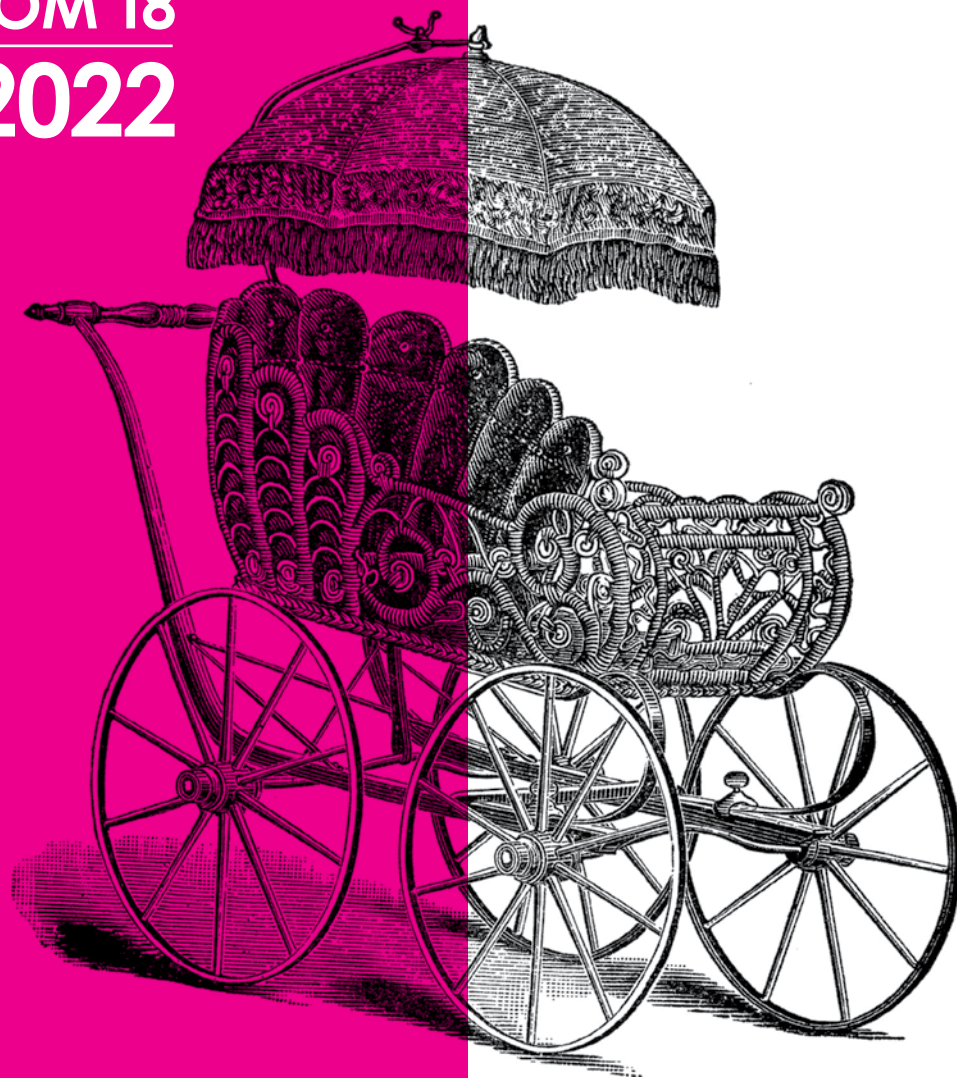


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

50

ТОМ 18
2022

ПЕДИАТРИЯ №2

Эффективность комбинации ингибитора протонной помпы и эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

8

Молекулярные, клеточные и механические механизмы развития клапанов сердца и их роль в формировании врожденной и приобретенной патологии

16

Мигрень: патогенез, диагностика, лечение и профилактика

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и урогенитальные инфекции)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14-й недели беременности¹



Входит в 40 стандартов оказания медицинской помощи Минздрава РФ³



Самый назначаемый препарат от ОРВИ для детей с первых дней жизни²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама

Для медицинских работников и фармацевтов



P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

1. Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года
Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14-й недели гестации,
ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений
2. ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

2. Премия Russian Pharma Awards 2019
3. <http://www.rosminzdrav.ru>
4. Заключение Минпромторга России
GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 50.
Педиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления «Педиатрия»
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Педиатрия»
В. ЛОПАТКИНА
(v.lopatkina@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 50.
Pediatrics

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor for Pediatrics
I.N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Pediatrics'
V. LOPATKINA
v.lopatkina@medforum-agency.ru

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, Г.Х. ВИКУЛОВ, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 17 500 экз. Выходит 5 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 17 500 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

Назван препарат от вирусных инфекций,
которому больше всего доверяют российские врачи 6

Лекции для врачей

М.Г. ИПАТОВА
Эзофагопротекция в лечении гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни у детей 8

В.М. ДЕЛЯГИН
Развитие и строение клапанного аппарата сердца
с позиции клинициста 16

В.М. ДЕЛЯГИН, Ж.М. МОСКОВЦЕВА, Н.С. АКСЕНОВА
Мигрень. Междисциплинарные аспекты 28

Медицинский форум

Острые респираторные вирусные инфекции у детей
в период пандемии COVID-19: обоснованные подходы
к терапии и профилактике 34

Contents

People. Events. Dates

The Drug for Viral Infections, Which Is Most Trusted by Russian
Doctors, Has Been Named

Clinical Lectures

M.G. IPATOVA
Esophagoprotection in the Treatment of Gastroesophageal Reflux
Disease in Children

V.M. DELYAGIN
Development and Structure of the Heart Valve Apparatus from
the Position of a Clinician

V.M. DELYAGIN, Zh.M. MOSKOVITSEVA, N.S. AKSYONOVA
Migraine. Interdisciplinary Aspects

Medical Forum

Acute Respiratory Viral Infections in Children During
the COVID-19 Pandemic: Sound Approaches to Therapy
and Prevention

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

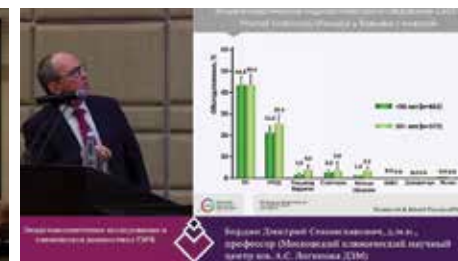


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Назван препарат от вирусных инфекций, которому больше всего доверяют российские врачи

По итогам премии Russian Pharma Awards в 2022 г. самым популярным препаратом от вирусных инфекций для детей и беременных среди практикующих врачей России стал ВИФЕРОН® (производитель – ООО «ФЕРОН»). За него проголосовало большинство экспертов-медиков в номинации «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций».

В голосовании приняли участие российские терапевты, семейные врачи, гинекологи, неонатологи и педиатры, члены сообщества «Доктор на работе». Основными аргументами для жюри стали доказанная эффективность препарата ВИФЕРОН®, успешная многолетняя клиническая практика его применения, а также высокая степень безопасности препарата, что особенно актуально для беременных и малышей с первых дней жизни.

«В этом году нашему препарату исполнилось 25 лет. Поэтому вдвойне приятно получить такую уникальную премию от медицинского сообщества. Доверие – это не годовая история, а многолетний труд наших специалистов и наш совместный с врачами опыт ежедневной помощи тем, кому нужна самая бережная защита, – детям и беременным. Данным категориям пациентов запрещено большинство лекарственных средств, а болеют они в силу особенностей иммунитета чаще и тяжелее остальных. Мы рады, что наш препарат по достоинству оценен профессиональным медицинским сообществом, премией, которая дается в ре-

зультате голосования практикующих врачей, ежедневно помогающих пациентам в борьбе с вирусными инфекциями», – так прокомментировала событие доктор биологических наук, профессор, научный руководитель ООО «ФЕРОН», заслуженный деятель науки РФ, дважды лауреат премии правительства России Валентина Васильевна МАЛИНОВСКАЯ.

Широкий спектр противовирусной активности препарата ВИФЕРОН® обуславливает его востребованность в лечении различных вирусных инфекций, а также способствует появлению новых направлений практического применения препарата. Так, в 2021–2022 гг. был проведен ряд исследований эффективности препарата при коронавирусной инфекции, в том числе у взрослых, детей и беременных. Результаты уже представлены медицинской общественности и активно применяются в терапии пациентов с указанной инфекцией. Препараты интерферона в виде свечей, геля и мази включены во временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению и профилактике COVID-19.

При производстве препарата ВИФЕРОН® компания опирается на международные стандарты GMP, а специалисты контролируют качество препарата более чем по 250 показателям. Поскольку продукция предназначена для самых маленьких пациентов, к ней применяются самые высокие требования.

Компания «ФЕРОН» уже много лет работает с самыми значимыми научно-исследовательскими институтами Российской Федерации в области лечения беременных и новорожденных, а также взрослых пациентов. Препарат востребован не только в России, но и за ее пределами: сегодня ВИФЕРОН® представлен в 11 странах мира.

По результатам исследований о применении препарата опубликовано множество статей в ведущих медицинских изданиях. Их цитируют в таких международных независимых научных библиотеках, как PubMed и Cochrane Library, а также на самом крупном российском электронном портале eLibrary.ru, где можно найти более трех тысяч источников, в которых упомянут ВИФЕРОН®. ❁

Источник: viferon.su



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Эзофагопротекция в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

М.Г. Ипатова

Адрес для переписки: Мария Георгиевна Ипатова, mariachka1@mail.ru

Для цитирования: Ипатова М.Г. Эзофагопротекция в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (50): 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-50-8-14

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространенных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей. Такие факторы, как нарушение режима, качества и объема питания, вредные привычки, избыточная масса тела, прием ряда лекарственных средств, могут способствовать развитию заболевания. Диагностика и лечение ГЭРБ остаются сложной задачей из-за неспецифичных симптомов у большинства детей. Лечение ГЭРБ в педиатрической практике включает модификацию образа жизни и назначение медикаментозной терапии.

У больных ГЭРБ эффективно назначение комбинации ингибитора протонной помпы с эзофагопротектором Альфазокс. Его действие реализуется благодаря способности обволакивать и защищать пищевод от повреждающего действия кислого и/или желчного рефлюкса, гидратации слизистой оболочки и прямому заживляющему действию, что обеспечивает более быстрое восстановление структуры эпителия пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, дети, факторы риска, лечение, эзофагопротектор, гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) – непроизвольный заброс содержимого желудка обратно в пищевод [1]. Большинство эпизодов ГЭР кратковременны и протекают бессимптомно. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – патологическое состояние, при котором желудочное и/или дуоденальное содержимое попадает в пищевод, а также органы респираторного тракта, ротовую полость, что вызывает неприятные симптомы и/или развитие осложнений [2].

По данным метаанализа (2020), обобщившего результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95%-ный доверительный интервал 12,47–15,56) [3]. В исследовании D. Artanti и соавт. (2019) распространенность симптомов ГЭРБ у подростков в возрасте от 12 до 18 лет варьировалась от 10,9 до 32,9% [4].

Патофизиология ГЭРБ носит многофакторный характер. К факторам, предрасполагающим к па-

тологическому рефлюксу у детей, относят нарушение режима, качества и объема питания, пороки развития пищевода, хирургические вмешательства в гастроэзофагеальной области, патологию центральной нервной системы, незрелость вегетативной нервной системы, прием некоторых лекарственных препаратов, а у подростков такие вредные привычки, как употребление газированных напитков, алкоголя и курение [5–8]. Существует множество механизмов защиты от рефлюкса: достаточная выработка слюны, клиренс пищевода, резистентность слизистой оболочки пищевода (преэпителиальные, эпителиальные и постэпителиальные факторы), анатомические антирефлюксные барьеры (нижний пищеводный сфинктер (НПС), острый угол Гисса между пищеводом и большой кривизной желудка, ножки и связочный аппарат диафрагмы), своевременная эвакуация желудочного содержимого [5, 6].



В свою очередь длительное расслабление НПС, нарушение моторики пищевода, повышенное внутрибрюшное давление, маневр Вальсальвы, положение Тренделенбурга, поднятие тяжестей, нарушение аккомодации и опорожнения желудка, прием ряда лекарственных средств, переизбыток, нерегулярное питание, частые перекусы и вредные привычки способствуют забросу содержимого желудка в пищевод [7, 8]. Многочисленные исследования показали, что триггерами симптомов ГЭРБ являются жирная, жареная, кислая, острая пища/продукты, апельсиновый и грейпфрутовый сок, помидоры и томатные консервы, шоколад, кофе, чай, газированные напитки и алкоголь [7–12]. Жирная пища увеличивает расслабление НПС и замедляет опорожнение желудка. Кислые и острые продукты могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода и желудка. Газированные напитки снижают давление и увеличивают длительность расслабления НПС. Алкоголь негативно влияет на слизистую оболочку пищевода, замедляет моторику и усиливает секрецию желудочного сока [9–13].

Частые перекусы, употребление закусок или безалкогольных напитков между завтраком, обедом и ужином вызывают дополнительную секрецию желудочного сока, способствуют образованию кислотных карманов и дополнительным преходящим релаксациям НПС с кислым рефлюксом, которые пропорциональны количеству глотаний. В исследовании E. Fiorentino медианная частота расслабления НПС после приема 200 мл газированного напитка у здоровых испытуемых была в десять раз выше по сравнению с исходным уровнем или после приема такого же количества воды. Повышенное воздействие кислоты на пищевод при употреблении газированных напитков может продолжаться от нескольких часов до суток [13].

Курение – фактор риска рефлюкса, возникающего как минимум один раз в неделю. Риск возрастает с увеличением количества выкуриваемых в день сигарет [9, 12]. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в зависимости от размеров и строения способна ухудшать антирефлюксную функцию НПС за счет нарушения клиренса пищевода, снижения тонической составляющей сфинктера и заброса больших объемов жидкого содержимого желудка в пищевод в период преходящего расслабления НПС [14].

При скользящих грыжах пищеводного отверстия диафрагмы наблюдается слабость диафрагмально-пищеводной связки, приводящая к смещению НПС вверх в средостение, в результате чего анатомическая антирефлюксная защита снижается [5].

Следует помнить, что дети с определенными сопутствующими заболеваниями имеют высокий риск развития тяжелой и хронической ГЭРБ (табл. 1). Симптомы ГЭРБ подразделяют на пищеводные и внепищеводные. К пищеводным проявлениям относятся срыгивания, отрыжка, изжога, боль за грудиной. Внепищеводные симптомы в основном представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы и зубов.

У детей наблюдается широкий спектр неспецифических симптомов, которые могут варьироваться в зависимости от возраста и интерпретироваться как симптомы ГЭРБ, однако достоверность этих клинических проявлений как следствие ГЭРБ не всегда однозначна [1, 2, 7, 15]. В таблице 2 представлены симптомы и заболевания, которые могут ассоциироваться с ГЭРБ у детей всех возрастных групп [16].

Таблица 1. Заболевания, ассоциируемые с высоким риском развития ГЭРБ

Заболевания	Способствующие факторы
Неврологические нарушения (гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, детский церебральный паралич и др.)	Снижение клиренса пищевода: <ul style="list-style-type: none"> положение лежа на спине; нарушение глотания; нарушение мышечного тонуса. Увеличение эпизодов рефлюкса: <ul style="list-style-type: none"> повышенный рвотный рефлекс; задержка опорожнения желудка; запор; аномалии скелета; побочные эффекты лекарств
Ожирение	Повышение внутрибрюшного давления
Атрезия пищевода	Нарушение иннервации из-за порока развития. Послеоперационные осложнения (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, повреждение <i>nervus vagus</i> и др.)
Хронические респираторные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> бронхолегочная дисплазия; муковисцидоз; идиопатический интерстициальный фиброз 	Повышение внутрибрюшного давления. Побочные эффекты лекарственных средств
Удаление легкого	Пневмонэктомия способствует развитию моторной дисфункции пищевода и желудка

Таблица 2. Симптомы и заболевания, которые могут ассоциироваться с ГЭРБ у младенцев и детей от 0 до 18 лет [16]

Симптомы	Осложнения/заболевания
Общие симптомы: <ul style="list-style-type: none"> дискомфорт/раздражительность¹; нарушение питания, задержка физического развития; отказ от еды; синдром Сандифера 	Эрозия эмали, анемия
Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта: <ul style="list-style-type: none"> рецидивирующие срыгивания с/без рвоты у старшего ребенка; изжога/боль за грудиной²; боль в эпигастрии²; кровотечение (кровавая рвота); дисфагия/одинофагия 	Эзофагит, стриктура пищевода, пищевод Барретта
Симптомы со стороны органов дыхания: <ul style="list-style-type: none"> свистящее дыхание; стридор; кашель; охриплость голоса 	Приступы апноэ, эпизоды одышки, астма, рецидивирующая аспирационная пневмония, рецидивирующий средний отит

¹ Если чрезмерная раздражительность и боль являются единичным проявлением, связь с ГЭРБ маловероятна.

² Типичные симптомы ГЭРБ у детей старшего возраста.



Следует отметить, что в клинической практике имеются определенные трудности в диагностике ГЭРБ у младенцев, поскольку заболевание может проявляться неспецифическими симптомами, характерными для других патологических состояний. Например, такие симптомы, как раздражительность, срыгивания, позывы на рвоту, плач во время кормления, отказ от еды, плохая прибавка массы тела, которые ассоциируются с ГЭРБ, могут быть проявлениями аллергии к белкам коровьего молока [17, 18].

«Красные флаги», такие как потеря массы тела, лихорадка, летаргия, судороги, приступы апноэ, одышки, рецидивирующие обильные рвоты, желудочно-кишечное кровотечение, увеличение живота в объеме, прогрессирование симптомов с возрастом, требуют углубленного обследования для исключения инфекционных, метаболических, эндокринных, хирургических заболеваний [16]. В таких ситуациях до постановки диагноза ГЭРБ необходимо собрать подробный анамнез и провести углубленное обследование ребенка (табл. 3) [16].

Для детей старшего возраста (особенно старше восьми лет) и подростков типичны такие диспепсические симптомы, как боль за грудиной, изжога, регургитация, отрыжка воздухом, кислым, горьким. Они схожи с теми, которые наблюдаются у взрослых при ГЭРБ.

Анамнез заболевания и физикальный осмотр необходимы для выявления клинических симптомов ГЭРБ и ее осложнений, а также для исключения других заболеваний, требующих дальнейшего обследования и лечения (табл. 4) [16].

