



Союз
педиатров
России

ISSN 1727-5776 (Print)
ISSN 2500-3089 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2025 / том 22 / № 4

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



2025

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация
«Союз педиатров России»

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С. (Москва, Россия),
д.м.н., проф., акад. РАН

Заместитель главного редактора

Сайгитов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.
Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.
Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный
член РАН

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Ткачева Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

Верстка

Игнащенко Ф.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54,
корп. 4, помещ. 4/1

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы
основные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата
и доктора наук.

Индексируется в базе данных Scopus с 2024 г.

Редакционный совет

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Республика Узбекистан),
д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь),
д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Базель, Швейцария), проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., проф.

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

Горелко Т.Г. (Кишинев, Республика Молдова),
к.м.н., доцент

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика
Узбекистан), д.м.н., проф.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

Карраско-Санз А. (Мадрид, Испания), проф.

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызская Республика),
д.м.н., проф.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., акад. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Республика Таджикистан),
д.м.н., проф.

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Таварткиладзе Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Туфатулин Г.Ш. (Санкт-Петербург), д.м.н.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «Педиатр»
119296, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 54, корп. 4, помещ. 4/1
www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМН 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22767).
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО «ВИВА-СТАР»
107023, г. Москва, Электrozаводская ул.,
д. 20, стр. 8
Тел.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru

Знаком информационной продукции не маркируется.
Дата выхода в свет 29.08.2025
Тираж 3000 экземпляров.
Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 22 / № 4 / 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

385 Л.С. Намазова-Баранова

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

386 Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, М.С. Должникова, П.О. Никифорова
**ОПУХОЛЬ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА С КОЛЬЦЕВИДНЫМИ ТРУБОЧКАМИ
У ДЕВОЧКИ-ПОДРОСТКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

391 Д.В. Спеков, М.В. Дроздова, И.А. Аникин, С.Н. Ильин
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АБЕРРАНТНОЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ
У ПАЦИЕНТА С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

395 С.В. Воронин, В.В. Омеляновский, П.А. Мухортова, А.А. Слабикова
ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ ПРОГРАММ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

406 М.П. Костинов, М.В. Федосеенко
**ЗАЩИТА ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ С ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ
И БЕЗ ВОЗРАСТНЫХ ОГРАНИЧЕНИЙ — ОТВЕТ НА СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЫЗОВЫ**

419 В.И. Попадюк, Е.С. Савельев, Е.Е. Савельева
**ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ТУГОУХОСТЬЮ
И ГЛУХОТой В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

432 С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов, Н.Г. Астафьева, А.А. Баранов, А.С. Белевский,
И.В. Бухтияров, О.С. Васильева, Е.А. Вишнёва, Н.А. Геппе, И.В. Демко, А.В. Емельянов,
Г.Л. Игнатова, Н.И. Ильина, Н.П. Княжеская, О.М. Курбачева, Ю.Г. Левина, И.В. Лещенко,
А.Б. Малахов, Н.Н. Мещерякова, Л.С. Намазова-Баранова, Н.М. Ненашева, Г.А. Новик,
К.С. Павлова, А.Н. Пампура, Л.Р. Селимзянова, Л.А. Стрижаков, Д.С. Фомина, М.Р. Хаитов,
А.Г. Чучалин, И.Н. Шишиморов, Л.А. Шпагина, К.Е. Эфендиева
СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

495 Н.А. Аверкина, А.А. Баранов, С.В. Бельмер, Т.Т. Бораева, Т.Э. Боровик, Т.В. Бушуева,
Е.А. Вишнёва, А.В. Горелов, О.С. Гундобина, М.М. Гурова, Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова,
Н.Г. Звонкова, А.А. Звягин, Н.Э. Зокиров, Е.В. Кайтукова, Е.В. Комарова, Е.А. Корниенко,
Е.И. Кондратьева, С.И. Куцев, М.М. Лохматов, Л.Я. Климов, Е.В. Лошкова, А.В. Налетов,
Л.С. Намазова-Баранова, В.А. Курьянинова, В.П. Новикова, Н.Д. Одинаева, М.М. Платонова,
А.С. Потапов, М.О. Ревнова, И.Э. Романовская, Е.А. Рославцева, Л.Р. Селимзянова,
И.В. Сичинава, В.А. Скворцова, А.Н. Сурков, Р.Ф. Тепаев, А.П. Фисенко, А.И. Хавкин,
Е.А. Яблокова, Г.Н. Янкина, К.Е. Эфендиева
**«ЦЕЛИАКИЯ-2025»: ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИЮ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

