronchi G, Colombo M. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1629-1638.
doi:10.1053/j.gastro.2009.01.052.
23. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ippolito, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, Valvano MR, Abate LM, Gioffreda D, Caviglia PG, Rizzetto M, Andriulliet A. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol.* 2010;53(5):834-840.
doi:10.1016/j.jhep.2010.06.008.
24. Butí M, Homs M, Rodríguez-Frias F, Funalleras G, Jordi R, Sauleda S, Taberner D, Schaper M, Esteban R. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat.* 2011;18:434-442.
doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x.
25. Braga WS, de Oliveira CM, de Araújo JR, Castilho Mda C, Rocha JM, Gimaeque JB, Silva ML, Vasconcelos HL, Ramasawmy R, Paraná R. Chronic HDV/HBV co-infection: Predictors of disease stage — a case series of HDV-3 patients. *J Hepatol.* 2014;61(3):1205-1211.
doi:10.1016/j.jhep.2014.05.041.
26. Calle-Serrano B, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis Delta in HIV-infected individuals. *Seminars in Liver Disease.* 2012;32(2):120-129.
doi:10.1055/s-0032-1316467.
27. Fernández-Montero JV, Vispo E, Barreiro P, Sierra-Enguita R, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1549-1553.
doi:10.1093/cid/ciu167.
28. Castellares C, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat.* 2008;15:165-172.
doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00903.x.
29. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, Kao JH, Chang SY., Chen MY, Hsieh SM, Chen PJ, Chang SC. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2007;44:988-995.
doi:10.1086/511867.
30. Calle-Serrano B, Großhennig A, Homs M et al. Development and Evaluation of a Baseline Event-Anticipation (BEA)-Score for Hepatitis Delta. *Journal of Viral Hepatitis* 2014; epub. (Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. Calle Serrano B, Großhennig A, Homs M, Heidrich B, Erhardt A, Deterding K, Jaroszewicz J, Bremer B, Koch A, Cornberg M, Manns MP, Buti M, Wedemeyer H. *J Viral Hepat.* 2014 Mar 27.
doi:10.1111/jvh.
31. Mederacke I, Yurdaydin C, Dalekos GN, Bremer B, Erhardt A, Cakaloglu Y et al. Anti-HDV immunoglobulin M testing in hepatitis delta revisited: correlations with disease activity and response to pegylated interferon- α 2a treatment. *Antivir Ther.* 2012;17:305-312.
doi:10.3851/imp1926.
32. Wranke A, Heidrich B, Ernst S, Calle Serrano B, Caruntu FA, Curescu MG et al; HIDIT-2 Study Group. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One.* 2014;9(7):e101002.
doi:10.1371/journal.pone.0101002.
33. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int.* 2010;30(3):430-437.
doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02140.x.
34. Romeo R, Foglieni B, Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati D. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PLoS One.* 2014;9(3):e92062.
doi:10.1371/journal.pone.0092062.
35. Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat.* 2009;16:883-894.
doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01144.x.
36. Heidrich B, C Serrano B, Idilman R, Kabaçam G, Bremer B, Raupach R et al. HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome HBeAg-positive hepatitis delta. *Liver Int.* 2012;32:1415-1425.
doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02831.x.
37. Shih HH, Jeng KS, Syu WJ, Huang YH, Su CW, Peng WL et al. Hepatitis B surface antigen levels and sequences of natural hepatitis B virus variants influence the assembly and secretion of hepatitis D virus. *J Virol.* 2008;82:2250-2264.
doi:10.1128/jvi.02155-07.
38. Guedj J, Rotman Y, Cotler SJ, Koh C, Schmid P, Albrecht J, Haynes-Williams V, Liang TJ, Hoofnagle JH, Heller T, Dahari H. Understanding early serum hepatitis D virus and hepatitis B surface antigen kinetics during pegylated interferon-alpha therapy via mathematical modeling. *Hepatology.* 2014;60:1902-1910.
doi:10.1002/hep.27357.
39. Wolters LM, van Nunen AB, Honkoop P, Vossen AC, Niesters HG, Zondervan PE et al. Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus. *J Viral Hepat.* 2000;7:428-434.
doi:10.1046/j.1365-2893.2000.00254.x.
40. Niro GA (a), Ciancio A, Tillman HL, Lagget M, Olivero A, Perri F et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:227-232.
doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02542.x.
41. Garripoli A, Di Marco V, Cozzolongo R et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis D: a pilot study. *Liver.* 1994;14:154-157.
doi:10.1111/j.1600-0676.1994.tb00065.
42. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, Mendoza Cd, Fernández-Montero JV, Labarga P, Barreiro P. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS.* 2014;28:2389-2394.
doi:10.1097/qad.0000000000000417.
43. Niro GA (b), Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat.* 2005;12:2-9.
doi:10.1111/j.1365-2893.2005.00601.x.
44. Lau DT (a), Kleiner DE, Park Y, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. *Gastroenterology.* 1999;117:1229-1233.
doi:10.1016/s0016-5085(99)70409-9.
45. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology.* 2006;44:728-735.
doi:10.1002/hep.21325.
46. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2006;44:713-720.
doi:10.1002/hep.21296.
47. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H et al. Pegylated interferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011;364:322-331.
doi:10.1056/nejmoa0912696.
48. Abbas Z, Memon MS, Mithani H, Jafri W, Hamid S. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience. *Antivir Ther.* 2014;19:463-468.
doi:10.3851/imp2728.
49. Heller T, Rotman Y, Koh C, Clark S, Haynes-Williams V, Chang R, McBurney R, Schmid P, Albrecht J, Kleiner DE, Ghany MG, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:93-104.
doi:10.1111/apt.12788.

50. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, Dalekos GN, Erhardt A, Tabak F, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Cornberg M, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H; HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60:87-97. doi:10.1002/hep.27102.
51. Wedemeyer H, C Yurdaydin, S Ernst et al. Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated-interferon-a-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study. 49th European Association for the Study of the Liver International Liver Congress (EASL 2014). London, April 9–13, 2014. Abstract O4. doi:10.1016/s0168-8278(14)60006-4.
52. Schieck A, Schulze A, Gähler C et al. Hepatitis B virus hepatotropism is mediated by specific receptor recognition in the liver and not restricted to susceptible hosts *Hepatology*. 2013;58:43-53. doi:10.1002/hep.26211.
53. Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: a review. *World J Gastroenterol*. 2013;5:666–675. doi:10.4254/wjh.v5.i12.666.
54. Chen PJ, Wu TC. One step closer to an experimental infection system for Hepatitis B Virus? The identification of sodium taurocholate cotransporting peptide as a viral receptor. *Cell Biosci*. 2013;3:2. doi:10.1186/2045-3701-3-2.
55. Kieran MW, Gordon LB, Kleinman ME. The role of the farnesyltransferase inhibitor lonafarnib in the treatment of Progeria. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2014;2(1):95-105. doi:10.1517/21678707.2014.87202.
56. Borthakur G, Kantarjian H, Daley G, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G. Pilot study of lonafarnib, a farnesyl transferase inhibitor, in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic or accelerated phase that is resistant or refractory to imatinib therapy. *Cancer*. 2006;106(2):346-352. doi:10.1002/cncr.21590.
57. Eiger BioPharmaceuticals. Eiger Bio Announces Interim Results of Lonafarnib in Combination with Ritonavir or Pegylated Interferon in Patients Infected with Hepatitis Delta Virus (HDV). Press release. April 27, 2015.
58. Yurdaydin C, Idilman R, Choong I, Kalkan C, Keskin O, Karakaya MF, Tuzun AE, Karatayli E, Bozdayi M, Cory D, Glenn JS. Optimizing the prenylation inhibitor lonafarnib using ritonavir boosting in patients with chronic delta hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2015;62:S252. Abstract O118. doi:10.1016/s0168-8278(15)30137-9.
59. Koh C, Canini L, Dahari H, Cooper S, Cory D, Winters MA, Choong I, Cotler SJ, Kleiner DE, Yurdaydin C, Heller T, Glenn JS. Dose-dependent decrease in hepatitis delta virus (HDV) RNA achieved with the oral prenylation inhibitor lonafarnib in a proof-of-concept, randomised, double-blinded, placebo-controlled study in patients with chronic HDV infection. *Journal of Clinical Virology*. 2015;69:247. doi:10.1016/j.jcv.2015.06.071.

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении.

2. В редакцию необходимо присылать электронную версию статьи на диске или по электронной почте gastro@mediasphera.ru.

3. Вначале указываются инициалы и фамилии авторов, затем ученая степень, звание и должность, название статьи, учреждения, из которого она вышла. Указание официального названия организации и ведомства, на базе которых выполнена работа, приводится на русском и английском языках.

4. Статью должны подписать все авторы. Обязательно нужно указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с почтовым индексом), электронный адрес и телефон. Если авторы статьи из разных организаций, то контактная информация (e-mail) должна быть о каждой организации. Плата за публикацию статей не взимается.

5. Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц (1800 знаков с пробелами на странице), число рисунков — не более 5–6. Текст статьи набирается в Microsoft Word, параметры страницы: лист формата А4 (210×297 мм), через два интервала, размер шрифта 12.

6. К статье необходимо приложить резюме размером от 100 до 200 слов, в начале которого полностью повторить фамилии авторов и название. Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материал и методы, результаты, заключение. В конце резюме нужно написать 3–5 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи (до 5 слов).

7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторений.

8. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции. Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

11. В статьях для характеристики собственного клинического материала следует использовать только международную классификацию СЕАР.

12. Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки — точно соответствовать содержанию граф. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать место таблицы и ее порядковый номер.

13. Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть безусловно необходимым.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер рисунка, фамилия автора и пометка «верх» и «низ». Графики

и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Для получения цветного изображения необходимо присылать также электронную версию иллюстраций.

14. Подписи к рисункам даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукописи каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка.

В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

15. В списке литературы каждый источник дается с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте, **по мере цитирования**, не в алфавитном порядке.

В списке должны быть обязательно приведены: по книгам — фамилия автора и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, название журнала, сборника, год, номер и страницы от — до. Для учета в базе SCOPUS всех авторов публикации, в списке литературы необходимо приводить фамилии **всех авторов статьи**.

В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы.

Упомянутые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, при этом необходимо указать их в списке литературы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

С 2015 г. в издательстве Медиа Сфера изменяются правила оформления пристатейных библиографических описаний. Изменения вызваны необходимостью гармонизировать отечественные публикационные стандарты с международными, чтобы повысить цитируемость российских авторов и востребованность их работ. Библиографическое описание пристатейных источников литературы — важнейшая часть метаданных научной статьи (наряду с названием, списком авторов, их местом работы и рефератом статьи), которые загружаются в различные международные базы данных. Одна из этих баз — DOI-CrossRef — хранит уникальные идентификаторы электронных версий научных публикаций. С 2015 г. каждой научной публикации, выходящей в издательстве Медиа Сфера, присваивается уникальный цифровой код DOI, который позволяет легко отыскать электронную версию статьи в Интернете. Согласно международной конвенции DOI-CrossRef, все авторы и издатели берут на себя взаимные обязательства каждую процитированную статью проверять на наличие DOI и приводить его в библиографическом описании (если он есть). Подавляющее число зарубежных статей, опубликованных за последние 20 лет, имеют DOI. Участие в системе DOI-CrossRef позволяет существенно повысить видимость и цитируемость научных публикаций.

Теперь библиографические описания должны оформляться в виде трехколоночной таблицы. В первом столбце — порядковый номер источника в порядке его упоминания в тексте статьи. Во втором столбце — библиографическое описание источников для публикации в печатной русскоязычной версии журнала, в третьем — библиографическое описание, предназначенное для выгрузки в международные индексы цитирования и размещения на англоязычной части сайта журнала (вместе с английским названием статьи и резюме). Ссылки на зарубежные источники выглядят в обоих случаях одинаково. Пример таблицы:

Литература	References
1 Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. <i>Проблемы эндокринологии</i> . 2013;59(4):3-10. doi:10.14341/probl20135943-10.	Belaia Z, Rozhinskaia L, Mel'nichenko G, Sitkin I, Dzeranova L, Marova E, Vaks V, Vorontsov A, Il'in A, Kolesnikova G, Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. <i>Problemy endokrinologii</i> . 2013;59(4):3-10. (In Russ.). doi:10.14341/probl20135943-10.
2 Matsumoto K, Nakamaru M, Obara H, Hayashi S, Harada H, Kitajima M, Shirasugi N, Nougа K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. <i>World Journal of Surgery</i> . 1999;23(3):248-251. doi:10.1007/pl00013189.	Matsumoto K, Nakamaru M, Obara H, Hayashi S, Harada H, Kitajima M, Shirasugi N, Nougа K. Surgical Strategy for Abdominal Aortic Aneurysm with Concurrent Symptomatic Malignancy. <i>World Journal of Surgery</i> . 1999;23(3):248-251. doi:10.1007/pl00013189.

Все ссылки на журнальные публикации должны содержать их DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 г., зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Правила подготовки библиографических описаний русскоязычных источников для выгрузки в международные индексы цитирования

Журнальные статьи

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Далее следует название русскоязычного журнала в транслитерации (транслитерация — передача русского слова буквами латинского алфавита) в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на страничке <http://ru.translit.net/?account=bsi>), далее следуют выходные данные — год, том, номер, страницы. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). В конце библиографического

описания помещают DOI статьи, если таковой имеется. Например:

Belaia Z, Rozhinskaia L, Mel'nichenko G, Sitkin I, Dzeranova L, Marova E, Vaks V, Vorontsov A, Il'in A, Kolesnikova G, Dedov I. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(4):3-10. (In Russ.). doi:10.14341/probl20135943-10.