Тщательный клинический анамнез и полное физическое обследование остаются краеугольным камнем диагноза. Когда диагноз неоднозначен или есть по-

дозрение на осложнения ГЭРБ, могут потребоваться инструментальные методы исследования (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), суточная рН-метрия, рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с барием) [16].

ЭГДС является единственным методом, позволяющим оценить состояние слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и выявить макроскопические признаки воспаления и повреждения, а также обнаружить осложнения ГЭРБ. Биопсия из пищевода в ходе фиброгастродуоденоскопии рекомендуется для диагностики пищевода Барретта, эозинофильного эзофагита и других причин эзофагита, кроме ГЭР [16].

Суточная рН-метрия пищевода считается высокочувствительным и специфичным методом выявления ГЭР. Данное исследование информативно для диагностики ГЭР, определения его тяжести, а также оценки эффективности кислотосупрессивной терапии [16].

Рентгенологическое исследование ЖКТ с барием позволяет оценить моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, исключить пороки развития, такие как ахалазия, стриктуры пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, хроническая дуоденальная непроходимость, дивертикулы и другие анатомические аномалии [16].

Терапия ГЭРБ требует комплексного подхода и включает в себя диетотерапию, постуральную, медикаментозную и немедикаментозную терапию, хирургическую коррекцию. Выбор метода лечения или комбинации методов проводится в зависимости от причин рефлюкса, его степени и спектра осложнений [16, 19].

Таблица 3. «Красные флаги», указывающие на другие заболевания, кроме ГЭРБ [19]

Симптомы и клинические проявления	Примечания
Общие симптомы: <ul style="list-style-type: none"> ■ потеря веса; ■ летаргия; ■ лихорадка; ■ чрезмерная раздражительность/боль. Дизурия	Могут быть проявлением различных заболеваний, включая генерализованные инфекции Может указывать на инфекцию мочевыводящих путей, особенно у младенцев
Начало срыгивания/рвоты > 6 месяцев и нарастание симптомов > 12–18 месяцев	Позднее начало, а также нарастание симптомов требуют исключения широкого спектра заболеваний (метаболических, неврологических, хирургических и др.)
Неврологические симптомы: <ul style="list-style-type: none"> ■ выбухание родничка/быстрое увеличение окружности головы; ■ судороги; ■ макро/микроцефалия 	Могут указывать на повышенное внутричерепное давление, менингит, опухоль головного мозга или гидроцефалию
Желудочно-кишечные симптомы; <ul style="list-style-type: none"> ■ персистирующие обильные рвоты; ■ ночная рвота; ■ рвота желчью; ■ кровотечение; ■ хроническая диарея; ■ ректальное кровотечение; ■ увеличение живота в объеме (растяжение передней брюшной стенки) 	Могут свидетельствовать о пилоростенозе (у младенцев в возрасте до двух месяцев) Может свидетельствовать о повышении внутричерепного давления Может быть симптомом кишечной непроходимости (например, болезнь Гиршпрунга, атрезия кишечника, заворот кишечника, инвагинация) Кровотечение возможно из пищевода, желудка, верхних отделов кишечника (ГЭРБ, пептическая язва, синдром Мэлори – Вейса, рефлюкс-эзофагит) Может свидетельствовать об энтеропатии Может свидетельствовать о бактериальном гастроэнтероколите, воспалительных заболеваниях кишечника, аллергическом проктоколите, а также острых хирургических состояниях Может указывать на непроходимость, нарушение моторики или пороки развития



Таблица 4. Дифференциальная диагностика ГЭРБ [19]

Желудочно-кишечная непроходимость <ul style="list-style-type: none"> Пилорический стеноз Мальротация с заворотом кишечника Инвагинация Болезнь Гиршпрунга Мембрана привратника желудка Инородное тело Ущемленная грыжа Синдром верхней брыжеечной артерии (SMA) 	Другие заболевания желудочно-кишечного тракта <ul style="list-style-type: none"> Ахалазия Гастропарез Гастроэнтерит Пептическая язва Эозинофильный эзофагит Пищевая аллергия/непереносимость Воспалительные заболевания кишечника Панкреатит Аппендицит
Неврологические заболевания <ul style="list-style-type: none"> Гидроцефалия Субдуральная гематома Внутричерепное кровоизлияние Внутричерепное давление 	Инфекционные заболевания <ul style="list-style-type: none"> Сепсис/менингит Инфекция мочевыводящих путей Инфекция верхних/нижних дыхательных путей Средний отит Гепатит
Метаболические/эндокринные заболевания <ul style="list-style-type: none"> Галактоземия Наследственная непереносимость фруктозы Нарушение цикла мочевины Аминацидопатии, органические ацидурии Нарушения бета-окисления жирных кислот Метаболический ацидоз Врожденная гиперплазия надпочечников/адреналовый криз 	Другие заболевания <ul style="list-style-type: none"> Жестокое обращение с детьми Самопроизвольная рвота Синдром циклической рвоты
Отравления <ul style="list-style-type: none"> Отравление свинцом Отравление другими токсинами 	Заболевания мочевыделительной системы <ul style="list-style-type: none"> Обструктивная уропатия Почечная недостаточность
Заболевания сердечно-сосудистой системы <ul style="list-style-type: none"> Сердечная недостаточность Сосудистое кольцо Вегетативная дисфункция 	

Для младенцев рекомендовано кормление под углом 45–60°, что препятствует регургитации и аэрофагии. В ночное время целесообразно приподнимать головной конец кровати на 10–15 см. При неэффективности постуральной терапии рекомендована диетическая коррекция с использованием смесей, обладающих антирефлюксными свойствами. При ГЭР, обусловленном аллергией на белки коровьего молока, рекомендован перевод ребенка на смесь на основе глубокого гидролизата или аминокислотную смесь. Если ребенок находится на грудном вскармливании, следует корректировать диету матери, избегать перекармливания и использовать загустители с грудным молоком.

Детям и подросткам с симптомами ГЭРБ рекомендовано изменение стиля жизни (табл. 5) [19].

В лечении ГЭРБ у детей применяют ингибиторы протонной помпы (ИПП), прокинетики, антациды или альгинаты.

ИПП назначают из расчета 0,5–1 мг/кг/сут не более 40 мг/сут продолжительностью 4–8 недель (эзомепразол – с одного года жизни, омепразол – с двух лет, рабепразол – с 12 лет жизни). Как правило, ИПП назначают один раз в день, в идеале за 30 минут до еды. Однако некоторым детям может потребоваться дозирование дважды в день для достижения оптимального подавления кислотности желудочного сока. При необходимости кислотосупрессивной терапии должна использоваться минимально эффективная доза [16, 20].

Антациды и альгинаты могут быть рассмотрены для кратковременного применения у детей старшего возраста для облегчения изжоги [16].

Прокинетики средства, такие как метоклопрамид (0,1–0,3 мг/кг/доза три-четыре раза в день), цизаприд (0,8–1 мг/кг/день), домперидон (0,3–0,6 мг/кг/доза три раза в день) и баклофен (0,5–1,5 мг/кг/доза три раза в день), способствуют опорожнению желудка и теоретически могут быть полезны для лечения ГЭРБ [16]. Однако в крупных когортных исследованиях не было обнаружено, что применение прокинетических средств помогает при лечении ГЭР [16, 21]. Эти средства не рекомендуются для применения у детей из-за значительных побочных эффектов (головкружение, сонливость, беспокойство, экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия, галакторея, удлинение интервала QT, желудочковые аритмии) [16, 22]. С 16 лет разрешен прием итоприда гидрохлорида. Итоприд характеризуется двойным механизмом действия – антагонизм к D2-допаминовым рецепторам и ингибирование ацетилхолинэстеразы. В результате действия итоприда увеличивается концентрация ацетилхолина, что приводит к усилению моторики желудка, повышению тонуса НПС, ускорению процесса опорожнения желудка и улучшению гастродуоденальной координации. Препарат минимально проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем не вызывает побочных эффектов, характерных для группы прокинетиков [14]. Согласно клиническим рекомендациям Россий-



ской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ГЭРБ, эзофагопротекторы относятся к новой фармакологической группе, единственным представителем которой является медицинское изделие Альфазокс. Он состоит из смеси низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного хондроитина сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Альфазокс характеризуется способностью фиксироваться на слизистой оболочке, благодаря чему реализует эффект механической защиты слизистой оболочки от повреждающего действия компонентов рефлюктата (соляной кислоты, пепсина и желчи). Гиалуроновая кислота, входящая в состав препарата, – естественный полимер, участвующий в различных физиологических процессах, включая репарацию, регенерацию и морфогенез [23]. В исследованиях отмечено также дозозависимое противовоспалительное действие данного соединения [23]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях *in vivo* показана способность гиалуроновой кислоты индуцировать экспрессию белков плотных контактов ZO-1, что приводит к восстановлению барьерной функции эпителия [23]. Второй компонент Альфазокса – хондроитина сульфат – естественный гликозаминогликан, обладающий иммуномодулирующими, противовоспалительными

и антиоксидантными свойствами [24, 25]. Являясь собственным компонентом защитного слоя слизи, хондроитина сульфат связывается с пепсином, ингибируя его [24–27]. Третий компонент Альфазокса, полоксамер 407, представляет собой гидрофильное неионное поверхностно активное вещество [25]. Адгезивные свойства полоксамера 407 обеспечивают фиксацию комплекса гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата на слизистой оболочке пищевода в течение длительного периода времени [28, 29].

В России проведено проспективное открытое многоцентровое пострегистрационное наблюдательное исследование влияния медицинского изделия Альфазокс на экстраэзофагеальные симптомы у пациентов с ГЭРБ. В исследование включались пациенты с верифицированным диагнозом ГЭРБ (эндоскопически и/или рН-метрически), наличием экстраэзофагеальных симптомов болезни (согласно результатам объективного обследования и консультаций специалистов), которым лечащий врач назначал курс терапии медицинским изделием Альфазокс в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Набор пациентов проводился 51 исследователем в 26 городах России [30]. Финальную выборку составили 546 пациентов в возрасте 6–85 лет (средний возраст – 42,4 ± 16,9 года). Эффективность

Таблица 5. Рекомендации больным ГЭРБ по изменению стиля жизни [20]

Рекомендации	Комментарии
1. Спать с приподнятым головным концом кровати не менее чем на 15 см	Уменьшает продолжительность закисления пищевода
2. Диетические ограничения: <ul style="list-style-type: none"> ■ снизить содержание жира (сливки, сливочное масло, жирная рыба, свинина, гусь, утка, баранина, торты); ■ уменьшить объем пищи; ■ избегать раздражающих продуктов (соки цитрусовых, томаты, кофе, чай, шоколад и др.); ■ исключить газированные напитки; ■ исключить алкоголь 	Жиры увеличивают расслабление НПС и замедляют опорожнение желудка Уменьшает объем желудочного содержимого и рефлюксы Оказывают раздражающий и повреждающий эффекты Снижают давление и увеличивают длительность расслабления НПС Оказывает негативное влияние на слизистую оболочку пищевода, замедляет моторику и усиливает секрецию желудочного сока
3. Снизить вес при ожирении	Анатомическое изменение эзофагогастральной зоны и диафрагмы, повышенное внутрибрюшное давление
4. Не есть перед сном, не лежать после еды	Уменьшает объем желудочного содержимого в горизонтальном положении и рефлюксы
5. Избегать тесной одежды, тугих поясов, глубоких наклонов, длительного пребывания в согнутом положении, поднятия руками тяжестей более 8–10 кг на обе руки, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса	Повышают внутрибрюшное давление, усиливают рефлюкс
6. Избегать приема ряда лекарственных средств: седативных, снотворных, транквилизаторов, антагонистов кальция, теофиллина, холинолитиков	Снижают давление НПС и/или замедляют перистальтику
7. Прекратить курение	Уменьшает давление НПС, увеличивает количество рефлюксов
8. Исключить частые перекусы	Вызывают дополнительную секрецию желудочного сока, способствуют образованию кислотных карманов и дополнительным переходящим релаксациям нижнего пищеводного сфинктера с кислым рефлюксом



Альфазокса в комбинации с ИПП по сравнению с монотерапией ИПП неоднократно была продемонстрирована в рамках клинических исследований на популяциях пациентов с типичными формами ГЭРБ [31, 32]. Настоящее проспективное наблюдательное многоцентровое исследование показало, что добавление Альфазокса к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов. По завершении исследования была показана высокая удовлетворенность пациентов лечением, что выражалось в высоких баллах по шкале Лайкерта. Особенно важно, что впервые эффективность Альфазокса изучали у детей и подростков (от шести до 18 лет) с внепищеводными проявлениями ГЭРБ. Альфазокс продемонстрировал убедительное преимущество. Альфазокс назначается по одному пакету 10 мл четыре раза в сутки через 30–40 минут после еды и на ночь, после чего нельзя принимать пищу и жидкость в течение двух-трех часов. Курс – четыре недели. При выраженных симптомах рефрактерной ГЭРБ, существенно снижающей качество жизни пациентов, а также ее осложнениях рекомендовано прове-

дение хирургической коррекции – фундопликация по Ниссену.

◆◆◆

Гастроэзофагеальный рефлюкс чрезвычайно распространен в первые месяцы жизни и часто является физиологическим. Физиологический ГЭР не влияет на рост, не вызывает симптомов и обычно проходит самостоятельно к 12-месячному возрасту. ГЭРБ встречается гораздо реже. Детям с симптомами ГЭРБ рекомендуют модификацию образа жизни в сочетании с фармакотерапией. Продолжительность лечения варьируется от нескольких недель до нескольких месяцев. Альфазокс – единственный эзофагопротектор, который состоит из смеси низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и низкомолекулярного хондроитина сульфата, растворенных в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Альфазокс участвует в репарации, регенерации и морфогенезе, оказывает противовоспалительное действие, способствует восстановлению барьерной функции эпителия. Эффективность Альфазокса доказана у детей и подростков (от 6 до 18 лет) с внепищеводными проявлениями ГЭРБ. Антирефлюксная хирургия должна быть рассмотрена для пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ и опасными для жизни осложнениями, не поддающимися медикаментозному лечению. ✪
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Vandenplas Y., Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2002; 35 (2): 119–136.
2. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104 (5): 1278–1295.
3. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): systematic review with meta-analysis. Sci. Rep. 2020; 10 (1): 5814.
4. Artanti D., Hegar B., Kaswandani N., et al. The gastroesophageal reflux disease questionnaire in adolescents: what is the best cutoff score. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 2019; 22 (4): 341–349.
5. Mikami D.J., Murayama K.M. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Surg. Clin. North Am. 2015; 95 (3): 515–525.
6. Mittal R.K., Balaban D.H. The esophagogastric junction. N. Engl. J. Med. 1997; 336 (13): 924–932.
7. Kawahara H., Dent J., Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. Gastroenterology. 1997; 113 (2): 399–408.
8. Herregods T.V., Bredenoord A.J., Smout A.J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. Neurogastroenterol. Motil. 2015; 27 (9): 1202–1213.
9. Nilsson M., Johnsen R., Ye W., et al. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastroesophageal reflux. Gut. 2004; 53: 1730–1735.
10. Nocon M., Labenz J., Willich S. Lifestyle factors and symptoms of gastroesophageal reflux – a population based study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23: 169–174.
11. Pandeya N., Green A.C., Whiteman D.C. Prevalence and determinants of frequent gastroesophageal reflux symptoms in the Australian community. Dis. Esophagus. 2012; 25: 573–583.
12. Zheng Z., Nordenstedt H., Pedersen N.L., et al. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. Gastroenterology. 2007; 132: 87–95.
13. Fiorentino E. The consumption of snacks and soft drinks between meals may contribute to the development and to persistence of gastro-esophageal reflux disease. Med. Hypotheses. 2019; 125: 84–88.
14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (4): 70–97.
15. Boesch R.P., Daines C., Willging J.P., et al. Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. Eur. Respir. J. 2006; 28 (4): 847–861.



16. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66 (3): 516–555.
17. Iacono G., Carroccio A., Cavataio F., et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97 (3): 822–827.
18. Vandenplas Y., Gottrand F., Veereman-Wauters G., et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatr.* 2012; 101 (11): 1105–1109.
19. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Союз педиатров России. 2015.
20. Lightdale J.R., Gremse D.A. Section on gastroenterology, hepatology, and nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013; 131 (5): e1684–e1695.
21. Ciciora S.L., Woodley F.W. Optimizing the use of medications and other therapies in infant gastroesophageal reflux. *Paediatr. Drugs.* 2018; 20 (6): 523–537.
22. Ferreira C.T., Carvalho E.D., Sdepanian V.L., et al. Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2014; 90 (2): 105–118.
23. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann. Gastroenterol.* 2017; 30 (6): 585–591.
24. Gaffney J., Matou-Nasri S., Grau-Olivares M., Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan. *Mol. Biosyst.* 2010; 6 (3): 437–443.
25. Volpi N., Schiller J., Stern R., Soltés L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16 (14): 1718–1745.
26. Kim Y., Kessler S.P., Obery D.R., et al. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from *Citrobacter rodentium* infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo. *Matrix Biol.* 2017; 62: 28–39.
27. Lauder R.M. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement Ther. Med.* 2009; 17 (1): 56–62.
28. Du Souich P., García A.G., Vergés J., Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13 (8A): 1451–1463.
29. Devi D., Sandhya P., Hari B.N., et al. Poloxamer: A novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *J. Pharm. Sci. Res.* 2013; 5 (8): 159–165.
30. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Еремина Е.Ю. и др. Эффективность использования эзофагопротектора в рамках лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с экстраэзофагеальной симптоматикой: открытое наблюдательное многоцентровое исследование. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022; 32 (4): 38–49.
31. Матошина И.В., Ливзан М.А., Федорин М.М., Лаптева И.В. Эффективность комбинированной терапии больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021; 5 (6): 366–372.
32. Chmielecka-Rutkowska J., Tomasik B., Pietruszewska W. Rola doustnego preparatukwasu hialuronowego i siarczanu chondroityny w leczeniu pacjentówz refluksem krtaniowo-gardłowym. *Otolaryngol. Pol.* 2019; 73 (6): 38–49.

Esophagoprotection in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in Children

M.G. Ipatova

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow*

Contact person: Mariya G. Ignatova, mariachka1@mail.ru

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common diseases of the upper gastrointestinal tract in children. Factors such as violation of the regime, quality and volume of nutrition, bad habits, overweight, taking certain medications can contribute to the development of the disease. The diagnosis and management of GERD remains a challenge because of its nonspecific symptomatology from infancy through adolescence. Treatment of pediatric GERD begins with lifestyle modification and drug therapy.