523 А.С. Алданьязов, Л.Ю. Попова, Е.А. Злодеева, Г.Д. Алеманова, А.А. Альбакасова,
А.М. Масагутова, Д. Дёндёши, А.К. Макенова, Д.С. Объедкова, И.Н. Никифоров
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СПОРАДИЧЕСКОЙ МУТАЦИИ ГЕНА *TP63* С КОМБИНИРОВАННЫМ
ИММУНОДЕФИЦИТОМ И РАНЕЕ НЕ ОПИСАННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МУТАЦИЕЙ (HG3V)**

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

530 FDA ОДОБРИЛО НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МИГРЕНИ У ДЕТЕЙ

530 ЗАКУПКА ЛЕКАРСТВ ОТ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕГИОНАМИ

530 ВАКЦИНАЦИЮ ОТ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ МОГУТ ВКЛЮЧИТЬ
В НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Pediatric Pharmacology



The Union
of Pediatricians
of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Saygıtoev R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD,
professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD,
professor, foreign member of RAS

Associate Editor

Pankova A.R.

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Tkacheva N.I.,

redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru

Phone: +7 (916) 129-35-36

Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07

Designer

Ignashchenko F.A.

Proof-reader

Pretro E.R.

Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

Correspondence address

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street, 119296,

Moscow, Russian Federation

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading academic journals and
publications of the Supreme Examination
Board (VAK)**

**publishing the results
of doctorate theses.**

**The journal is indexed in Scopus
since 2024**

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Republic of Uzbekistan),
PhD, professor

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, professor

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor,
corresponding member of RAS

Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, academician
of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Carrasco-Sanz A. (Madrid, Spain), MD

Gorelko T.G. (Kishinev, Republic of Moldova), PhD

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic
of Uzbekistan), PhD, prof.

Hoey H. (Dublin, Ireland), PhD, professor

Karachentsova I.V. (Moscow), MD, PhD

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Khavkin A.I. (Moscow), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Republic of Kyrgyzstan),
PhD, professor

Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, academician
of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor, corresponding
member of RAS

Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Republic of Tajikistan),
PhD, professor

Nalyotov A.V. (Donetsk), PhD, professor

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Pashkov A.V. (Moscow), PhD, professor

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD,
professor

Poliakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Sibirskaya E. (Moscow), MD, PhD, professor

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.

Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Turti T.V. (Moscow), PhD, professor

Tufatulin G.S. (Saint-Petersburg), PhD

Tavartkiladze G.A. (Moscow), PhD, professor

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Van Den Anker J.N. (Basel, Switzerland), MD, PhD,
professor

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Vural M. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»

Printed at LCC VIVASTAR

20, build. 8., Elektrozavodskaya St.,
107023, Moscow,
tel.: +7 (495) 780-67-05, www.vivastar.ru

Signed for printing 29.08.2025

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue
Ural-Press Okrug — 88005. Free price.