Не следует ссылаться на журнальные статьи, публикации которых не содержат перевода названия на английский язык.

2. Все остальные источники приводятся на латинице с использованием транслитерации в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. В круглые скобки помещают язык публикации (In Russ.). Например: Gilyarevskii S.R. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. M.: Media Sfera; 2008. (In Russ.).

3. Ссылки на авторефераты диссертаций, материалы конференций, патенты и юридические документы можно приводить только в случае, если они имеются в открытом доступе в Интернете.

4. Примеры оформления разных вариантов библиографических описаний приводятся ниже.

Для удобства авторов и стилистического единообразия оформления библиографии как российских, так и зарубежных источников, должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). Этим стилем пользуются более половины зарубежных медицинских изданий. Ниже приведены примеры оформления разных вариантов библиографических описаний:

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Стандартная журнальная статья	Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Вакс В.В., Воронцов А.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Дедов И.И. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. <i>Проблемы эндокринологии</i> . 2013;59(4):3-10. doi:10.14341/probl20135943-10	Vega K. Heart Transplantation Is Associated with an Increased Risk for Pancreaticobiliary Disease. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 1996;124(11):980. doi:10.7326/0003-4819-124-11-199606010-00005.
Организация в качестве автора	Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. <i>Профилактическая медицина</i> . 2013;16(6):25-34.	JCS Joint Working Group. Guidelines for Treatment of Acute Heart Failure (JCS 2011). <i>Circ J</i> . 2013;77(8):2157-2201. doi:10.1253/circj.cj-66-0068.

Окончание на след. стр.

Вид источника	Русскоязычный	Зарубежный
Статья в номере с приложением	Самсонов С.Н., Петрова П.Г., Соколов В.Д., Стрекаловская А.А., Макаров Г.А., Иванов К.И. Гелиогеофизическая возмущенность и обострения сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2005;(14)(прил. Инсульт):18-22.	Crinò L, Cappuzzo F. Present and future treatment of advanced non-small cell lung cancer. <i>Seminars in Oncology</i> . 2002;29(3)(suppl 9):9-16. doi:10.1053/sonc.2002.34266.
Газетная статья	Мешковский А., Быков А. Оригинал или дженерик? <i>Российская газета. Спецвыпуск «Фармацевтика»</i> . 4 июля, 2011:5518(142).	Connolly C. A small win for proponents of drug importation. <i>Washington Post</i> . April 23, 2004:EO1.
Книга (авторы)	Гиляревский С.Р. <i>Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению</i> . М.: Медиа Сфера; 2008.	Ringsven MK, Bond D. <i>Gerontology and leadership skills for nurses</i> . 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.
Книга (под ред.)	На всю книгу: <i>Инфекции, передаваемые половым путем</i> . Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007. На часть в книге: <i>Инфекции, передаваемые половым путем</i> . Под ред. Аковбяна В.А., Прохоренкова В.И., Соколовского Е.В. М.: Издательство Медиа Сфера; 2007:11-33.	На всю книгу: Norman IJ, Redfern SJ, eds. <i>Mental health care for elderly people</i> . New York: Churchill Livingstone; 1996. На часть в книге: Lewinsohn P. Depression in adolescents. In: Gottlib IH, Hammen CL, eds. <i>Handbook of Depression</i> . New York, NY: Guilford Press; 2002:541-553.
Материалы конференции (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе. Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13—14, 2014; Саратов. Доступно по: http://medconfer.com/node/4128 . Ссылка активна на 12.12.2014.	Chu H, Rosenthal M. Search engines for the World Wide Web: a comparative study and evaluation methodology. Paper presented at: American Society for Information Science 1996 Annual Conference; October 19—24, 1996; Baltimore, MD. Available at: http://www.asis.org/annual-96/electronicproceedings/chu.html . Accessed February 26, 2004.
Диссертация (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Бузаев И.В. <i>Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца</i> : Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2006. Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf . Ссылка активна на 12.12.2014.	Fenster SD. <i>Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix</i> [dissertation]. Birmingham: University of Alabama; 2000.
Патент (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Патент РФ на изобретение №2193864/ 10.12.02. Бюл. №34. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Иванова О.Ю. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности. Доступно по: http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_432.shtml . Ссылка активна на 12.12.2014.	Rabiner RA, Hare BA, inventors; OmniSonics Medical Technologies Inc, assignee. Apparatus for removing plaque from blood vessels using ultrasonic energy. US patent 6,866,670. March 15, 2005.
Медиа и электронные материалы	Протокол исследования больных с нарушениями сна [архив]. Доступно по: http://sleepmed.ru/protissl.zip . Ссылка активна на 12.12.2014.	Hormone replacement therapy [audio]. National Public Radio. August 5, 2002. Available at: http://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=1147833 . Accessed March 4, 2004.
Журнальная статья в электронном формате	Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. <i>Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова</i> . 2011;111(9)(2):10-18. Доступно по: http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/782/12404/ . Ссылка активна на 12.12.2014.	Duchin JS. Can preparedness for biological terrorism save us from pertussis? <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> . 2004;158(2):106-107. Available at: http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/158/2/106 . Accessed June 1, 2004.
Юридические материалы (законопроекты, кодексы, постановления, приказы, федеральные стандарты, правила) (Допускается цитирование только при наличии в открытом доступе в Интернете)	Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Доступно по: http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g . Ссылка активна на 12.12.2014.	—

16. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

17. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, присылать нельзя.

18. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

19. Порядок рецензирования авторских материалов следующий:

Все статьи, поступающие для публикации в журнале, подвергаются рецензированию.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные эксперты могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора.

В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование, в том числе на статистическое и методологическое рецензирование.

Редакция журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2), van Rooyen S., Black N., Godlee F. J Clin Epidemiol 1999; 52: 625–629.

20. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов:

- Концепция и дизайн исследования
- Сбор и обработка материала
- Статистическая обработка данных
- Написание текста
- Редактирование

Пример:

Авт. И.И. Иванов, П.П. Петров, С.С. Сидоров

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.И., С.С.

Сбор и обработка материала — П.П.

Статистическая обработка — П.П.

Написание текста — С.С.

Редактирование — И.И.

21. Конфликт интересов

При представлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу.

Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в рукописи (в сноске на титульной странице).

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить.

Авторы должны представить заполненную анкету:

Каждый из авторов должен ответить на приведенные ниже вопросы, утвердительный ответ требует дополнительной информации.

Название рукописи (статьи) _____

Автор: _____

1. Получали ли Вы или Ваши близкие родственники деньги, подарки и иное вознаграждение от организации, учреждения или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация, включая гонорары за выступления, консультации, подарки, финансирование поездок, средства на исследования.

Да/Нет

2. Есть ли у Вас близкие родственники, работающие на организацию, учреждение или компанию, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

3. Есть ли у Вас близкие родственники, находящиеся на вышестоящей позиции, т.е. Руководитель/Директор организации, учреждения или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

4. Есть ли у Вас близкие родственники — держатели акций, имеющие инвестиции или иные финансовые интересы (за исключением паевых инвестиционных фондов) в организации, учреждении или компании, на которой финансово может отразиться Ваша публикация?

Да/Нет

5. Могут ли результаты этой публикации прямо или косвенно повлиять на Ваше вознаграждение?

Да/Нет

6. Есть ли другие потенциальные конфликты или существующие противоречия в интересах, которые необходимо знать редакции?

Да/Нет

22. Информированное согласие

Запрещается публиковать

— любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении письменных описаний и родословных), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители или опекуны) дал на это информированное письменное согласие. При получении согласия об этом следует сообщать в публикуемой статье.

23. Права человека и животных

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Статьи присылать по адресу: 127238 Москва, а/я 54, изд-во «Медиа Сфера», редакция журнала «Доказательная гастроэнтерология».

E-mail: gastro@mediasphera.ru

Редакция

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, **Лицензиар** автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** **неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступить на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, **Лицензиар** должен уведомить об этом **Лицензиата**.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

* Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно:

1. Архив патологии
2. Вестник оториноларингологии
3. Вестник офтальмологии
4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры
5. Доказательная гастроэнтерология
6. Доказательная кардиология
7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко
8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
9. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
10. Клиническая дерматология и венерология
11. Лабораторная служба
12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
13. Проблемы репродукции
14. Проблемы эндокринологии
15. Профилактическая медицина
16. Российская ринология
17. Российская стоматология
18. Российский вестник акушера-гинеколога
19. Стоматология
20. Судебно-медицинская экспертиза
21. Терапевтический архив
22. Флебология
23. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова
24. Эндоскопическая хирургия.