In patients with GERD, the appointment of a combination of PPIs with the esophagoprotector Alfazox is effective. Its effect is realized due to the ability to envelop and protect the esophagus from the damaging effects of acidic and/or bile reflux, hydration of the mucous membrane and direct healing action, which provides a faster restoration of the structure of the esophageal epithelium.

Key words: *gastroesophageal reflux disease, GERD, children, risk factors, treatment esophageal protector, hyaluronic acid, chondroitin sulfate*

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Развитие и строение клапанного аппарата сердца с позиции клинициста

В.М. Деягин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Василий Михайлович Деягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Деягин В.М. Развитие и строение клапанного аппарата сердца с позиции клинициста. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (50): 16–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-50-16-26

Эмбриональное развитие сердца подвержено генетическим, биохимическим, механическим факторам и обуславливает дальнейшее развитие человека. Клапаны сердца имеют решающее значение в отношении направленного движения крови. Развитие клапанов сердца регулируется взаимодействием между различными типами сердечных клеток и зависит от характера кровотока. Многие ключевые генетические пути, участвующие в развитии клапанов, также связаны с заболеваниями клапанов. В статье обсуждаются молекулярные, клеточные и механические механизмы развития клапанов сердца и их роль в формировании врожденной и приобретенной патологии.

Ключевые слова: сердце, анатомия, патология, физиология, клиника

До недавнего времени состояние клапанного аппарата оценивали по результатам морфологических исследований, а функцию – опосредованно, по тонам и шумам сердца. Внедрение в практику неразрушающих методик визуализационного контроля, особенно 3D-технологий, решительно изменило ситуацию. По образному выражению, прежние методы оценки прижизненной структуры и функции клапанов сердца были так же субъективны, как если бы мы оценивали звучание рояля, выбрасывая его в окно. Коренной перелом произошел при использовании ультразвуковых методов исследования – сравнительно недорогих, мобильных, с возможностью повторять исследования в динамике с необходимой частотой без вреда для больного. Появилась возможность прижизненно оценить анатомию клапанов, их пространственно-временные соотношения с окружающими структурами.

Понимание развития клапанов позволяет представить механизм формирования многих патологических процессов и предложить новые варианты лечения. Сердце как орган формируется очень рано, едва ли не первым, в то время как другие структуры эмбриона еще выглядят как ткань,

не сформировавшаяся в органы, сердце начинает функционировать, проталкивая кровь по эмбриону. Предсердия и желудочки оказываются отделены атриовентрикулярными клапанами (двустворчатым – бicuspidальным – митральным (две створки левого атриовентрикулярного клапана напоминают католическую митру, головной убор высокопоставленного клира, состоящую из двух частей, со стороны лба и затылка, каждая из которых имеет завершение конической формы) и трехстворчатым – трикуспидальным). Полулунные клапаны располагаются в основании аорты и легочной артерии, обеспечивая разграничение желудочков и выносного тракта.

Клапаны обеспечивают строго направленный поток крови по сердцу. Сокращение желудочков в период систолы выбрасывает кровь через открытые полулунные клапаны в аорту и легочную артерию. В это время закрытые атриовентрикулярные клапаны блокируют переток крови в предсердия. Сужильные нити, отходящие от сосочковых мышц, не дают возможности створкам атриовентрикулярных клапанов прогибаться в предсердия, создавая недостаточность клапанов с регургитацией крови. Соответственно в период диастолы кровь через



атриовентрикулярные отверстия при открытых митральном и трикуспидальном клапанах поступает в желудочки. Закрытые полулунные клапаны не позволяют крови вернуться в желудочки из магистральных сосудов. Такой цикл за период средней длительности жизни совершается 3 млрд раз. Зрелые клапаны выдерживают обратное давление при закрытии, напряжение при течении жидкости, напряжение изгиба и осевое растяжение, не повреждая клетки крови и не провоцируя ее коагуляцию. При этом они сохраняют свою структуру. Ни один из искусственных материалов, используемых для замещения пораженных клапанов человека, не выдерживает такой нагрузки длительное время.

Нарушение анатомического или функционального развития клапанов – самая частая причина патологии сердца. Аномалии клапанов могут не проявляться у детей, подростков и молодых взрослых, но возникают на поздних этапах жизни. В развитых странах патология клапанов выявляется у 10% людей в возрасте старше 65 лет. Клапанные структуры визуализируются в области синоатриального перехода на ранних стадиях эмбрионального развития. При самой ранней визуализации видно пространство между зачатком венозного клапана и развивающейся межпредсердной перегородкой. Этот венозный клапан позднее регрессирует. Правый клапан общего венозного синуса у многих людей сохраняется постнатально. Вентральная часть персистирует в устье коронарного синуса и известна как тебизиев клапан. Дорзальная часть у 5% взрослых (у детей обнаруживается чаще) персистирует как евстахиев клапан в устье нижней полой вены. Если сохраняется большой объем первоначального клапана, он в виде сети Хиари делит полость правого предсердия.

На внешней поверхности сигмовидного сердца появляется предсердно-желудочковая борозда (будущая венечная борозда). Предсердие сообщается с желудочком предсердно-желудочковым (ушковым) каналом, на стенках которого возникают вентральное и дорсальное утолщения – предсердно-желудочковые эндокардиальные валики. Из них впоследствии развиваются двух- и трехстворчатые клапаны. В устье артериального ствола образуются четыре эндокардиальных валика (два боковых, передний и задний), которые после формирования перегородки превращаются в полулунные заслонки клапанов аорты и легочного ствола. На четвертой неделе эмбриогенеза от верхнезаднего отдела внутренней поверхности общего предсердия в сторону предсердно-желудочкового отверстия начинает расти первичная межпредсердная перегородка, разделяющая общее предсердие на правое и левое. Первоначально разделение не полное: в перегородке сохраняется большое первичное межпредсердное отверстие. Справа от первичной перегородки от верхнезадней стенки предсердия растет вторичная межпредсердная перегородка, которая срастается с первичной, полностью разделяя оба предсердия.

Краниальный отдел вторичной перегородки прорывается, образуя овальное отверстие. В начале восьмой недели эмбриогенеза на заднеинтерной стенке закладки желудочков образуется складка – будущая межжелудочковая перегородка, которая растет вперед и вверх. Одновременно в артериальном стволе появляются две складки, которые растут навстречу друг другу и вниз. Сливаясь, они образуют аортолегочную перегородку, отделяющую восходящую часть аорты от легочного ствола, и делят четыре эндокардиальных валика на полулунные створки: одну переднюю и две задние для легочного ствола, две передние и одну заднюю для аорты. Продолжаясь вниз, перегородка растет навстречу межжелудочковой перегородке, образуя ее перепончатую часть. В результате возникновения межжелудочковой, аорто-легочной и межпредсердной перегородок образуется четырехкамерное сердце. В процессе развития сердце из шейной области постепенно опускается в грудную полость и меняет положение в зависимости от возраста [1].

Внутренняя структура клапанов сложная. Поверхность клапана покрыта однослойным эндотелием. Под ним находятся три слоя внеклеточного матрикса: со стороны предсердий или магистральных сосудов фиброзный слой (с превалированием коллагена), внутренний слой спонгиозный (протеогликаны), со стороны предсердий или желудочков располагается преимущественно эластин. Внутри спонгиозного слоя вкраплены интерстициальные клетки. У детей в отличие от взрослых коллагеновый и эластиновый слои развиты слабо. У женщин доля эластина выше, чем у мужчин. Чем старше человек, тем более выражен грубый коллагеновый слой. У стариков он постепенно подвергается деструкции с возможной кальцинацией. Створки митрального клапана поддерживаются сухожильными нитями от провисания в предсердие. Эти слои функционируют содружественно, обеспечивая прочность и долговечность клапанов. Центральный губчатый слой (протеогликаны) обеспечивает сжимаемость створок, фиброзный (коллагеновый) слой – прочность, эластин – гибкость. Эндотелиальные клетки клапанов, постоянно контактируя с кровью, обеспечивают питание интерстициальных клеток. Интерстициальные клетки модулируют структуру клапана. У здорового человека в отсутствие воспаления интерстициальные клетки находятся в покое, их пролиферативная активность и экспрессия гена внеклеточного матрикса низкие. При врожденных аномалиях развития клапанов, дисплазии соединительной ткани интерстициальные клетки активируются. В зависимости от вида патологии возникают врожденная недостаточность, стеноз либо при дисплазии соединительной ткани – миксоматозная дегенерация створок.

Рассмотрим молекулярно-генетические механизмы формирования клапанов. Примитивное сердце человека первоначально выглядит как трубочка, образованная снаружи клетками миокарда, изну-



три – эндотелием (эндокардом в будущем). Между миокардом и эндотелиальными клетками желеобразный слой, богатый гиалуроновой кислотой. Сердечная трубочка формирует направленную вправо петлю, появляются примитивные предсердия и желудочки и сразу же начинают сокращаться. После образования петли в месте контакта предсердия и желудочка, а также в области выносного тракта начинается «вздутие» желеобразного слоя, в результате чего формируется своеобразный первичный примитивный клапан. Из субпопуляции эндотелиальных клеток эндокарда в первичный клапан внедряются клетки, подвергающиеся эндотелиально-мезенхимальному переходу и трансформации.

Образование эндокардиальных валиков-подушечек (примитивная эндокардиальная почка) определяется костным морфогенетическим белком (BMP) в миокарде выносного тракта и атриовентрикулярного соединения. BMP – целое семейство (не менее 20 соединений) факторов роста. BMP относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Сигнал от рецепторов BMP передают молекулы Smad 1, 5, 8 через серин/треонин киназы рецепторы субтипов I и II. Эксперименты с трансгенными и *knockout*-мышами, молекулярно-генетические исследования у пациентов с естественно возникшими мутациями BMP и соответствующими генами показали, что сигнальная роль BMP критически важна для развития сердца, нервной ткани, костей и хрящей. Эти наблюдения демонстрируют, что у нас нет узко специализированных молекул и определяющих их генов. Одна и та же молекула в разных условиях, присоединяясь к разным рецепторам, может оказывать прямо противоположное действие. Существуют три типа рецепторов I для связывания BMP-лиганда: тип IA и IB BMP рецепторов (BMPRI-A или ALK-3 и BMPRI-B или ALK-6) и тип IA активин рецептор (ActR-IA или ALK-2). Рецепторы II имеют три варианта. В разных тканях экспрессия рецепторов различна.

BMP в миокарде атриовентрикулярного перехода и выносного тракта желудочков вызывает экспрессию гиалурон-синтазы 2 (HAS2). Последняя образует гиалуроновую кислоту, формирующую своеобразное кардиальное желе, благодаря которому и становится возможным эндотелиально-мезенхимальная трансформация. В процессе такой трансформации эндотелиальная клетка теряет связь с эндотелием и превращается в мезенхимальную, что проявляется уменьшением на ней эндотелиальных маркеров и увеличением мезенхимальных. BMP2 в миокарде атриовентрикулярного перехода и эндокардиальный эндотелиальный BMP рецептор типа IA (BMPRI-A) задействованы в образовании клеток эндотелиальной подушки, экспрессирующих мезенхимальные маркеры Twist1, Msx1/2 и фактор транскрипции Snail. В области атриовентрикулярного канала и выносного тракта аналогично действует BMP4. В эксперименте на мышах с гипоморфной

аллелью BMP4 или при таргетированном выключении миокардиальной (*knockout*) BMP4 в области будущих клапанов их лепестки за счет уменьшения числа клеток существенно меньше в размерах, чем в норме. Кроме того, BMP индуцирует факторы транскрипции Tbx2 и Tbx3, которые подавляют экспрессию специфичных генов миокарда предсердий и желудочков в месте будущего формирования атриовентрикулярных клапанов. Эти данные демонстрируют важную роль миокарда в начальном формировании клапанов и инициации эндотелиально-мезенхимального перехода. Миокардиальный BMP2 усиливает экспрессию гиалуронана, Tbx2 и Tbx3, что стимулирует образование утолщения эндокарда и появление подушечки в области атриовентрикулярного канала. Передача сигналов BMP через эндокардиальный BMPRI-A и эндокардиальный Notch1, а также передача сигналов Wnt/ β -катенин, TGF- β и Hippo/YAP1 способствует эндомиокардиальному переходу и экспрессии мезенхимальных маркеров Twist, Msx1/2 и Snail. Дистальная пролиферация эндотелиальных и интерстициальных клеток клапана стимулирует рост примордиальных створок. Пролиферация клапанных эндотелиальных клеток индуцируется Wnt/ β -катенином и фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). Пролиферация интерстициальных клеток индуцируется BMP и FGF4, блокируется фактором роста эндотелия (EGF) и сигнальным путем Notch.

В формирование эндокардиальной подушки с эндомиокардиальным переходом вовлечены и другие члены семейства TGF- β наряду с сигнальными белками Wnt/ β -катенин, Hippo/YAP и Notch. Формирование эндокардиальной подушки требует диверсификации клапанных эндотелиальных клеток из предсердных, желудочковых и выносного тракта. Этот процесс проявляется в ограниченной экспрессии в эндотелиальных клетках рецептора TGF- β типа III, что необходимо для возникновения эндотелиально-мезенхимального перехода. TGF- β 2 является промотером экспрессии фактора транскрипции Slug, индуцирующего эндотелиально-мезенхимальный переход в атриовентрикулярном канале. Yes-ассоциированный белок 1 (YAP1), фосфорилированный через сигнальный путь Hippo, способствует эндотелиально-мезенхимальному переходу, опосредованному через TGF- β , взаимодействуя с комплексом Smad2/3/4 для активации экспрессии Snail, Twist1 и Slug. TGF- β 2 также способствует эндотелиально-мезенхимальному переходу через сигнальный путь Wnt/ β -катенин *in vitro*, а передача сигналов Wnt/ β -катенин необходима для пролиферации интерстициальных клеток *in vivo*. Notch-сигналинг вовлечен в формирование эндокардиальной подушки с эндотелиально-мезенхимальным переходом, действуя совместно с TGF- β и пересекаясь с передачей сигналов BMP. *In vitro* активация Notch1 сигналинг в иммортализованных эндотелиальных клетках способствует развитию эндотелиально-мезенхимального перехода,



индуцируя экспрессию Snail и подавляя экспрессию VE-кадгерина. Для эндотелиально-мезенхимального перехода необходима и Notch лиганда DELTA-like лиганда 4 (DLL-4). Примечательно, что эндотелиально-мезенхимальному переходу подвергается только субпопуляция клапанных эндотелиоцитов, но механизмы, управляющие этой избирательностью, не известны.

Вместе с тем исследования демонстрируют, что пути передачи сигналов TGF- β , BMP, Wnt/ β -catenin, Hippo/YAP и Notch координируют эндотелиально-мезенхимальный переход в эндокардиальной подушке.

Как уже упоминалось, большинство зрелых кардиальных интерстициальных VIC происходят из эндотелиальных клеток эндокардиальной подушки в процессе эндомиокардиального перехода. Другим важным эмбриональным источником клеток – предшественников клапанов, особенно для полулунных клапанов, служит нервный гребень, то есть клетки, отшнуровывающиеся из краевых отделов нервного желобка во время его замыкания в нервную трубку. Клетки нервного гребня мигрируют в организме и в зависимости от уровня замыкающейся нервной трубки, где они отшнуровались, развиваются в очень разнообразные структуры: спинальные и вегетативные ганглии нервной системы, шванновские клетки, вспомогательные клетки нервных окончаний, меланоциты кожи, хрящи лицевого черепа, часть мозговых оболочек, хром-аффинные клетки надпочечников, одонтобласты и др. В сердце из мезенхимальных клеток, происходящих из нервного гребня, формируются примордиальные клапаны, выносные тракты желудочков, перегородка между аортной и легочным стволом, артерии дуги аорты. Контроль распределения клонов с использованием специфичного для эндотелиальных клеток Tie2Cre по сравнению с Wnt1Cre нервного гребня показал, что, хотя клетки эндотелиального происхождения распределены равномерно по всем трем створкам аортального клапана, клетки, происходящие из нервного гребня, присутствуют преимущественно по линии прикрепления створок аортального клапана. В эксперименте аблация нервного гребня подтверждает аномальную миграцию клеток нервного гребня как механизм, связывающий пороки развития полулунных клапанов с дугой аорты и аномалиями черепно-лицевого скелета. Ингибирование миграции нервного гребня путем нарушения передачи сигналов Rho-киназы в клетках нервного гребня приводит к неправильному расположению примордиальных клапанов в выносном тракте желудочков, подушек тракта оттока, к аномалиям в формировании створок. Потеря BMP типа IA рецептора (BMPRIA) в клетках, происходящих из нервного гребня, приводит к дезорганизованному распределению этих клеток в перегородке, разделяющей выносные тракты желудочков, и в эндокардиальных подушечках. Этот фенотип сопровождается дефектом межпредсердной

перегородки, обратным артериальным кровотоком и аномальным развитием полулунных клапанов. Можно предположить, что клетки нервного гребня играют ключевую роль в росте эндокардиальной подушечки полулунных клапанов. Хотя клетки нервного гребня дифференцируются во множественные типы клеток в черепно-лицевой области, неясно, отличаются ли их конечные судьбы внутри створок клапана от интерстициальных клеток, возникающих из других источников. Однако понятно, что клетки нервного гребня в выносном тракте имеют решающее значение для разделения аортального и легочного корня, для итогового количества и морфогенеза створок полулунных клапанов. Небольшое количество клеток в атриовентрикулярных и полулунных клапанах не происходит из эндотелиальных клеток или клеток нервного гребня, что позволяет предположить некоторый вклад клеток миокарда, особенно для митрального клапана.

В экспериментальных исследованиях по отслеживанию клонов с использованием кардиомиоцит-специфического Tnnt2Cre продемонстрировано, что небольшое количество миокардиальных клеток Isl1+ переходит в полулунные клапаны. Нарушение этой популяции приводит к увеличению частоты двустворчатых полулунных клапанов, особенно в аортальном клапане. Эпикардиальные клетки идентифицированы как источник клеток – предшественников атриовентрикулярных клапанов. Последующий анализ клонов показал, что клетки эпикардиального происхождения преимущественно заселяют париетальные створки митрального и трикуспидального клапанов. Однако неизвестно, выполняют ли клапанные интерстициальные клетки эпикардиального происхождения специфические функции.