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2025;22(4)

CONTENT

EDITOR'S NOTE

385 Leyla S. Namazova-Baranova

CLINICAL CASE

386 Elena V. Sibirskaya, Irina V. Karachentsova, Mariya S. Dolzhnikova, Polina O. Nikiforova
SEX CORD TUMOR WITH ANNULAR TUBULES IN A TEENAGE GIRL: CASE STUDY

391 Dmitry V. Spekov, Marina V. Drozdova, Igor A. Anikin, Sergey N. Il'in
ABERRANT INTERNAL CAROTID ARTERY IN A PATIENT WITH SECRETORY OTITIS MEDIA: CASE STUDY

REVIEW

395 Sergey V. Voronin, Vitaly V. Omelyanovskiy, Polina A. Mukhortova, Aleksandra A. Slabikova
OVERVIEW OF INTERNATIONAL NEONATAL SCREENING PROGRAMS

406 Mikhail P. Kostinov, Marina V. Fedoseenko
PROTECTION AGAINST MENINGOCOCCAL INFECTION FROM THE FIRST MONTHS OF LIFE AND WITHOUT AGE RESTRICTIONS — THE RESPONSE TO MODERN EPIDEMIOLOGICAL CHALLENGES

419 Valentin I. Popadyuk, Evgenii S. Savel'ev, Elena E. Savel'eva
DIAGNOSIS AND REHABILITATION APPROACHES IN CHILDREN WITH HEARING LOSS AND DEAFNESS IN RUSSIAN FEDERATION

CLINICAL RECOMMENDATIONS

432 Sergey N. Avdeev, Zaurbek R. Aysanov, Vladimir V. Arkhipov, Nataliya G. Astaphieva, Aleksander A. Baranov, Andrey S. Belevskiy, Igor V. Bukhtiyarov, Olga S. Vasilyeva, Elena A. Vishneva, Nataliya A. Geppe, Irina V. Demko, Aleksander V. Emel'yanov, Galina L. Ignatova, Nataliya I. Il'ina, Nadezhda P. Knyazhetskaya, Oksana M. Kurbacheva, Yulia G. Levina, Igor V. Leshchenko, Aleksander B. Malakhov, Nataliya N. Meshcheryakova, Leyla S. Namazova-Baranova, Nataliya M. Nenasheva, Gennadiy A. Novik, Kseniya S. Pavlova, Aleksander N. Pampura, Liliya R. Selimzyanova, Leonid A. Strizhakov, Dariya S. Fomina, Musa R. Haitov, Aleksander G. Chuchalin, Ivan N. Shishimorov, Lubov A. Shpagina, Kamilla E. Efendieva
ASTHMA MANAGEMENT CURRENT GUIDELINES

495 Nataliya A. Averkina, Aleksander A. Baranov, Sergey V. Bel'mer, Tatiyana T. Boraeva, Tatiyana A. Borovik, Tatiyana V. Bushueva, Elena A. Vishneva, Aleksander V. Gorelov, Olga S. Gundobina, Margarita M. Gurova, Yuliya A. Dmitrieva, Irina N. Zakharova, Nataliya G. Zvonkova, Aleksander A. Zvyagin, Nurali Z. Zokirov, Elena V. Kaytukova, Elena V. Komarova, Elena A. Kornienko, Elena I. Kondratieva, Sergey I. Kutsev, Maxim M. Lokhmatov, Leonid Ya. Klimov, Elena V. Loshkova, Andrew V. Nalyotov, Leyla S. Namazova-Baranova, Viktoria A. Kuryaninova, Valeriya P. Novikova, Niso D. Odinaeva, Mariya M. Platonova, Aleksander S. Potapov, Mariya O. Revnova, Irena E. Romanovskaya, Elena A. Roslavl'tseva, Liliya R. Selimzyanova, Irina V. Sichinava, Vera A. Skvortsova, Andrey N. Surkov, Rustem F. Tepaev, Andrey P. Fisenko, Anatoly I. Khavkin, Ekaterina A. Yablokova, Galina N. Yankina, Kamilla E. Efendieva
"CELIAC DISEASE-2025": PROJECT OF CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN

SHORT REPORTS

523 Amanzhan S. Aldanyazov, Larisa Yu. Popova, Elena A. Zlodeeva, Galina D. Alemanova, Akmer A. Albakasova, Alfiya M. Masagutova, David Dyondyoshi, Alina K. Makenova, Darya S. Obyedkova, Ilya N. Nikiforov
SPORADIC TP63 GENE MUTATION WITH COMBINED IMMUNODEFICIENCY AND A PREVIOUSLY UNREPORTED GENETIC MUTATION (HG3B): CASE REPORT

NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

530 **THE FDA HAS APPROVED A NEW DRUG FOR THE PREVENTION OF MIGRAINES IN CHILDREN**

530 **PURCHASE OF MEDICINES FOR RARE DISEASES BY REGIONS**

530 **VACCINATION AGAINST MENINGOCOCCAL INFECTION MAY BE INCLUDED IN THE NATIONAL CALENDAR OF PREVENTIVE VACCINATIONS**



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Этот номер мы впервые готовили без нашего любимого научного редактора — Федора Игоревича Петровского. И это было нелегко. Нам не хватало его широчайшей эрудиции и ценных комментариев, отличного знания клинической фармакологии и виртуозного владения современной биоинформатикой. Невосполнимая потеря, но мы будем хранить память о нашем коллеге и соратнике! Мы обязательно постараемся поднять журнал на новую высоту и посвятим это профессору Петровскому — невероятно скромному, но высокопрофессиональному и доброму человеку — со словами благодарности за годы совместной работы. Дорогие коллеги, мы просто обязаны помнить уходящих соратников — не для них, а для нас самих! Потому что именно эта память о каждом, передаваемая из поколения в поколение, по сути, и обеспечивает золотое наследие народа, код вечной жизни и процветание государства! И будем верны этой памяти! Ну а новый номер журнала получился объемным и интересным. Приятного вам знакомства с новым выпуском «Педиатрической фармакологии».

С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей
НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
советник ВОЗ, член бюро Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA),
почетный профессор Университета Фоджа (Италия),
почетный член педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

Dear colleagues and friends!

This is the first time we have prepared the issue without our beloved scientific editor, Fyodor Igorevich Petrovsky. It was not easy. We missed his broad erudition and valuable comments, his excellent knowledge of clinical pharmacology and his brilliant mastery in modern bioinformatics! It is grievous loss, but we will cherish the memory of our colleague and companion. We will definitely try to bring our journal to ever-greater heights and dedicate it to professor Petrovsky, incredibly humble but highly professional and kind man, with words of gratitude for all the years of collaboration. Dear colleagues, we simply have to remember our passing companions, not for them but for ourselves! This is the memory of everyone transferred from generation to generation, that essentially ensures the golden heritage of the people, the code of eternity, and the prosperity of the country! We will hold this memory! Well, the new issue of the journal turned out to be extensive and interesting! Enjoy your encounter with the new issue of "Pediatric Pharmacology".

Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Institute of Maternity
and Childhood of Pirogov Russian National Research Medical University,
Head of Pediatrics and Child Health Research
Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery,
WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA)
Standing Committee Board,
the Past-President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA),
Honorary professor of University of Foggia (Italy),
Honorary member of pediatric department of Royal College of Physicians of Ireland
Leyla Namazova-Baranova

Е.В. Сибирская, И.В. Караченцова, М.С. Должникова, П.О. Никифорова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками у девочки-подростка: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Савельевой Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (925) 505-31-04, e-mail: 5053104@list.ru