Эти исследования показывают, как множественные источники эмбриональных клеток способствуют сложности морфологии отдельных створок клапана, и могут объяснить, почему некоторые створки клапана чаще подвергаются аномальному развитию. В то же время, зная о происхождении структур сердца, в том числе клапанного аппарата, из совершенно разных клеточных линий, можно понять, почему при пороках сердца, дисплазии соединительной ткани, пролабировании клапанов, наличии двустворчатого полулунного клапана у пациентов часто и в самых разных вариантах по комбинации и выраженности регистрируются иные пороки развития, нарушения иммунитета, неврологические, когнитивные и психоэмоциональные особенности. После того как эндокардиальные подушечки за счет эндокардиально-мезенхимального перехода насыщаются мезенхимальными клетками, начинаются пролиферация клеток и синтез внеклеточного матрикса, в результате чего примордиальный клапан удлиняется и формируются створки [2]. Первоначально пролиферация клеток максимальна в дистальном регионе эндокардиальной подушечки, выступает промотером роста примордиального клапана, фор-



мируя в итоге лепестки клапана. Ключевую роль в пролиферации и созревании интерстициальных клеток клапана играют BMP и EGF. Сигнальный путь EGF через Smad1 ограничивает пролиферацию интерстициальных клеток клапанов. При гипоморфной мутации в рецепторе EGF число интерстициальных клеток увеличивается, створки удлиняются. Возникает несоответствие между атриоventрикулярным отверстием и площадью створок, их неспособность выдерживать давление с провисанием в полость левого предсердия (пролапс).

В росте примордиального клапана задействованы и факторы роста фибробластов (FGFs): избыточная экспрессия FGF4 в эмбриональном периоде ведет к усиленной пролиферации интерстициальных клеток. Существуют механизмы, регулирующие активность факторов роста. Так, DLL4-опосредованная передача сигналов Notch изначально необходима для эндокардиально-мезенхимального перехода, но прерывистая опосредованная активация Notch блокирует передачу сигналов BMP и негативно регулирует пролиферацию интерстициальных клеток. То есть BMP способен снижать активность FGFs и контролировать рост примордиального клапана.

Высокой пролиферативной активностью в примордиальных клапанах (эндокардиальных подушечках) обладают и эндотелиальные клетки, покрывающие интерстициальные. В процессе роста клапана пролиферацию эндотелиальных клеток стимулирует VEGF, действующий совместно с фактором ядерной транскрипции активированных цитоплазматических T-клеток 1 (NFATc1). Пролиферацию VEC усиливает и фактор Wnt9a. Его антагонистом является Frzb, синтезируемый как эндотелиальными, так и интерстициальными клетками клапана и подавляющий пролиферацию интерстициальных клеток. Для пролиферации эндотелиальных клеток клапана и соответственно его развития принципиально важны сигнальные пути Wnt/ β -катенин и VEGF.

Диверсификация интерстициальных клеток в примордиальном клапане инициирует компартиментализацию внеклеточного матрикса. *In vitro* обработанные BMP2 клапанные клетки-прогениторы экспрессируют Sox9, который запускает синтез агрекана, важнейшего компонента внеклеточного матрикса. Соответственно потеря в эмбриональном периоде Sox9 сопровождается нарушенной организацией матрикса. Значительно меньше известно о диверсификации субпопуляций интерстициальных клеток клапана в коллаген-обильный или эластин-обильный слой внеклеточного матрикса. Wnt-сигнальный путь замечен в коллаген-обильном фиброзном слое внеклеточного матрикса, Notch1 – в эластин-обильном слое матрикса со стороны предсердий и желудочков. Но *in vivo* специфический вклад субпопуляций интерстициальных клеток в компартиментализацию внеклеточного матрикса изучен недостаточно.

Популяции эндотелиальных клеток клапанов также начинают диверсифицироваться во время внутриутробного развития, обнаруживая различные профили экспрессии генов в локализованных субпопуляциях. В этом участвует Крюппель-подобный фактор транскрипции 2 (KLF2), входящий в общее семейство Sp/KLF, и другие факторы. KLF/Sp представляют собой семейство факторов транскрипции, которые содержат три карбоксиконцевых (С-концевых) цинковых пальца (проблема микроэлементного обеспечения беременной для нормального развития клапанного аппарата) и регулируют пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, развитие и гомеостаз. KLF кодируются не менее чем 16, а Sp – шестью генами. Факторы могут взаимодействовать между собой. Сложно представить, чем обусловлена экспрессия специфичного фактора для данной ткани, этапа развития, физиологического или патологического состояний. Одна из причин диверсификации клапанной субпопуляции эндотелиоцитов – варианты механической нагрузки [3]. В частности, на предсердной/желудочковой стороне клапанов начинает экспрессироваться чувствительный к сдвиговому напряжению KLF2. Соответственно во время удлинения створок в клапанной субпопуляции эндотелиоцитов на предсердной/желудочковой стороне ограничивается активация Notch1. Аналогичным образом потеря эндотелиально-специфического рецептора тирозинкиназы Tie1, которая активируется сдвиговым колебательным напряжением (турбулентный поток) и экспрессируется эндотелиоцитами на стороне фиброзной ткани, приводит к увеличению створок аортальных клапанов. В них повышается содержание гликозаминогликанов и снижается концентрация коллагена. Таким образом, в диверсификации клапанной субпопуляции эндотелиоцитов участвуют сигнальные пути, реагирующие на тип потока (ламинарный или турбулентный). Предполагают, что опосредованная диверсификация эндотелиоцитов влияет и на диверсификацию интерстициальных клеток. Предсердно/желудочковые KLF2-положительные эндотелиоциты секретируют Wnt9b для активации передачи сигналов Wnt/ β -катенин в соседних интерстициальных клетках VIC. Кроме того, потеря эндокардиального KLF2 или Wnt9b приводит к тому, что клапаны не удлиняются и не утончаются в направлении кровотока [4]. Уточнить роль механических гидродинамических сил в формировании клапанов *in vivo* на модели млекопитающих крайне сложно и чревато гибелью плодов. Более доступны птичьи эмбрионы. Результаты экспериментов, пусть с оговорками, экстраполируются на человека. Механические манипуляции на развивающемся сердце цыпленка приводят к различным anomalies клапанов, включая утолщение створок. Перевязка правой боковой желточной вены у куриного эмбриона изменяет внутрисердечный кровоток. В итоге развиваются anomalies полулунных клапанов, в том числе двустворчатый аортальный



клапан и четырехстворчатый клапан легочной артерии. Аналогичным образом увеличение гемодинамической нагрузки на закладки клапанов в области выносящего тракта за счет пережатия проксимальной части аорты способствует увеличению числа клеток и усилению эндотелиально-мезенхимального перехода.

Для демонстрации влияния давления и напряжения сдвига на развитие клапана проводилось компьютерное моделирование. В частности, наибольшее касательное напряжение стенки находится в области формирования клапана в атриовентрикулярном канале. Одновременно с увеличением гидравлических сил, действующих на клапан, меняется и состав внеклеточного матрикса. Эти находки демонстрируют, как напряжение сдвига и кровотока способны влиять на развитие клапана сердца.

Механочувствительный белок, участвующий в развитии клапанов, у рыб, мышей и человека один и тот же – KLF2. Но значение имеют и вязкость крови, и участие других факторов. Полное выключение *Gata1* и *Gata2* приводит к уменьшению вязкости крови и появлению ретроградного кровотока. Такой тип кровотока соответствует сниженной экспрессии KLF2A и сниженной экспрессии его целевого *Notch1b* в клетках атриовентрикулярного канала с нарушением развития клапанов. Показано, что KLF2A и *Notch1b* экспрессируются в клетках просвета клапана предсердия со стороны потока. Удаленные от потока клетки желудочка экспрессируют Wnt/ β -катенин сигнальный путь. Кроме того, экспрессия KLF2A регулируется механочувствительными ионными каналами, экспрессируемыми в эндокарде, включая *Trpv4* и его партнера *Trpp2* (*Pkd2*). Потеря либо *Trpv4*, либо *Trpp2* приводит к сниженной экспрессии KLF2A и соответственно аномальному развитию клапана. Однако регуляция не ограничивается указанными факторами. Фенотипические различия между KLF2A, *Trpv4*- и *Trpp2*-дефицитными клапанами предполагают, что в развитии клапанов участвуют и другие механочувствительные пути. Более того, KLF2A и *Notch1b* отрицательно регулируются белковым комплексом кавернозной трансформации головного мозга *Krit1* (*Csm1*) и его партнером по механочувствительному связыванию *Heg1*. Потеря *Krit1* приводит к повышенной экспрессии KLF2A и *Notch1b* в клетках атриовентрикулярного канала, не выступающих в просвет, и препятствует образованию клапанов. Таким образом, развитие регулирует не только KLF2, но и то, что его локализация диктуется механочувствительными механизмами.

Теперь становится понятным, почему в случаях врожденных пороков сердца с нарушенной гемодинамикой изменяется и структура клапанов, почему в случаях дефектов перегородок и сброса крови в противоположном от отверстия участке, куда направлен патологический поток крови, формируется богатое коллагеном утолщение эндокарда («эндокардиальная мозоль») как локальный (вторичный)

фиброэластоз миокарда. Возможность манипулировать потоком жидкости в развивающихся сердечных клапанах внутриутробно – серьезная проблема. Понимание того, как специализируются субпопуляции интерстициальных и эндокардиальных клеток клапанов, как эти субпопуляции вносят вклад в компартиментализацию внеклеточного матрикса во время развития, может дать ценную информацию об изменениях в структуре и функции клапана при заболеваниях.

Следовательно, нарушение механочувствительных генов может быть использовано для изучения биомеханически регулируемых молекулярных путей развития клапанов и других структур человеческого тела. В перспективе это выход на профилактические манипуляции, корректирующее и реабилитационное лечение. Действительно, этот прием использовался для идентификации многих механочувствительных белков, которые участвуют в диверсификации эндокардиальных клеток клапанов, включая KLF2, *Notch1* и *Tie2*. Тем не менее необходимы дополнительные исследования для выявления новых механочувствительных белков клапанов.

Один из способов выявления потенциальных биомеханически регулируемых механизмов заключается в изучении развития других типов сосудистых клапанов: лимфатических, венозных и лимфенозных. Все эти клапаны формируются из локализованного разрастания эндотелиальных клеток, подверженных току жидкости, и ряд генов, чувствительных к сдвиговому напряжению, экспрессирующихся во время образования просветного клапана сосуда, экспрессируются и в развивающемся клапане сердца. К ним относятся гены, кодирующие белок щелевого контакта коннексин 43 (*Cx43* или *Gja1*), который экспрессируется на желудочковой/предсердной стороне клапанов, подверженных направленному (ламинарному) току крови, а также коннексин 37 (*Cx37* или *Gja4*), *Gata2*, *Foxc2* и *Prox1*, которые выражены на фиброзной стороне створки, подверженной турбулентному (колебательному) потоку.

В процессе развития за счет пролиферации клеток и формирования внеклеточного матрикса первичная эндокардиальная подушечка, примордиальный клапан, формирует трехслойные створки. В этом принимают участие как клетки, так и механические нагрузки, возникающие при движении крови. Хотя гены, ответственные за формирование эластина, и незрелый эластин присутствуют уже на самых ранних этапах развития клапана, зрелый эластин обнаруживается только после рождения. В этом периоде экспрессия эластина индуцируется на предсердной/желудочковой стороне атриовентрикулярных и полулунных клапанов соответственно. Периостин-зависимое ремоделирование коллагеновых волокон активно в компартменте фиброзного внеклеточного матрикса. В качестве принципиально важных энзимов, ремоделирующих внеклеточный матрикс, известны матриксные



металлопротеиназы, дезинтегрин и металлопротеиназы с тромбоспондиновыми мотивом семейства (ADAMTS) цинк-металлопротеиназ. В частности, в эмбриональном периоде у мышей, гаплонедостаточных по ADAMT59, нет аномалий полулунных клапанов. Но в постнатальном развитии в створках атриовентрикулярных и полулунных клапанов накапливается версикан. Версикан – крупный протеогликан хондроитина сульфата внеклеточного матрикса, кодируемый геном VCAN. Версикан вовлечен в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, а также в патологию легких с исходом в фиброз, воспалительные заболевания толстой кишки, многие другие заболевания с воспалительным компонентом и онкологические заболевания. На примере пациентов с болезнью Барлова, оперированных по поводу критической митральной регургитации, доказано, что в створках клапана подавлена экспрессия гена ADAMTS5 (дезинтегрин-подобный и металлопротеазный домен с тромбоспондином типа 5). В результате при болезни Барлова, болезни молодых, во внеклеточном матриксе створок клапанов накапливается версикан, створки утолщаются, становятся бугристыми, удлиняются. Безусловно, это создает условия для их пролабирования. В противоположность этому при фиброэластическом дефиците, при котором пролапс развивается у лиц 50 лет и старше, нет снижения экспрессии гена ADAMTS5. Таким образом, при болезни Барлова и фиброэластическом дефиците фиксируются разнонаправленные варианты экспрессии гена, что может свидетельствовать о разных патофизиологических механизмах ремоделирования створок клапанов. В то же время при указанных состояниях доказано однонаправленное изменение активности TFG- β 2 и β 3. Сведения об изменении активности регуляторных факторов, цитокинов, участвующих в онкогенезе, воспалении, координирующих иммунные клетки и дифференциацию стволовых клеток, принципиально важны для понимания системности процесса при пролапсах клапанов сердца, дисплазии соединительной ткани.

Аналогичные процессы, с участием ряда других факторов, происходят и в полулунных клапанах сердца. У мышей с отключенным ADAMTS19 (knockout) быстро развивается регургитация и/или стеноз аортального клапана с дезорганизацией внеклеточного матрикса. То есть регуляция состояния внеклеточного матрикса – важнейшее условие постнатальных ремоделирования и гомеостаза клапана. Эти процессы определяют различные субпопуляции внеклеточного матрикса, интерстициальных, иммунных клеток и меланоцитов. Ремоделирование клапанов начинается на седьмой день постнатальной жизни, и субпопуляции этих клеток локализуются в разных частях клапана, отображая уникальные профили транскрипции. Одна из субпопуляций эндотелиальных клеток обнаруживается исключительно на фиброзной стороне створки клапана, подверженной турбулентному

(колебательному) кровотоку, и экспрессирует транскрипционный фактор Prox1, лимфатический маркер, на который влияет именно турбулентный (колебательный) поток.

На седьмой день после рождения коллаген-экспрессирующая субпопуляция интерстициальных клеток существует под Prox1-положительной субпопуляцией эндотелиоцитов, а гликозаминогликан-экспрессирующая субпопуляция интерстициальных клеток локализована в основном по краю створки, особенно много – в области прикрепления створки под Hapln1-положительной субпопуляцией эндотелиоцитов. Экспериментально показано, что расположение субпопуляций эндотелиальных клеток одинаково и на седьмой, и на 30-й дни после рождения. Но субпопуляция интерстициальных клеток созревает в течение месяца после рождения, что подтверждается активной экспрессией их генов во время активного ремоделирования на седьмой день и относительного покоя в зрелых клапанах на 30-й день постнатального развития. Чтобы лучше понять пластичность и специфические функции этих субпопуляций в развитии клапана и гомеостазе, необходимы исследования на моделях, приближенных к человеку. В дополнение к эндокардиальным и интерстициальным клеткам в постнатальных клапанах обнаруживаются клетки, экспрессирующие маркеры иммунной системы, играющие роль в созревании клапана и гомеостазе. Иммунные клетки составляют 8–10% всех клеток в постнатальных атриовентрикулярных и полулунных и состоят из Т-клеток, дендритных, тучных клеток и двух популяций макрофагов. Иммунные клетки могут влиять на созревание клапана и его гомеостаз. У мышей клапанные макрофаги возникают из гемопоэтических эндокардиальных клеток и обнаруживаются непосредственно под эндокардом. Существует тесная связь между линиями кардиальных, эндокардиальных и гемопоэтических клеток. Кроме того, субпопуляции макрофагов присутствуют в областях высокого биомеханического стресса, начиная уже через семь дней после рождения. Хотя роль иммунных клеток в развитии клапана мало изучена, достоверно известно, что макрофаги связаны с ремоделированием клапана. В частности, потеря макрофагов эндокардиального происхождения в развивающихся клапанах мышей приводит к дефектам ремоделирования клапана, включая гиперклеточность и повышенное содержание внеклеточного матрикса. Считается, что эти фенотипы связаны с фагоцитарной и антигенпрезентирующей ролью макрофагов, наблюдаемой у людей в створках клапанов, удаленных по поводу инфекционно-воспалительных поражений.

Экспериментально на биологических моделях показано, что формирование атриовентрикулярного канала начинается через 36 часов после оплодотворения. Формирование канала совпадает со снижением экспрессии BMP4, версикана и Tbx2b в миокарде этого региона и экспрессии



Notch1b в эндокарде, подобно начальным фазам формирования эндокардиальной подушки у млекопитающих. В верхней области будущего атриовентрикулярного канала отмечается асимметричная активность фосфо-Smad1/5/8, что позволяет предположить значимую роль сигналов BMP в начальной стадии формирования атриовентрикулярного канала. Очень быстро канал выстилается кубовидным эндокардиальным эпителием. Сразу после формирования канала начинают образовываться эндотелиальные подушкообразные зачатки клапанов.

Развитие атриовентрикулярного клапана начинается, когда эндокардиальные клетки, выстилающие атриовентрикулярный канал, сливаются и начинают выступать в полость сердца. Это называется коллективной миграцией. Коллективная миграция, необходимая для слияния и выпячивания эндотелиальных клеток в просвет канала, управляется интегрин- $\alpha 5\beta 1$ - и талин-1-опосредованной передачей сигналов фокальной адгезии на основе интегрин. Неясно, каким образом клапанообразующие эндотелиальные клетки теряют межклеточный контакт, чтобы внедриться в глубину, формировать мезенхимальные клетки, совершая эндокардиально-мезенхимальный переход (трансформацию). Эндокардиально-мезенхимальный переход завершается только после полного формирования клапана.

Ингибирование активации Nfatc1 блокирует образование зачатков клапанов и приводит к снижению экспрессии маркеров эндокардиально-мезенхимального перехода, включая Twist1b. Инъекция активной формы Nfatc1 в эмбрионы экспериментальных живых моделей на стадии одной клетки приводит к усилению Twist1b, демонстрируя, как Nfatc1 напрямую регулирует экспрессию гена Twist1b. В раннем развитии эндокардиальных подушек участвует сигнальный путь Wnt: избыточная экспрессия активатора передачи сигналов Wnt/ β -катенина аденоматозного полипоза толстой кишки (Apc) приводит к гиперплазии эндокардиальных подушек, избыточная экспрессия ингибитора Wnt-dickkopf 1 (Dkk1) – к недостаточности эндокардиальной подушки. Кроме того, экспрессия активированного Notch1 у эмбрионов ассоциируется с увеличением клеточности клапана сердца, в то время как потеря сигнальных элементов Notch способствует снижению экспрессии гена Snai1. Более того, в эксперименте у зародышей, выращенных в среде, содержащей ингибиторы киназы EGFR, развивается атриовентрикулярная регургитация, что свидетельствует о дефекте атриовентрикулярных клапанов. Все эти результаты на примере биологических моделей подтверждают функции передачи сигналов Nfatc1, Wnt, Notch и EGF на ранних стадиях развития клапана.

В развитии заболеваний клапанов задействованы те же механизмы, что и в развитии клапана. Появляется все больше доказательств связи

врожденных аномалий или приобретенных заболеваний с реактивацией путей развития. Заболевание клапана принимает форму нарушения кровотока: обструкции или регургитации. Гистологически болезнь клапана характеризуется его аномальной структурой, особенно во внеклеточном матриксе. Возможно поражение всех клапанов сердца, но чаще поражаются наиболее нагруженные клапаны, испытывающие максимальные градиенты давления, – митральный и аортальный. Известно достаточно много врожденных аномалий и приобретенных поражений клапанов, но наиболее распространенными являются пролабирование клапана, миксоматозная болезнь митрального клапана, двустворчатый клапан аорты, аномалия Эбштейна (смещение створки трикуспидального клапана).

Миксоматозная дегенерация, нередко сопровождающая пролапс (или являющаяся условием одного из вариантов пролапса) клапана, может быть результатом генетических мутаций, aberrантных механических сил из-за структурных дефектов, реактивации путей развития или комбинации этих факторов. Наследственный миксоматоз клапанов характеризуется накоплением протеогликанов, разрывом коллагеновых и эластиновых волокон. Клапан утолщается, в конечном итоге возникает митральная регургитация. В семьях с высокой частотой пролапса митрального и/или аортального клапана обнаружены нарушения первичных ресничек. Реснички представляют собой структуры, содержащие микротрубочки (аксонемы), которые выступают из клетки. Различают два основных типа ресничек – подвижные и неподвижные. Подвижные реснички (> 100 на клетку) в основном используются для перемещения жидкости или продвижения гамет. Неподвижные реснички (первичные реснички) являются одиночными (обычно по одной на клетку), отходят от центриолей/базального тельца и ранее считались рудиментарными эволюционными остатками без сохраняющейся функции. Однако традиционное убеждение поставлено под вполне обоснованное сомнение недавними генетическими открытиями, связавшими мутации в генах ресничек со спектром редких синдромальных заболеваний, известных как цилиопатии. Эти находки подтолкнули к согласованным усилиям по пониманию цилиогенеза и генетических состояний, возникающих из-за дефектов в структуре и/или функции ресничек. Первичные реснички являются важными структурами, функция которых заключается в передаче механических, электрических и химических сигналов в тканеспецифическом и зависящем от времени контексте. При этом они передают TGF- β , тромбоцитарный фактор роста, WNT, Hedgehog (сигнальный путь, обеспечивающий дифференциацию эмбриональных клеток). Эта информация из их микроокружения влияет на выживаемость, дифференцировку и тканевую организацию клеток.



Мыши с мутацией гена *DZIP1* ресничек демонстрируют фенотип, аналогичный фенотипу лиц с митральным пролапсом. Миксоматозная дегенерация также может быть результатом других генетических причин, включая мутации в генах, кодирующих внеклеточный матрикс. С миксоматозной дегенерацией клапанов связаны мутации в филамине А (*FLNA*), действующие через активацию пути *RAS-MEK-ERK*, подавление *pSmad2/3* и продукцию внеклеточного матрикса. Более того, мыши с мутацией в гене фибриллина 1 (*Fbn1C1039G/+*), который имитирует синдром Марфана, уже при рождении проявляют утолщение створок митрального клапана с прогрессирующей миксоматозной дегенерацией, полностью аналогичной таковой у людей. Кроме того, у этих мышей на ранних стадиях заболевания наблюдается повышенная инфильтрация створок макрофагов. Потеря этих макрофагов защищает от прогрессирования заболевания. Моноциты присутствуют в створках клапанов уже при рождении, но увеличение количества моноцитов и экспансия макрофагов в клапанах связаны с миксоматозной дегенерацией. Эти данные свидетельствуют о том, что генетически обусловленные нарушения клапанного аппарата реализуются через иммунокомпетентные клетки воспаления. Соответственно появляется возможность обсуждать перспективные направления лечения. Активация *TGF-β* связана с поражением клапанов как при синдроме Марфана, так и при несиндромальных поражениях клапана. При миксоматозной дегенерации створок усилено ремоделирование матрикса. После абляции интерстициальных клеток в эксперименте *in vivo* на рыбах продемонстрирована индуцированная *TGF-β* регенерация клапана с пролиферацией клеток, их дифференцировкой и продукцией внеклеточного матрикса. Хотя эти регенерировавшие клапаны способны выполнять свои функции, по своему фенотипу они отличаются от неповрежденных и по своим характеристикам приближаются к миксоматозным. Возникает вопрос: является ли эта регенерация полноценной? В других исследованиях ассоциаций генов несиндромного пролапса митрального клапана проводились работы по комбинации моделей рыб, мышей и человека. Например, выключение гена *dchs1b*, гомолога гена полярности клеток дрозофилы, участвующего в образовании ресничек у рыбок, приводит к дефекту атриовентрикулярного канала. Введение информационной РНК человеческого типа неповрежденного *DCHS1* предотвращает аномалию атриовентрикулярного канала. Но введение информационной РНК *DCHS1* с миссенс-мутацией, выявленной в семье с несиндромальным пролапсом митрального клапана, формирование порока не предотвращает. Мыши, гетерозиготные по мутации *DCHS1*, демонстрируют утолщенные створки митрального клапана, в то время как человеческие эндокардиальные клетки, полученные из плюрипотентных стволовых клеток от людей с мутацией *DCHS1*, показывают пониженное ко-

личество укороченных ресничек по сравнению с ресничками, происходящими от лиц с неизменным *DCHS1*. Выключение у рыб тензина 1, белка адгезии, приводит к регургитации через атриовентрикулярное отверстие в результате резкого увеличения задних створок митрального клапана. Таким образом, механизмы поражения клапанов, включая активацию *TGF-β*, инфильтрацию макрофагами и ремоделирование внеклеточного матрикса, нарушение образования ресничек, одинаковы для рыб и человека и могут быть использованы в познании патогенеза пролабирования клапанов сердца.

Двустворчатый клапан аорты определяется как аномальный, состоящий из двух створок вместо нормальных трех [5]. Его частота – не менее чем у 1% всех живорожденных. С двустворчатым клапаном аорты связаны мутации в *Notch1*, *Gata5* и *Gata6*, эндотелиальной синтазе оксида азота (*eNOS*). Аномалии в первичных ресничках, особенно в интерстициальных клетках клапанов, всегда ассоциированы с двустворчатым клапаном аорты и другими врожденными аномалиями сердца. Условная абляция цилиогенного гена *IFT88* приводит к потере первичных ресничек, повышенному отложению белков внеклеточного матрикса, включая коллаген I и версикан, и высокой пенетрантности двустворчатого клапана аорты. Люди с двустворчатым клапаном аорты предрасположены к его кальцификации. Однако не ясно, связано ли развитие кальциноза с лежащими в основе генетическими мутациями или с искаженными биомеханическими силами, нарушениями кровотока, вызванными измененной геометрией клапана. Кальцификация клапана – прогрессирующее заболевание, которое заключается в минерализации створки клапана, что приводит к стенозу и/или недостаточности с высокой вероятностью необходимости хирургического вмешательства. По мере прогрессирования заболевания внутри популяции интерстициальных клеток на фиброзной стороне клапана формируются богатые кальцием узелки. Нарушается функция клапана, а в итоге и функция желудочка. Расслоенный кальцием внеклеточный матрикс дезорганизуется, в нем увеличивается концентрация коллагена и протеогликанов. Кальциноз связан с генами развития клапана, включая *Notch1*. Мыши с гетерозиготной мутацией *Notch1* имеют более высокий риск развития кальцификации аортального клапана. Но до сих пор не определено, есть ли связь между *Notch1* и заболеванием клапана с нарушением генетического пути, или причиной является неспособность клапана адекватно реагировать на изменения кровотока. Исследования с использованием эндотелиальных клеток клапана аорты человека продемонстрировали, что напряжение сдвига может регулировать передачу сигналов *Notch1*. Дополнительные исследования *in vitro* показали, что чувствительные к сдвигу микроРНК могут быть вовлечены в кальцификацию клапана. Выявлены семьи с ранним



прогрессирующим заболеванием клапанов сердца, вызванным гомозиготной мутацией в ADAMTS19. Кроме того, у knock-outных по ADAMTS19 мышей перед развитием регургитации и/или стеноза аортального клапана обнаружена повышенная экспрессия KLF2. Эти исследования подчеркивают связь между развитием патологии клапанов и механическими воздействиями.

Клапаны аппарата сердца – сложно построенная структура, рассчитанная на большие нагрузки в течение всей жизни человека. Сухожильные нити атриоventрикулярных клапанов способны выдерживать нагрузку в 10–20 кг/мм². В клапанном кольце, створках клапана, сухожильных нитях, сосочковых мышцах присутствуют соединительная ткань, кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, миоциты. Все сано- и патогенетические процессы, присущие указанным тканям (миксоматозная дегенерация, воспаление, вегетативная дисфункция, нарушения кровотока), разворачиваются и в клапанном аппарате. Выпадение или нарушение одного звена при дефиците саногенетических реакций вызывает расстройство функций клапана в целом. Наследственная патология соединительной ткани, воспаление мышцы, миопатии и миодистрофии сопровождаются высокой частотой пролабирования, демонстрируя, что миокардиоцит – вариант поперечнополосатой мышцы периферии. Дисплазия соединительной ткани – это не только патологические соотношение и структура коллагена и эластина, но и нарушения иннервации, цитокинового обмена и т.д. Комплексностью нарушений и определяются варианты пролабирования клапанов. С тяжестью процесса увеличивается глубина пролабирования, появляется пролабирование нескольких клапанов, позднесистолический пролапс сменяется пансистолическим, в катастрофических случаях – парашютирующим митральным клапаном (выбросом створок в предсердие с тотальной регургитацией).

Что заставляет реализоваться феномен пролабирования? Существуют генетические особенности, воспалительные, дистрофические изменения миокарда, створок клапанов. Но эти особенности – почва для реализации феномена. Ф. Энгельс в книге «Диалектика природы» утверждал, что все самые сложные реакции можно разложить на простейшие арифметические действия. И по нашим данным, и по результатам анализа литературы, при всей общности патологических реакций наибольшая частота пролабирования приходится на митральный клапан, на втором месте – аортальный, затем трикуспидальный. Редко пролабирует клапан легочной артерии. Ситуация кажется парадоксальной. Створки митрального и трикуспидального клапанов удерживаются мышцами и сухожильными нитями, полулунные заслонки клапана аорты характеризуются более мощными и лучше выраженными слоями, чем створки клапана легочного ствола. Было бы логично ожидать более частого пролабирования

пульмонального клапана по сравнению с аортальным. Не последнюю роль играет человеческий фактор – условия локации и ожидание исследователя. Легче всего визуализировать митральный клапан, почти так же доступен аортальный. Сложнее получить качественную запись трехстворчатого, еще труднее – легочного. В такой же последовательности уменьшается ожидание возможной патологии указанных структур. Но это объяснение при всей его правомочности не самое убедительное. Проплапс – это неспособность створок выдержать градиент давления. Мы сопоставили величины давления в сообщающихся камерах сердца и магистральных сосудах. Максимальный градиент давления направлен на митральный клапан, несколько меньший – на створки аортального. Умеренный перепад давления выдерживает трехстворчатый клапан. Очень небольшая гемодинамическая нагрузка падает на клапан легочной артерии. Нам кажется, что такое распределение градиентов давления объясняет различную вероятность формирования пролапсов клапанов сердца. Но это же и объясняет, почему первичное пролабирование клапанов крайне редко обнаруживается у детей младшего и раннего школьного возраста. В этих возрастных группах пролабирование типично только для манифестных форм генерализованной дисплазии соединительной ткани. Первичные пролапсы клапанов сердца дебютируют в подростковом и юношеском возрасте: требуется время, в течение которого истощаются резервы и дегенерирует соединительная ткань. Максимальная частота пролапса – в среднем возрасте. В старческом возрасте частота пролапса и его глубина могут уменьшаться за счет склерозирования тканей. Но у части людей он прогрессирует до выраженной митральной недостаточности. Исходя из нашего опыта и данных литературы, при первичном пролапсе митрального клапана амплитуда пролабирования передней створки больше, чем задней. Однако пролабирование задней створки встречается чаще. Эти факты мы постарались объяснить архитектурой створок. Передняя створка значительно больше по площади, отсюда и выше амплитуда «проваливания» передней створки. Задняя створка в отличие от передней построена не из одного, а из трех сросшихся между собой фестончиков – латерального, медиального и центрального (fischbein). Вероятно, такая неоднородность и создает своеобразное место наименьшего сопротивления. Далее створки митрального клапана подразделяется на секторы. Пролабировать может только часть створки, что объясняет необычные направления струи регургитации. Для выявления пролабирующего участка требуются длительные исследования в разных плоскостях. В практической работе у бессимптомных посетителей такие исследования проводятся не всегда. Проплапс любого клапана – это фактически его недостаточность. Поэтому отношение клинициста к факту пролабирования клапанов сердца определяется не заключением о пролапсе,



а характером пролабирования (в том числе в одном клапане или нескольких), сведениями об общем состоянии пациента, наличии генетической или приобретенной патологии, обмороков, аритмий, выраженности регургитации. Бессимптомный пролапс, не сопровождающийся клиническими проявлениями, не ограничивающий активность человека, с минимальным сбросом может рассматриваться как вариант нормы. Такого человека сложно назвать пациентом.



Возможные пути коррекции нарушений клапанного аппарата будут строиться на комплексных экспериментальных и клинических исследованиях. Организм человека – сложнейшая морфофункциональная структура с возможностью компенсации вероятных нарушений. Единственный фактор очень редко способен вывести эту систему из равновесия. Для нормального развития клапана и его гомеостаза так же, как и для его патологии, необходима координация нескольких молекулярных, биохимических и клеточных механизмов. Эти сложные регулирующие сети с несколькими входами и считываниями могут быть объяснены в ходе клинических и экспериментальных исследований на примере различных биологических

моделей. Несмотря на все успехи, ключевые механизмы развития клапана неизвестны, особенно на поздних фетальных и постнатальных этапах его развития. В частности, известны субпопуляции клеток в созревающем клапане, но не вполне понятно, как и когда они появляются, какую роль играют в обеспечении функции. Аналогично важной считается роль макрофагов в гомеостазе клапана, развитии болезни, но мало изучены подробности этой «важности». Обсуждается значение биомеханики в физиологическом развитии клапана и его патологии [6, 7]. Но сложно экспериментально подтвердить отдельные составляющие такого механизма. Исследования отдельных клеток могут дать информацию о роли субпопуляций в развитии клапана или реакции на механические нагрузки. Однако перенос экспериментальных данных на развитие клапанов сердца человека, развитие и возможное лечение миксоматозной дегенерации или кальцификации ограничены. Требуется дальнейшая идентификация важнейших генов и путей развития заболеваний. В частности, при доклинических поисках методов лечения миксоматозной дегенерации на примере мыши Fbn1C1039G, являющейся моделью синдрома Марфана, доказана роль циркулирующих макрофагов в прогрессировании миксоматозной дегенерации. ✪

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Donnel A., Yutzey K. Mechanisms of heart valve development and disease. *Development*. 2020; 147 (13): dev183020.
2. Puceat M. Embryological origin of the endocardium and derived valve progenitor cells: from developmental biology to stem cell-based valve repair. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1833 (4): 917–922.
3. Vorisek C., Weixler V., Dominguez M., et al. Mechanical strain triggers endothelial-to-mesenchymal transition of the endocardium in the immature heart. *Pediatr. Res*. 2022; 92: 721–728.
4. Combs M., Yutzey K. Heart valve development: regulatory networks in development and disease. *Circ. Res*. 2009; 105 (5): 408–421.
5. Tsang W., Freed B., Lang R. Three-dimensional anatomy of the aortic and mitral valves // eu-ireland-custom-media-prod.s3-eu-west-1.amazonaws.com.
6. Erolu E., Akalm F., Centiner N., Saylan B. Aortic elasticity and the influence of valve morphology in children with bicuspid aortic valve. *Cardiol. Young*. 2018; 28 (11): 1338–1344.
7. Fishbein G., Fishbein M. Mitral valve pathology. *Curr. Cardiol. Rep*. 2019; 21 (7): 61.

Development and Structure of the Heart Valve Apparatus from the Position of a Clinician

V.M. Delyagin, PhD, Prof.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

The embryonic development of the heart is subject to genetic, biochemical, mechanical factors and determines the further development of a person. The valves of the heart are critical for the directional movement of blood. The development of heart valves is regulated by interactions between different types of heart cells and depends on the nature of the blood flow. Many of the key genetic pathways involved in valve development are also involved in valve disease. The article discusses the molecular, cellular and mechanical mechanisms of heart valve development and their role in the formation of congenital and acquired pathologies.

Key words: heart, anatomy, pathology, physiology, clinic



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр детской
гематологии,
онкологии
и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева

² Городская детская
поликлиника № 150,
Москва

Мигрень.

Междисциплинарные аспекты

В.М. Делягин, д.м.н., проф.¹, Ж.М. Московцева, к.м.н.^{1,2}, Н.С. Аксенова^{1,2}

Адрес для переписки: Василий Михайлович Делягин, delyagin-doktor@yandex.ru

Для цитирования: Делягин В.М., Московцева Ж.М., Аксенова Н.С. Мигрень. Междисциплинарные аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (50): 28–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-50-28-33

Мигрень – комплекс распространенных неврологических расстройств, чаще поражает женщин, имеет явную генетическую основу, нередко сочетается с дисплазией соединительной ткани и другими генетическими заболеваниями, в большинстве своем регистрируется у городских жителей. Диагноз основывается на клинических критериях, сформулированных в Международной классификации головной боли 3-го пересмотра. Общими признаками мигрени являются повторяющиеся приступы головной боли от умеренной до сильной, продолжительностью 4–72 часа, односторонней, пульсирующей, усиливающейся при физической нагрузке. Сопутствующие симптомы – тошнота, рвота, фото- и фонофобия. В ряде случаев мигрени предшествует аура, которая определяется как обратимые фокальные неврологические симптомы, включающие зрительные или гемисенсорные расстройства. В патогенез мигрени вовлечена тригеминоvascularная система. Ноцицептивные сигналы от тригеминоvascularной системы передаются в центры мозга, отвечающие за восприятие боли. Лечение мигрени основано на идентификации молекул, участвующих в генезе ее приступа. Представлены основные методы лечения исходя из отечественных и зарубежных рекомендаций.

Ключевые слова: мигрень, дети, подростки, взрослые, генетика, клиника, лечение

Введение

Мигрень (G43 по Международной классификации головной боли 3-го пересмотра, МКГБ-3) – комплекс нейрососудистых состояний, характеризующихся повторными эпизодами головной боли, часто односторонней, нередко сочетающейся со зрительными или сенсорными расстройствами, определяемыми как аура и обычно предшествующими головной боли, хотя иногда возникающими после приступа цефалгии. Исходя из этого, мигрень классифицируют как мигрень с аурой (G43.1) и без ауры (G43.0).

Мигрень имеет явную генетическую предрасположенность и чаще регистрируется у женщин с дебютом в молодом возрасте. Особенностью

мигрени является сенсibilизация к боли ноцицептивных нейронов центральной нервной системы. В итоге малейшее внешнее раздражение способно вызвать сильную головную боль, вплоть до неврологических расстройств. Возникает хронизация процесса, вследствие чего резко снижается качество жизни [1]. Нередко мигрень ассоциируется с системными процессами и риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Проблемы своевременной диагностики и дифференциальной диагностики синдрома головной боли, лечения, профилактики осложнений мигрени приводят пациентов к неврологам, семейным врачам, терапевтам, специалистам по функциональной и визуальной диагностике.



Распространенность

По нашим данным, во время диспансерного обследования из 485 городских женщин в возрасте 20–39 лет о мигрени заявили 72 (14,85%). По итогам объективной диагностики, мигрень зарегистрирована у 24 (4,95%) женщин. По результатам обследования 350 женщин этого же возраста в сельской местности и небольших райцентрах, о мигрени сообщили 28 (8%) опрошенных. Согласно данным объективной диагностики, мигрень выявлена в семи (2%) случаях. В развитых странах мигрень зарегистрирована у 7% детей школьного возраста и 15% взрослого населения, из них 2/3 – женщины. Пик распространенности приходится на 35–40 лет, у 75% мигрень дебютирует в возрасте до 35 лет. С возрастом частота приступов, их интенсивность и общая распространенность мигрени снижаются. Начало мигрени в возрасте старше 50 лет заставляет исключать вторичную головную боль.

Диагностика

Диагностика строится на критериях МКГБ-3: мигрень без ауры, мигрень с аурой и хроническая мигрень [2] (таблица). Более развернутая классификация представлена в Международной классификации болезней 10-го пересмотра [3]. Аура при мигрени обычно описывается как мерцания или скотома, реже как гемисенсорные симптомы или нарушения речи. Обратимые очаговые неврологические симптомы развиваются постепенно в течение 5–60 минут. В ближайший час после начала ауры появляется головная боль. Но аура может возникнуть как в период боли, так и в период ее отсутствия.

Физиологическая основа ауры при мигрени – самораспространяющаяся волна деполяризации коры головного мозга, что нарушает ионные градиенты и приводит к церебральной гипоперфузии. Возникает головная боль. Гемодинамические нарушения отмечаются по результатам нейровизуализации только у пациентов с мигренью с аурой, но не регистрируются у пациентов без ауры. Волна деполяризации коры головного мозга временно открывает нейронный канал паннексин-1. В итоге освобождаются медиаторы воспаления: оксид азота и простаноиды. Внутричерепные сосуды по законам воспаления (*rubor, tumor, dolor, color, functia lesae*) расширяются, появляются отек и боль.

Обследование должно включать общий терапевтический и неврологические осмотры, хотя обычно аномальных результатов не бывает. На высоте приступа на ЭЭГ может регистрироваться эпилептиформная активность. Мигрень – клинический диагноз. Диагностические исследования проводятся только для исключения структурных, метаболических, воспалительных и других причин головной боли, которые имитируют или сосуществуют с мигренью. Выбор лабораторных и/или визуализирующих исследований определяется

Диагностические критерии мигрени

Тип мигрени	Диагностические критерии
Мигрень без ауры	<p>Не менее пяти атак, соответствующих следующим признакам:</p> <ol style="list-style-type: none"> головная боль продолжительностью 4–72 часа (нелеченая или unsuccessfully леченная); головная боль не менее чем с двумя признаками: <ul style="list-style-type: none"> односторонняя; пульсирующая; умеренная или выраженная; усиливающаяся при исключении обычной бытовой физической нагрузки; головная боль, сочетающаяся не менее чем с одним из следующих симптомов: <ul style="list-style-type: none"> тошнота и/или рвота; фотофобия и/или фонофобия; нет признаков по МКГБ-3, лучше объясняющих головную боль у данного пациента
Мигрень с аурой	<p>Не менее трех атак, отвечающих следующим трем критериям:</p> <ol style="list-style-type: none"> один или несколько из следующих полностью обратимых симптомов ауры: <ul style="list-style-type: none"> зрительный; сенсорный; речевой; моторный; стволовой; ретикулярный; не менее трех из следующих шести характеристик: <ul style="list-style-type: none"> как минимум один симптом ауры постепенно распространяется в течение периода ≥ 5 минут; два или более симптома ауры, возникающие последовательно; каждый симптом ауры продолжительностью 5–60 минут; минимум один односторонний симптом ауры; минимум один положительный симптом ауры; головная боль, сопровождающая ауру или следующая за аурой в течение 60 минут
Хроническая мигрень	<p>Головная боль (мигрень или головная боль напряжения) ≥ 15 дней в месяц в течение > 3 месяцев, соответствующая следующим критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> возникает у пациента, у которого было не менее пяти приступов, отвечающих критериям мигрени без ауры и/или критериям мигрени с аурой; ≥ 8 дней в месяц в течение > 3 месяцев имеются признаки мигрени без ауры или мигрени с аурой или пациент полагает, что мигрень изначально купируется триптанами или производными спорыньи; не лучше объясняется другим диагнозом МКГБ-3

клинической картиной в каждом конкретном случае. В частности, у пожилых людей с похожими симптомами (например, болезненностью кожи головы) измерение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка может быть целесообразным для исключения височного/гигантоклеточно-го артериита. Тестирование поля зрения следует проводить при наличии стойких зрительных симптомов. Разработка объективного количественного биологического измерения тяжести цефалгии способна улучшить диагностику мигрени и обеспечить точную оценку эффективности лечения.



Количественное сенсорное тестирование позволяет выявлять значительные различия в восприятии вибротактильной стимуляции у пациентов с мигренью по сравнению с контрольной группой, включая различие амплитуды стимула, оценку временного порядка и различие продолжительности [4]. Высокие концентрации пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), в периферической крови, нейротрансмиттера, вызывающего расширение сосудов, могут помочь в диагностике хронической мигрени, выступая в качестве биомаркера постоянной тригеминоваскулярной активации.

В исследовании у пациентов с мигренью уровень CGRP составил 74,90 пг/мл, значительно превысив аналогичный показатель у пациентов контрольной группы. Образцы крови в исследовании были получены между, но не в период приступов мигрени. Кроме того, у пациентов с хронической мигренью с аурой в анамнезе уровень CGRP был значительно выше, чем у пациентов с хронической мигренью, у которых никогда не было ауры [5].

Дифференциальный диагноз мигрени включает другую первичную головную боль, в основном типа головной боли напряжения, некоторую вторичную головную боль, особенно посттравматическую. Исключить немигренозную боль требуется:

- при первой или самой сильной головной боли в жизни пациента, особенно быстро начавшейся;
- изменении частоты, тяжести и/или клинических признаков приступа;
- новой прогрессирующей головной боли, которая сохраняется в течение нескольких дней;
- усилении или появлении головной боли при пробах Вальсальвы (натуживание, кашель, чихание);
- наличии сопутствующих неврологических признаков или симптомов (диплопия, потеря чувствительности, слабость, атаксия);
- начале головной боли в возрасте старше 55 лет;
- головной боли, развивающейся после черепно-мозговой или другой серьезной травмы;
- постоянной односторонней пульсирующей головной боли;
- головной боли, сопровождающейся ригидностью затылочных мышц и/или лихорадкой;
- типичном анамнезе или необычном характере, не отвечающем критериям мигрени;
- неадекватной реакции на оптимальную терапию.

Немигренозная головная боль может наблюдаться при внутричерепных аневризмах и геморрагиях, хронической пароксизмальной гемикрании, кластерной боли, вирусных и бактериальных менингитах и энцефалитах, синдроме Толоса – Хант (болезненная рецидивирующая офтальмоплегия: сильная периорбитальная головная боль, уменьшение и болезненность движений глаз; симптомы обычно поражают только один глаз), височном гигантоклеточном артериите и др. [6].

Генетика мигрени

В исследованиях обнаружено не менее 123 локусов, позволяющих оценить общие и различные генетические компоненты двух основных подтипов мигрени: мигрени с аурой и мигрени без ауры. Стратификация локусов риска выявила три варианта риска, которые, вероятно, специфичны для мигрени с аурой (в HMOX2, SACSNA1A и MPPED2), два, которые, по-видимому, специфичны для мигрени без ауры (близкие к SPINK2 и FECH), и девять, которые увеличивают предрасположенность к мигрени независимо от ее подтипа. Локусы риска включают гены, кодирующие мишени для ее лечения, а именно: пептид, родственного гену кальцитонина (CALCA/CALCB), и рецептор серотонина 1F (HTR1F). В целом с мигренью ассоциировались прежде всего геномные локусы, связанные с сосудами, тканями/клетками центральной нервной системы и висцеральной гладкой мускулатурой, что подтверждает приоритетность невроваскулярных механизмов в основе патофизиологии мигрени [7, 8].

Обращают на себя внимание гены, участвующие в транспорте ионов в синапсах и глутаматергической передаче. Изучение семейной мигрени с родословной ауры также выявило другие каузальные гены моногенных форм мигрени. Учитывая преобладание женщин, страдающих мигренью (3:1), можно предположить, что гормональные или X-связанные компоненты способствуют мигрени. Не подвергаются сомнению генетические варианты митохондриальной ДНК (митохондрии передаются потомству только матерью!). Эпигенетические варианты продемонстрировали связь между гормональными вариациями и изменениями метилирования ДНК и экспрессии генов. Таким образом, мигрень – полигенное заболевание, за исключением небольшого числа моногенных синдромов (например, семейная гемиплегическая мигрень).

Близнецовые и семейные исследования показали, что мигрень наследуется с вероятностью 49%. Мы наблюдали 17 семей, в которых матери страдали мигренью (четыре с аурой, 13 – без ауры). У двух из них имел место синдром Элерса – Данлоса, у двух – Марфана, у семи – синдром гипермобильности суставов. К 45 годам приступы мигрени постепенно прекратились у восьми женщин, к 55 годам – практически у всех. В трех случаях приступы возобновлялись как менее выраженные при позднем засыпании, эмоциональных стрессах. В этих семьях отслеживалось состояние здоровья у 15 детей. У семерых (все девочки) в препубертатном и пубертатном возрасте появились приступы мигрени без ауры. У всех 15 наблюдалась дисплазия соединительной ткани, в том числе у троих – синдром Элерса – Данлоса. У одного ребенка в 29-летнем возрасте на фоне синдрома Элерса – Данлоса, пролапса митрального клапана, аритмии диагностирован неспецифический язвенный колит.



Патогенез

Анатомо-физиологическим субстратом мигрени считается тригеминоваскулярная система. Внутри нее ноцицептивная передача приводит к появлению боли при мигрени [8, 9]. Возникновение мигрени зависит от активации и сенсibilизации тригеминоваскулярных нейронов первого порядка. Аfferентные волокна этих нейронов иннервируют мозговые оболочки и их сосуды, проецируют структуры в центральную нервную систему. Активация нейронов высвобождает vasoактивные пептиды и вызывает местные воспалительные реакции [10, 11]. Данный процесс в свою очередь сенсibilизирует и разряжает вторичные нейроны в стволе мозга, затем нейроны третьего порядка в таламусе до тех пор, пока ноцицептивные импульсы достигнут соматосенсорных и других регионов коры, вовлеченных в восприятие боли.

Механизмы, запускающие приступ мигрени, неясны. Одни данные свидетельствуют в пользу периферического происхождения на периваскулярном уровне тройничного нерва. Другие данные указывают на генезис в центральной нервной системе, связанной с дисфункцией нейронов в стволе мозга и промежуточном мозге. Мигрень может быть результатом нарушения обмена глюкозы в мозге. Возникает митохондриальная дисфункция головного мозга, снижаются уровень глюкозы в мозге и объем серого вещества в определенных областях головного мозга. Более того, периферическая инсулинорезистентность может распространяться на мозг, приводя к резистентности мозга к инсулину. Это состояние подавляет рецепторы инсулина в астроцитах и нейронах, вызывая снижение поглощения глюкозы и синтеза гликогена, главным образом при высокой метаболической потребности [12]. Неотъемлемой чертой мигрени является ее повторяемость. Пациенты часто описывают факторы (некоторые продукты, голодание, стресс, нарушения сна), которые они воспринимают как провоцирующие приступ мигрени. Но ретроспективные оценки крайне субъективны, предвзяты, ограничены ложной атрибуцией. *Post hoc, ergo propter hoc* (после этого – вследствие этого; лат.) – логическая ошибка, заставляющая воспринимать временную случайную последовательность событий как причинно-зависимую.

В эксперименте вызвать приступ мигрени провоцирующими факторами, на которые ссылались пациенты, удалось только у троих из 27. В клинических моделях мигрени выявлены сигнальные молекулы, вызывающие ее приступ. Эти молекулы – мощные сосудорасширяющие соединения, широко представленные в тригеминоваскулярной системе: пептид, родственной гену кальцитонина (CGRP), пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, 38 (PACAP-38), оксид азота. При введении оксида азота (индуцирован-

ный тринитроглицерином) мигрень разыгрывалась у 80% пациентов, при инфузии CGRP – у 57%, PACAP-38 – у 58% [13–15]. Происходит повышение концентрации внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), CGRP и PACAP-38 вызывают увеличение внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ5). Активация цАМФ и цГМФ опосредованно приводит к открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов. Модуляция ноцицептивной передачи по ионным (в основном калиевым) каналам может быть универсальным путем генеза приступа мигрени [16–18]. Действительно, после внутривенного введения левкромакалина, активатора калиевого АТФ-канала, у всех пациентов с мигренью развивается приступ болезни. Вероятно, что во время атаки мигрени на стенках внутричерепных артерий в гладкомышечных клетках открываются калиевые АТФ-каналы, что приводит к дилатации сосудов. Активируются периваскулярные аfferентные веточки тройничного нерва, генерирующие ноцицептивные импульсы. Последние передаются в подкорковые структуры и кору мозга, появляется восприятие боли. Повышение внеклеточной концентрации не только калия, но и других катионов активирует и сенсibilизирует периваскулярные первичные аfferентные нейроны тройничного нерва. Модуляторная активность ионных каналов описана и при других пароксизмальных болевых расстройствах, например при семейном эпизодическом болевом синдроме.

Клинические модели мигрени, созданные на основе молекул тригеминоваскулярной системы, открывают перспективы разработки специфической терапии мигрени. В частности, предлагается применение ингибиторов синтазы азота, антагонистов CGRP или его рецептора. В перспективе возможно использование препаратов, воздействующих на PACAP-38 или аденилатциклазу гипофиза. Для профилактики и лечения мигрени в эксперименте применяли моноклональные антитела к рецептору полипептида типа I (PAC1) и PACAP-38 [19–21].

Ведение пациентов с мигренью

В процесс ведения пациентов с мигренью могут вовлекаться многие специалисты: терапевт (врач общей практики), невролог, нейроофтальмолог, психолог, гинеколог (менструальная мигрень), специалисты функциональной диагностики, альтернативных методов лечения и др. Важно отрегулировать режимные и психологические проблемы. Но эффективность неинвазивных нейромодулирующих устройств, биоповеденческой терапии, иглокальвания, физиотерапии, хиропрактики, диеты убедительно не доказана. На наш взгляд, указанные методики применимы только как отвлекающие процедуры у невротизированных пациенток.



Следует избегать излишних обследований. Американское общество головной боли выпустило перечень из пяти часто выполняемых тестов или процедур, которые не всегда необходимы при лечении мигрени и головной боли, в рамках кампании Фонда Американского совета по внутренним болезням (АВМ) «Выбор с умом» [20–22]:

- 1) не проводить нейровизуализационные исследования у пациентов со стабильной головной болью, которая соответствует критериям мигрени;
- 2) не выполнять компьютерную томографию при головной боли, когда доступна магнитно-резонансная томография, за исключением случаев неотложной помощи;
- 3) не рекомендуется хирургическая деактивация триггерных точек мигрени вне клинических испытаний;
- 4) не назначать препараты, содержащие опиоиды или барбитураты, в качестве терапии первой линии при повторяющихся головных болях;
- 5) не рекомендуется длительное или частое использование безрецептурных обезболивающих препаратов при головной боли.

Лекарственная терапия – основа лечения мигрени. Как правило, препараты, используемые в клинической практике для облегчения или снятия боли, следует назначать в начале приступа мигрени, когда их эффективность значительно выше, чем при позднем приеме [3]. В качестве первой линии при нетяжелых приступах боли можно назначать анальгетики и/или некомбинированные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Предпочтительны ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак. Возможно использование прокинетики (домперидон). В купировании приступа эффективны агонисты серотониновых рецепторов типа 5НТ (триптаны) – препараты второй линии. Триптаны имеют преимущество у пациентов с тяжелыми приступами и выраженной дезадаптацией, а также при длительном течении мигрени, когда эффективность других препаратов снижается. Переход с одного перорального триптана на другой рекомендуется, если лечение трех приступов мигрени не увенчалось успехом. Если пероральный триптан снимает боль недостаточно, целесообразно использовать комбинацию перорального триптана и быстродействующего НПВП (например,

напроксена). Подкожные инъекции суматриптана – наиболее эффективный метод при неэффективности пероральных форм, рвоте, быстро нарастающей головной боли.

Следует помнить о риске передозировки лекарственных препаратов при частой и ежедневной головной боли.

Профилактическое лечение. Мигрень – рецидивирующее расстройство и может потребовать профилактического лечения. Цель – не лечение мигрени, а уменьшение частоты, продолжительности или тяжести ее приступов. Профилактическое лечение инициируется в ходе индивидуального лечения [21]. Такое лечение обычно рекомендуют пациентам, страдающим мигренью не менее двух дней в месяц при снижении качества жизни, несмотря на проводимую терапию. Широко используются гипотензивные препараты (бета-блокаторы, кандесартан), антидепрессанты (например, amitриптилин), противосудорожные (топирамат, вальпроат натрия) и блокаторы кальциевых каналов. В качестве профилактического лечения используют моноклональные антитела, нацеленные на CGRP или его рецептор, эффективность которых подтверждена в рандомизированных исследованиях. При хронической мигрени эффективны топирамат и онаботулоксин А (Ботокс). Клинический опыт свидетельствует о том, что ответ на профилактическое лечение можно оценить и/или заменить препарат через два-три месяца [23, 24].

Заключение

Мигрень – достаточно распространенное заболевание, требующее комплексного подхода и междисциплинарного взаимодействия. Несмотря на большие успехи в расшифровке патогенеза мигрени, разработку новых методов лечения, проблемы остаются. Необходимы дальнейшие молекулярно-генетические исследования, поиск таргетных препаратов. ◊

Источник финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования. Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов при публикации данной статьи.

Литература

1. Jasvinder Ch. Migraine headache // emedicine.medscape.com/article/1142556-overview.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38 (1): 1–211.
3. Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 1 (2): 28–42.
4. Nguyen R., Ford S., Calhoun A., et al. Neurosensory assessments of migraine. Brain Res. 2013; 1 (1498): 50–58.
5. Cernuda-Morollón E., Larrosa D., Ramón C., et al. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology. 2013; 81 (14).



6. Solomon G., Cadi R., Klapper J., et al. Standards of care for treating headache in primary care practice. National Headache Foundation. Cleve Clin. J. Med. 1997; 64 (7): 373–383.
7. Hautakangas H., Winsvold B., Ruotsalainen S., et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. Nat. Genet. 2022; 54: 152–160.
8. Polderman T., Benyamin B., de Leeuw C., et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. Nat. Genet. 2015; 47: 702–709.
9. Bron Ch., Sutherland H., Griffiths L. Exploring the hereditary nature of migraine. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2021; 17: 1183–1194.
10. Ashina M., Hansen J., Do T., et al. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting. Lancet Neurol. 2019; 18 (8): 795–804.
11. Edvinsson J., Viganò A., Alekseeva A., et al. The fifth cranial nerve in headaches. J. Headache Pain. 2020; 21 (1): 65.
12. Olesen J., Burstein R., Ashina M., Tfelt P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. Lancet Neurol. 2009; 8 (7): 679–690.
13. Moskowitz M. The neurobiology of vascular head pain. Ann. Neurol. 1984; 16 (2): 157–168.
14. Moro L., Rota E., Pirovano E., Rainero I. Migraine, brain glucose metabolism and the ‘neuroenergetic’ hypothesis: a scoping review. J. Pain. 2022; 23 (8): 1294–1317.
15. Lipton R., Pavlovic J., Haut S., et al. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. Headache. 2014; 54 (10): 1661–1669.
16. Hougaard A., Amin F., Hauge A., et al. Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. Neurology. 2013; 80 (5): 428–341.
17. Ashina M., Hansen J., Á Dunga B., Olesen J. Human models of migraine – short-term pain for long-term gain. Nat. Rev. Neurol. 2017; 13 (12): 713–724.
18. Thomsen L., Kruuse C., Iversen H., Olesen J. A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks. Eur. J. Neurol. 1994; 1 (1): 73–80.
19. Hansen J., Hauge A., Olesen J., Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. Cephalalgia. 2010; 30 (10): 1179–1186.
20. Al-Karaghali M.A.-M., Hansen J., Guo S., et al. Opening of ATP-sensitive potassium channels causes migraine attacks: a new target for the treatment of migraine. Brain. 2019; 142 (9): 2644–2654.
21. Ashina M. Migraine. N. Engl. J. Med. 2020; 383: 1866–1876.
22. Hughes S. 5 headache interventions discouraged. Medscape [serial online] // www.medscape.com/viewarticle/814816.
23. Loder E., Weizenbaum E., Frishberg B., Silberstein S. The American Headache Society Choosing Wisely Task Force. Choosing Wisely in Headache Medicine: The American Headache Society’s List of Five Things Physicians and Patients Should Question. Headache // onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12233/abstract.
24. Aliani J., Burch R., Robbins M., et al. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2021; 61 (7): 983–1149.

Migraine. Interdisciplinary Aspects

V.M. Delyagin, PhD, Prof.¹, Zh.M. Moskovtseva, PhD^{1,2}, N.S. Aksyonova^{1,2}

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

² City Children’s Clinic № 150, Moscow

Contact person: Vasily M. Delyagin, delyagin-doktor@yandex.ru

Migraine is a complex of common neurological disorders that more often affects women, has a clear genetic basis, more common among urban women and is often associated with connective tissue dysplasia and other genetic diseases. Diagnosis is based on clinical criteria of the International Classification of Headache 3rd Revision.

The common symptoms of migraine are recurrent attacks of moderate to severe headache, lasting 4–72 hours, unilateral, throbbing, worse with exertion. Associated symptoms: nausea, vomiting, photo- and phonophobia. In some cases, migraine is preceded by an aura, which is defined as reversible focal neurological symptoms, including visual or hemisensory disorders. The trigeminovascular system is involved in the pathogenesis of migraine. Nociceptive signals from the trigeminovascular system are transmitted to the centers of the brain responsible for the perception of pain. The treatment of migraine is based on the identification of molecules involved in the genesis of its attack. Based on domestic and foreign recommendations, the main methods of treatment are presented.

Key words: migraine, children, adolescents, adults, genetics, clinic, treatment



Острые респираторные вирусные инфекции у детей в период пандемии COVID-19: обоснованные подходы к терапии и профилактике

В научно-практической конференции «Ребенок и инфекции», которая состоялась 6–7 октября 2022 г., приняли участие врачи инфекционисты, педиатры, оториноларингологи, терапевты, врачи общей практики. В рамках мероприятия прозвучали доклады ведущих отечественных экспертов, посвященные вопросам диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей. Выступление заведующей кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения РФ по Сибирскому федеральному округу и Красноярскому краю, д.м.н., профессора Галины Петровны МАРТЫНОВОЙ было посвящено вопросам оптимизации терапии и профилактики респираторных вирусных инфекций с использованием интерферонов.

В период пандемии COVID-19 проблема инфекционных заболеваний у детей приобретает особую актуальность. На современном этапе меняются подходы к терапии и профилактике инфекционных заболеваний, появляются новые приоритеты в стратегии ведения больных. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются глобальной проблемой здравоохранения, занимая первое место в структуре инфекционной заболеваемости и представляя реальную угрозу здоровью и жизни населения. ОРВИ характеризуются широкой распространенностью, стабильно высоким уровнем заболеваемости, появлением новых высококонтагиозных вирусов (грипп А(H1N1) pdm09, А(H5N1) avian, А(H7N9), коронавирусы MERS-CoV и SARS-CoV-2 и др.), которые становятся причиной эпидемий и пандемий и развития тяжелых форм заболеваний с высоким уровнем летальности.

Согласно данным оперативной информации БУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, в 2021 г. в России зафиксирован значительный рост заболеваемости ОРВИ – на 15,6% по сравнению с аналогичным показателем 2020 г. и среднемноголетним значением 26%. Переболело 26,25% населения страны. При этом максимальное количество случаев заболеваний ОРВИ, как и в предыдущие годы, сегодня приходится на детей в возрасте до 17 лет. Их удельный вес – 60–70% всех зарегистрированных случаев респираторных вирусных инфекций. В 2021 г. заболеваемость детского населения в 3,5 раза превысила заболеваемость совокупного населения: удельный вес детей в структуре заболевших превзошел показатель предыдущего года на 15,4%, составив 69%. Наибольшая заболеваемость ОРВИ зарегистрирована у детей в возрасте одного-двух и 3–6 лет¹.

Такая высокая распространенность инфекций респираторного тракта во многом обусловлена как особенностью иммунной системы ребенка (незрелость, «поздний старт», отсутствие предшествующего иммунологического опыта), кратковременностью противовирусного иммунитета, так и высокой контагиозностью респираторных вирусов. Этиологическая структура ОРВИ многообразна и включает свыше 200 различных вирусов, обладающих тропизмом к респираторному тракту. Их объединяют общность путей передачи, патогенез и клинические проявления. Схожесть клинической симптоматики ОРВИ затрудняет клиническую диагностику, что приводит к запоздалому назначению противовирусной терапии и увеличению риска развития осложнений². Несмотря на разнообразие вирусных патогенов, механизм возникновения и развития вирусной инфекции протекает по одному и тому же

¹ Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ в 2021 г. (оперативная информация БУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора).

² Иванова В.И., Железникова Г.Ф., Шилова И.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей. Детские инфекции. 2005; 1: 6–11.



Научно-практическая конференция «Ребенок и инфекции»

сценарию. Развитие инфекционного процесса при ОРВИ тесно связано с тропизмом вируса к эпителию дыхательных путей, большим количеством вирусных частиц, высокой скоростью репродукции вирусов и ответной реакцией организма на вызванные возбудителем изменения клеток и тканей.

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что тяжесть и исходы респираторных вирусных инфекций, в том числе COVID-19, обусловлены иммунными реакциями организма, часто неуправляемыми и неконтролируемыми, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения и понимания всего спектра иммунных нарушений, вызываемых возбудителями³.

В формировании и регуляции защитных сил организма в ответ на внедрение патогена ведущую роль играют цитокины, которые служат медиаторами межклеточных коммуникаций и основой всех молекулярных механизмов как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Центральное звено цитокиновой системы – интерфероны (ИФН) – гликопротеиды, которые начинают синтезироваться клетками организма в ответ на внедрение чужеродных агентов в процессе защитной реакции. Наиболее выраженными противовирусными свойствами характеризуются ИФН 1-го и 3-го типов.

Уникальность действия ИФН заключается в блокировании процесса репликации вирусов. ИФН препятствуют проникновению вируса в клетку, блокируют синтез нуклеиновых кислот, трансляцию вирусных белков, сборку вириона. Кроме того, ИФН передают целую серию информационных сигналов

на другие иммунные факторы организма – Т-клеточное звено, активируя активные макрофаги, НК-клетки, так называемые нормальные киллеры, которые механически уничтожают вирусы, а также активируют гуморальный иммунитет. При попадании вируса в организм продукция ИФН становится самой быстрой реакцией иммунной системы на заражение, формируя защитный барьер на пути вирусов значительно быстрее специфических защитных реакций иммунитета, делая клетки непригодными для размножения вирусов.

Система ИФН начинает действовать в первые часы после заражения, в так называемую первую – острую, репродуктивную фазу вирусной инфекции. Взаимодействие вируса и клеток на этой стадии происходит при участии ИФН, СТЛ, НК, макрофагов, которые могут напрямую идентифицировать вирусы через PRR и рекрутировать нейтрофилы, моноциты в очаг воспаления, что необязательно сопровождается гибелью клеток. Развивается латентная, или бессимптомная, вирусная инфекция. Дальнейшая экспрессия вируса и образование новых вирионов вызывают активацию клеточного и гуморального иммунитета, а также синтез вирус-специфических антител. Так стадия латентной инфекции переходит в персистирующую, появляются первые клинические симптомы болезни. На этой стадии синтезируются иммуноглобулины (Ig) классов А, М, G, которые уже можно определить с помощью лабораторных тестов⁴. В то же время собственно вирусы в процессе эволюции вырабатывают целый ряд факторов, позволяющих им ускользать от системы ИФН, а также ингибировать их действие

путем нарушения продукции ИФН через разнообразные механизмы⁵. Ярким примером формирования механизмов вирусного противодействия ИФН служит новая коронавирусная инфекция COVID-19. Исследователи предполагают, что уклонение от врожденного иммунитета (системы ИФН) может быть значительной и постоянной движущей силой эволюции вируса SARS-CoV-2, в том числе штамма Omicron. Вирус SARS-CoV-2 препятствует синтезу ИФН на самых ранних стадиях заболевания на генетическом уровне: блокирует передачу сигнала от интерфероновых рецепторов на поверхности клетки к ядру, тем самым снижая экспрессию генов ИФН и ИФН-связанных ферментов, блокирует активацию Toll-like-рецепторов в процессе распознавания вируса, усиливает активность инфламмосомы, которая содержит наибольшее количество провоспалительных цитокинов, разрушает клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги и др.), усиливает активность провоспалительных факторов.

Вместе с тем, несмотря на мощную эвазию нового коронавируса от рецепторов врожденного иммунитета и нарушение интерфероногенеза и ИФН-сигналинга, механизм продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов в организме не нарушается и функционирует нормально. SARS-CoV-2 тормозит выработку собственного ИФН, увеличиваются вирусная нагрузка, число индукторов провоспалительного ответа, который закономерно становится гиперовоспалительным. Дисбаланс противовирусного и провоспалительного ответа – один из ключевых механизмов патогенеза COVID-19⁶.

³ Singh L., Bajaj S., Gadewar M., et al. Modulation of host immune response is an alternative strategy to combat SARS-CoV-2 pathogenesis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 660632.

⁴ Орлова Н.В., Суранова Т.Г. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский алфавит.* 2018; 2 (21): 29–34.

⁵ Wang H.-Q., Ma L.-L., Jiang J.-D., et al. Recombinant human interferon alpha 2b broad-spectrum anti-respiratory viruses pharmacodynamics study in vitro. *Yao Xue Xue Bao.* 2014; 49 (11): 1547–1553.

⁶ Grint D.J., Wing K., Williamson E., et al. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February. *Euro Surveill.* 2021; 26 (11): 2100256.



Процесс синтеза ИФН имеет возрастные особенности. У детей от одного месяца до года способность к продукции ИФН клетками периферической крови снижена в девять раз, а у детей от одного года до трех лет – в шесть раз по сравнению со взрослыми. Кроме того, «ранний» ИФН характеризуется слабо выраженной противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью. Низкая продукция ИФН в детском возрасте свидетельствует о незрелости или неполноценности защитных механизмов и обуславливает повышенную восприимчивость к различным вирусным инфекциям^{7, 8}. Рекуррентные инфекции, тяжелые формы заболеваний приводят к развитию функциональной неполноценности системы ИФН – ее истощению, транзиторной иммуносупрессии, являющейся причиной не только повторного заражения вирусами, но и развития осложнений. Наибольшая недостаточность синтеза ИФН с очень низким уровнем последнего выявляется у пациентов с частыми ОРВИ, бронхиальной астмой, поллинозом, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом.

Сегодня пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 продолжается и на эпидемиологические процессы, вызванные SARS-CoV-2, наслаиваются сезонные респираторные вирусные инфекции, грипп, энтеровирусы, ротавирусы, герпесвирусы и другие патогены. Нельзя не учитывать частое коинфицирование различными вирусами, взаимосвязь фоновых заболеваний с тяжелым течением инфекции у детей. При этом проведение дифференциальной клинической диагностики вирус-

ных инфекций у детей осложняется схожестью клинических симптомов (головная боль, повышение температуры тела, боль в горле, ринорея, диарея, кашель) в начальной стадии заболеваний. В связи с этим принятие диагностического решения и назначение рациональной терапии в каждом конкретном случае базируются на особенностях течения заболевания, данных клинико-лабораторных исследований с высоким уровнем доказательности, клиническом опыте врача.

При назначении и выборе этиотропных лекарственных препаратов у детей с респираторными инфекциями в период пандемии COVID-19 следует быть уверенным, что потенциальная польза от применения препарата превышает потенциальный риск. Необходимо учитывать возраст ребенка, наличие или отсутствие сопутствующей патологии, удобство и доступность лекарственной формы препарата. Лекарственный препарат должен характеризоваться благоприятным профилем безопасности, широким спектром противовирусной активности, доказанным механизмом действия в отношении ряда возбудителей, в том числе SARS-CoV-2, клиническим опытом применения при COVID-19.

С учетом представленных данных, а также позиций доказательной медицины именно интерферонотерапия признана эффективным терапевтическим методом. Коррекция вирус-индуцированной и возрастной недостаточности функции ИФН 1-го типа – рациональная стратегия лечения и экстренной постконтактной профилактики вирусных инфекций независимо от таксономической принадлежности вирусов⁹.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены различные лекарственные препараты из группы рекомбинантных ИФН. При этом немаловажное значение при выборе препарата имеет его лекарственная форма. Оптимальной лекарственной формой для применения у детей являются суппозитории – системная неинъекционная форма, позволяющая обеспечить возможность использования относительно низких доз ИФН и избежать типичных для инъекционно вводимых препаратов нежелательных лекарственных реакций. Рекомбинантные ИФН безопасны с точки зрения заражения заболеваниями, передаваемыми через кровь, в них полностью отсутствуют вирусы-контаминанты. Их также отличает более высокая степень очистки. ВИФЕРОН® – один из основных представителей рекомбинантных ИФН, оказывающих универсальное противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Препарат, разработанный отечественными специалистами в области иммунологии и фармацевтических технологий под руководством д.б.н., профессора В.В. Малиновской, с 1996 г. широко используется у детей разного возраста начиная с рождения, взрослых, беременных как при ОРВИ, так и ряде других заболеваний. Основным действующим веществом препарата является рекомбинантный человеческий ИФН-альфа-2b. В состав препарата также входят антиоксиданты (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), усиливающие эффективность действия ИФН. ВИФЕРОН® производится в удобных для применения лекарственных формах: ректальные суппозитории и топические местные формы – мазь и гель.

⁷ Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (3): 12–21.

⁸ Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии. Лечащий врач. 2013; 9: 78.

⁹ Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечение заболеваний, вызванных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей». Версия 2 (03.07.2020).



Научно-практическая конференция «Ребенок и инфекции»

Препарат имеет мощную доказательную базу. В 33 клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности представлены эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® с антиоксидантами в реальной практике при различных инфекционных заболеваниях. Опубликованы результаты метаанализов исследований рекомбинантного ИФН-альфа-2b с антиоксидантами, подтверждающие эффективность препарата при урогенитальных инфекциях у беременных, новорожденных, в том числе недоношенных детей, в целях лечения и профилактики врожденных инфекций, гриппа и ОРВИ у детей различных возрастных групп. Кроме того, ВИФЕРОН® – один из немногих отечественных препаратов, научно-исследовательские работы по применению которого размещены в библиотеке Кокрейновского сотрудничества. В настоящее время в этой библиотеке насчитывается 13 работ, посвященных эффективности препарата ВИФЕРОН®¹⁰. Эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® при ОРВИ и гриппе у детей различных возрастных групп подтверждены результатами метаанализа 17 исследований, проведенных в период 1980–2019 гг.¹¹ Целью метаанализа стала оценка влияния препарата рекомбинантного ИФН-альфа-2b ВИФЕРОН® с антиоксидантами на продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ, сроки элиминации вируса, характер течения, частоту развития осложнений, показатели иммунного гомеостаза. Данные метаанализа свидетельствуют о высокой кли-

нико-лабораторной эффективности препарата на основе ИФН-альфа-2b с витаминами E и C, достоверном сокращении продолжительности основных симптомов ОРВИ и гриппа, достижении быстрой элиминации вирусов на фоне снижения частоты осложнений, нормализации показателей интерфероновой статус, времени пролиферации цитотоксических клеток, активированных Т-лимфоцитов и выработки секреторного IgA.

В другом проспективном клиническом исследовании оценивали эффективность и безопасность ректальных суппозиторий, содержащих рекомбинантный ИФН-альфа-2b в сочетании с антиоксидантами, в комплексной терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями (пневмония, бронхит, синусит, отит, фарингит, тонзиллит)¹². Показано, что уже в первый день применения препарата ВИФЕРОН® уменьшаются продолжительность и выраженность синдрома бронхиальной обструкции, что сокращает потребность в бронхолитиках и ингаляционных глюкокортикостероидах. С четвертого дня лечения препаратом у пациентов достоверно улучшаются показатели суммарного балла по основным клиническим симптомам заболевания, снижается выраженность кашля, значительно реже по сравнению с контрольной группой развивается ларингит. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные) в комплексной терапии осложненных форм ОРВИ у детей раннего и дошкольного возраста.

Анализ результатов исследования эффективности интерферонотерапии при ОРВИ у детей раннего возраста также продемонстрировал положительный эффект препарата ВИФЕРОН®. Его применение ассоциировалось с сокращением продолжительности клинических симптомов и стационарного лечения¹³.

В ходе исследований доказана высокая клинико-иммунологическая эффективность препарата ВИФЕРОН® при гриппе и ОРВИ у детей. Под влиянием препарата ВИФЕРОН® значительно возрастает способность к продукции ИФН, повышается концентрация секреторного IgA в назальном секрете, что может рассматриваться как благоприятный прогноз с точки зрения снижения заболеваемости ОРВИ детей в дальнейшем¹⁴.

В исследованиях последних лет показано преимущество топических форм рекомбинантного ИФН-альфа-2b ВИФЕРОН® гель и мазь в комплексной терапии ОРВИ и гриппа у детей. Так, ВИФЕРОН® в форме геля создает защитный слой, заменяя естественную гелевую фракцию слизи, беспрепятственно проникает в клетки эпителия, защищает их от заражения. В отличие от капель гель не скатывается со слизистой оболочки и оказывает пролонгированное действие. Антиоксиданты, входящие в состав препарата ВИФЕРОН®, усиливают противовирусное действие ИФН-альфа-2b¹⁵. По-прежнему особые сложности вызывает диагностика новой коронавирусной инфекции у детей, часто обращающихся за медицинской помощью по причинам, связанным

¹⁰ www://cochranelibrary.com/

¹¹ Руженцова Т.А., Мешкова Н.А., Хавкина Д.А. Влияние терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-2b с витаминами E и C на течение ОРВИ и гриппа в детском возрасте: результаты метаанализа. *Инфекционные болезни*. 2020; 18 (2): 68–78.

¹² Ермакова Е.Н., Шувалов А.Н., Брагина Г.С. и др. Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста. *Лечащий врач*. 2021; 8: 25–30.

¹³ Чудакова Т.К., Михайлова Е.В. Эффективность интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2020; 19 (1): 13–16.

¹⁴ Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Осидак Л.В. и др. Рациональная терапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста препаратом рекомбинантного интерферона альфа-2-бета. *Инфекционные болезни*. 2020; 18 (3): 73–80.

¹⁵ Шамшева О.В., Новосад Е.В., Полеско И.В. и др. Наружные формы рекомбинантного интерферона альфа-2-бета – мазь и гель в комплексной терапии ОРВИ и гриппа у детей. *Детские инфекции*. 2020; 19 (2): 42–46.



с сезонными ОРВИ, развитием диареи, обострениями хронических заболеваний. Это в свою очередь затрудняет выбор рациональной противовирусной терапии и служит основанием для назначения препаратов с широким спектром действия, в том числе в отношении SARS-CoV-2. В ряде исследований, проведенных в течение последних двух лет, четко прослеживается взаимосвязь между уровнем ИФН и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции. Установлено, что ранняя терапия ИФН снижает смертность у пациентов с COVID-19. Согласно данным китайских коллег, еще в начале пандемии COVID-19 2944 медицинских работника смогли избежать инфицирования, применив с профилактической целью интраназально ИФН-альфа-2b. Полученные данные подтверждают профилактический эффект интерферонотерапии¹⁶.

Доказанная высокая клиническая эффективность ИФН-альфа-2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозиториев послужила поводом для включения препарата в последние версии временных методических клинических рекомендаций Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. ИФН-альфа-2b с антиоксидантами рекомендован к применению при легких и среднетяжелых формах COVID-19, поскольку обеспечивает системное действие и способствует сокращению выделения вируса SARS-CoV-2 со слизистой оболочки как респираторного, так и желудочно-кишечного тракта¹⁷.

Рекомбинантный ИФН-альфа-2b демонстрирует высокую противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2, но для достижения терапевтического эффекта необходимы высокие дозы пре-

парата. Опубликованы данные экспериментального исследования о дозозависимой активности ИФН-альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®) в отношении SARS-CoV-2. Оказывается, при внесении в культуру клеток за 24 часа до инфицирования в минимальной концентрации ИФН-альфа-2b снижает активность вируса более чем в 1000 раз, в высокой концентрации полностью уничтожает вирус. При внесении ИФН-альфа-2b через два часа после инфицирования активность вируса снижается в пять-шесть раз¹⁸.

Основанием для включения высокодозной интерферонотерапии с антиоксидантами в схему лечения пациентов с COVID-19 является прежде всего отсутствие депо ИФН в организме, тогда как при тяжелых формах вирусных заболеваний интерфероновая система испытывает выраженную функциональную депрессию, интерфероновый дефицит. Вирус подавляет функцию макрофагов, естественно, вырабатывается большое количество провоспалительных цитокинов, блокирующих синтез ИФН. Противодействовать мощному вирусному удару можно большими дозами ИФН. При этом индукция синтеза ИФН на ранней стадии инфекции имеет значение для ограничения распространения вирусов.

За годы пандемии накоплен большой научный опыт применения препаратов рекомбинантного ИФН-альфа-2b (ВИФЕРОН® суппозитории ректальные и гель для наружного применения) для лечения COVID-19 у детей и взрослых, результаты которого опубликованы в ведущих отечественных и зарубежных профессиональных изданиях. Особый интерес представляют результаты многоцентрового рандомизиро-

ванного исследования эффективности и безопасности препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиториев (высокодозные 1 000 000 и 3 000 000 МЕ) в сочетании с гелем для наружного применения (36 000 МЕ) в комплексной терапии среднетяжелой формы коронавирусной инфекции у детей от года до 17 лет, проведенного тремя научными центрами в 2020 г.¹⁹ В исследовании приняли участие 140 детей. Пациенты основной группы получали в качестве противовирусной терапии комбинированное лечение препаратом ВИФЕРОН® в форме суппозиториев в зависимости от возраста: пациенты от года до семи лет – ректальные суппозитории 1 000 000 МЕ два раза в сутки, пациенты в возрасте 8–17 лет – 3 000 000 МЕ два раза в сутки в течение десяти дней в сочетании с препаратом ВИФЕРОН® гель для наружного применения 36 000 МЕ четыре-пять раз в сутки. Пациенты контрольной группы в качестве противовирусной терапии получали стандартное лечение умифеновиром в соответствующей возрастной дозе десять дней.

В группе детей, получавших комбинированную терапию препаратами рекомбинантного ИФН-альфа-2b, отмечалось достоверно более быстрое купирование основных клинических симптомов заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы (умифеновир). Кроме того, использование препарата ВИФЕРОН® у детей с COVID-19 способствовало более быстрой элиминации вируса. Уже на четвертые сутки комбинированной терапии препаратами ВИФЕРОН® у детей были получены отрицательные мазки на SARS-CoV-2. Кроме того, применение ИФН-альфа-2b с антиоксидантами по модифици-

¹⁶ Schreiber G. The role of type I interferons in the pathogenesis and treatment of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 595739.

¹⁷ Временные методические рекомендации Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Версия 15. 22.02.2022.

¹⁸ Исакова-Сивак И.Н., Степанова Е.А., Руденко Л.Г. и др. Противовирусная активность препарата ВИФЕРОН в форме суппозиториев ректальных in vitro в отношении SARS-CoV-2. *Инфекции и иммунитет.* 2022; 12 (1): 142–148.

¹⁹ Мартынова Г.П. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16 (34): 42–44.



Научно-практическая конференция «Ребенок и инфекции»

рованной схеме в 2,5 раза снижало количество пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в кале. Установлено, что ИФН-альфа-2b с антиоксидантами не только ускоряет регрессию симптомов COVID-19 и эрадикацию SARS-CoV-2 со слизистой оболочки респираторного тракта и кишечника, но и потенцирует выработку Ig G к этим вирусам. Таким образом, у детей на фоне применения препарата ВИФЕРОН® гораздо быстрее формируется противовирусный иммунитет.

В исследовании, проведенном в 2021 г., изучали профилактическую эффективность интраназального применения препарата ВИФЕРОН® геля для наружного и местного применения (ИФН-альфа-2b) 36 000 МЕ/г в отношении ОРВИ у новорожденных и их матерей в период пандемии COVID-19. В рамках исследования были обследованы 227 пар «мать – новорожденный», рандомизированных в три группы. В первой группе применяли гель ВИФЕРОН® в соответствии с инструкцией, во второй – гель ВИФЕРОН® с нарушением рекомендуемой схемы, в третьей не применяли лекарственных препаратов. Получено достоверно значимое (в 2,5 раза) уменьшение числа эпизодов заболеваемости ОРВИ новорожденных, получавших профилактику гелем ВИФЕРОН®. При этом все эпизоды ОРВИ в первой группе были зарегистрированы только на третьем месяце после выписки из стационара, отличались сокращением продолжительности болезни и отсутствием показаний к назначению антибактериальной терапии²⁰.

Профилактический эффект препарата ВИФЕРОН® в отношении заболеваемости ОРВИ продемон-

стрирован в исследовании с участием курсантов Нахимовского училища в условиях пандемии COVID-19. С целью профилактики ОРВИ применяли интраназальный ИФН-альфа-2b с антиоксидантами в форме геля в течение четырех недель. В период профилактического применения и в течение двух месяцев после у курсантов не зафиксировано ни одного случая ОРВИ²¹.

Следует отметить эффективность применения ректальных суппозиторий препарата ВИФЕРОН® в качестве адъюванта вакцинального процесса у детей из группы риска с различными хроническими атопическими и аллергическими заболеваниями, а также у часто болеющих детей. Препарат обеспечивает выраженный иммунный ответ, увеличивает продолжительность специфического иммунного ответа, расширяет спектр иммунного ответа в отношении различных антигенов, усиливает иммуногенные свойства вакцин и формирует устойчивый поствакцинальный иммунитет²².

Высокая восприимчивость и особенности реагирования детской иммунной системы на внедрение инфекционных патогенов диктуют необходимость назначения противовирусной терапии при гриппе и других ОРВИ, в том числе COVID-19, с учетом эпидемиологической ситуации, предполагаемой этиологии заболевания, практического опыта врача, результатов клинико-лабораторного исследования с высоким уровнем доказательности. Предпочтение следует отдавать препаратам, влияющим на иммунные механизмы противовирусной защиты. ИФН-альфа-2b подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов, усиливает фаго-

цитарную активность макрофагов, увеличивает специфическую цитотоксичность лимфоцитов к клеткам-мишеням, что обуславливает его опосредованную антибактериальную активность, снижает частоту осложнений.

Препаратом выбора при ОРВИ у детей в период пандемии COVID-19 с позиций высокой доказанной эффективности, а также с учетом противовирусного, иммуномодулирующего и антипролиферативного эффектов является рекомбинантный ИФН-альфа-2b с антиоксидантами ВИФЕРОН®. Препарат назначается новорожденным, недоношенным, детям с рекуррентной патологией, респираторной аллергией, пациентам с носительством и персистенцией возбудителей вирусных и бактериальных инфекций.

Доказанная высокая профилактическая эффективность и безопасность ИФН-альфа-2b с антиоксидантами в форме геля для наружного и местного применения (ВИФЕРОН®) у новорожденных и их матерей в отношении ОРВИ позволяет рекомендовать в целях профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 назначение препарата у новорожденных и детей раннего возраста и подтверждает обоснованность его включения в клинические рекомендации по лечению COVID-19 у детей. Как показывает многолетний опыт применения препарата с комплексной этиотропной и патогенетической активностью ВИФЕРОН® (ООО «Ферон», Россия), подобное направление профилактики и лечения ОРВИ, гриппа и новой коронавирусной инфекции COVID-19 в педиатрической практике по праву считается эффективным и перспективным. *

²⁰ Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Аксенов А.Н. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (2): 66–74.

²¹ Малиновская И.И., Семенов Т.А., Коржов И.В. Местные формы препарата интерферона альфа-2-бета с антиоксидантами в профилактике острых респираторных инфекций в воинских коллективах в условиях пандемии COVID-19. Морская медицина. 2020; 6 (3): 60–66.

²² Шамшева О.В., Полеско И.В., Косенкова Т.В. и др. Многоцентровое открытое сравнительное исследование клинической эффективности одновременного введения комбинированных вакцин и рекомбинантного интерферона альфа-2b у детей раннего возраста. Педиатрия. 2020; 99 (4): 150–158.



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора
НАУКА НА СЛУЖБЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ



РЕБЕНОК И ИНФЕКЦИИ

ЦИКЛ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ

9–10 ФЕВРАЛЯ,
27–28 МАРТА,
31 МАЯ – 1 ИЮНЯ,
4–5 ОКТЯБРЯ,
14–15 ДЕКАБРЯ

2023

МОСКВА
ОНЛАЙН



WWW.INFCONF.RU



МЕДКОНГРЕСС



Реклама

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте *uMEDp* носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

Альфазокс

Раствор для приема внутрь
в пакетиках-саше по 10 мл

Гиалуроновая кислота
Хондроитина сульфат
Полоксамер 407






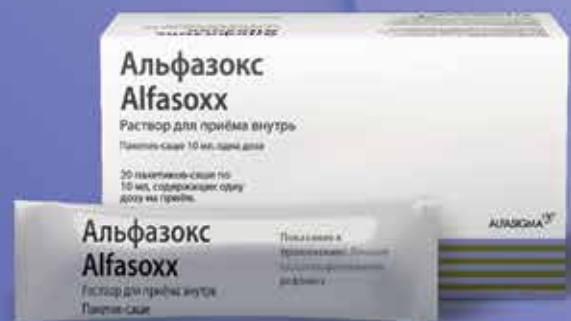
Защита там, где
это необходимо

SMART* – РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ**

Принципиально новый продукт для лечения
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, действие которого
направлено на **защиту и восстановление¹** слизистой пищевода

Способствует:

-  **заживлению и восстановлению¹**
-  **снижению воспаления¹**
-  **устранению симптомов¹**



1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЬФАЗОКС. Раствор для приема внутрь.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 19 ноября 2018 года № РЗН 2017/5664.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Афарм С.р.л.», Виа Рома, 26 – 28041 Арона (НО), Италия. СОСТАВ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ: Раствор для приема внутрь Альфазокс, Пакетики – саше 10 мл, в упаковке 20 пакетиков – саше. ОПИСАНИЕ ИЗДЕЛИЯ: Медицинское изделие Альфазокс действует механически, обеспечивая быстрое устранение симптомов, обусловленных гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭРБ). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется такими симптомами как изжога, кислотный рефлюкс либо не кислотный (смещанный, щелочной) рефлюкс, кашель и дисфония, которые могут быть связаны с наличием эрозивных дефектов слизистой пищевода. Выраженность симптомов ГЭРБ часто усиливается в положении на спине, поэтому состояние пациентов ухудшается в ночное время. Комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе Альфазокс компонента «Полоксамер 407», обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса «гиалуроновая кислота – хондроитина сульфат» с поверхностью стенки пищевода, способствуя её защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Альфазокс способствует снижению воспаления и заживлению эрозий слизистой при эзофагитах и гастродуоденитах. ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение гастроэзофагеального рефлюкса. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Не рекомендуется применять Альфазокс в случаях известной или подозреваемой повышенной чувствительности к любому его компоненту. Не рекомендуется применять Альфазокс беременным и кормящим женщинам, так как соответствующие исследования не проводились. УКАЗАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ: Нельзя превышать рекомендованную дозу. Если симптомы ГЭРБ сохраняются, или возникли нежелательные явления, необходимо обратиться к врачу. Нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Ингредиенты: натрия гиалуронат, хондроитина сульфат натрия, сквитол С, полоксамер 407, поливинилпирролидон, бензоат натрия, сорбат калия, ароматизатор, вода. ПРИМЕНЕНИЕ: Пакетики-саше: по 1 пакету (10 мл) после основных приёмов пищи и перед сном или в соответствии с рекомендациями врача. ХРАНЕНИЕ: При температуре от +5 °С до +30 °С. Не замораживать. СРОК ГОДНОСТИ: 36 месяцев. СЛУЖБА ПОДДЕРЖКИ ПОКУПАТЕЛЕЙ: ООО «Альфасигма Рус» 125009 г. Москва, Тверская ул., 22/2 корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел./факс: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

* SMART (англ.) – умное. ** ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.