Обоснование. Опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками является редкой патологией яичников. Частота встречаемости данной патологии составляет всего 6% от всех первичных новообразований яичников. Клинические проявления заболевания разнообразны и зачастую индивидуальны. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство. **Описание клинического случая.** Пациентка М., 12 лет, поступила в стационар с жалобами на рецидивирующие кровотечения из половых путей. Из анамнеза заболевания известно, что у пациентки была заподозрена дермоидная киста правого яичника по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Повторная госпитализация была в отделение гематологии и химиотерапии в связи с постгеморрагической железодефицитной анемией. При повторном УЗИ было обнаружено солидное образование в структуре правого яичника размерами 67 × 42 × 54 мм с активным кровотоком. При поступлении в стационар был поставлен предварительный диагноз: «D39.1 Новообразование неопределенного или неизвестного характера: яичника». При бимануальном исследовании справа от матки определялось образование размерами до 7 см, тугоэластической консистенции, безболезненное при пальпации, в связи с чем предварительный диагноз был подтвержден. После проведенного хирургического удаления опухоли правого яичника новообразование отправлено на гистологическое исследование, где патологоанатомом было сделано заключение о том, что морфологическая картина соответствует опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками. На основании патологоанатомического исследования онкологом был поставлен окончательный диагноз: «C56 Злокачественное новообразование яичника». При выписке пациентке было назначено дообследование и даны рекомендации для уточнения стадии заболевания и определения показаний к противоопухолевой терапии. **Заключение.** Для девочек-подростков необходимо регулярное наблюдение у гинеколога в связи с тем, что многие заболевания могут иметь стертую клиническую картину или ее отсутствие.

Ключевые слова: клинический случай, опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками, синдром Пейтца – Егерса, опухоль яичников

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Должникова М.С., Никифорова П.О. Опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками у девочки-подростка: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(4):386–390. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2928>

Elena V. Sibirskaia, Irina V. Karachentsova, Mariya S. Dolzhnikova, Polina O. Nikiforova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Sex Cord Tumor with Annular Tubules in a Teenage Girl: Case Study

Background. Sex cord tumor with annular tubules is a rare ovarian pathology. Its incidence is only 6% of all primary ovarian neoplasms. The clinical signs of this disease are diverse and often individual. The major treatment option is surgery. **Case description.** Patient M., 12 years old, was admitted to the hospital with complaints on recurrent genital bleeding. Historical information: patient had suspected dermoid cyst of the right ovary according to ultrasound. The patient was readmitted to the hematology and chemotherapy department due to posthemorrhagic iron deficiency anemia. Next ultrasound has revealed solid mass in the structure of right ovary, 67 × 42 × 54 mm, with active blood flow. Preliminary diagnosis of “D39.1 Neoplasm of uncertain or unknown behavior: Ovary” was made upon admission to the hospital. The mass up to 7 cm in size, low-elastic consistency, painless at palpation has been revealed to the right of the uterus via bimanual examination. Thus, the preliminary diagnosis was confirmed. The tumor of the right ovary was sent for histological examination after its surgical removal. The pathologist concluded that the morphological picture corresponds to sex cord tumor with annular tubules. Oncologist has made the final diagnosis according to pathoanatomical examination: “C56 Malignant neoplasm of ovary”. The patient was suggested to perform additional examination and recommendations were given at discharge to clarify the disease stage and determine the indications for antineoplastic therapy. **Conclusion.** Regular admissions to gynecologist are crucial for teenage girls since many diseases can have subtle or no clinical signs.

Keywords: case study, sex cord tumor with annular tubules, Peutz-Jeghers syndrome, ovarian tumor

For citation: Sibirskaia Elena V., Karachentsova Irina V., Dolzhnikova Mariya S., Nikiforova Polina O. Sex Cord Tumor with Annular Tubules in a Teenage Girl: Case Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):386–390. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2928>

ОБОСНОВАНИЕ

Рак яичников занимает восьмое место по распространенности онкологических заболеваний среди женщин во всем мире [1].

Всемирная организация здравоохранения делит рак яичников на три группы: эпителиальный, зародышевый и стромальный рак полового тяжа. Опухоли стромы полового тяжа — это относительно редкий вид новообразований яичников, составляющий всего 8% всех первичных новообразований яичников, среди которых опухоль полового тяжа с кольцевидными трубками занимает всего 6% [1]. Более чем у 30% пациенток встречается синдром Пейтца – Егерса, который является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и характеризуется развитием многочисленных гамартомных полипов в желудке, тонкой и толстой кишках, а также гиперпигментированными участками на коже и слизистых оболочках круглой или овальной формы, диаметром от 1 до 5 мм, темно-коричневого цвета. Средний возраст диагностики sporадической опухоли полового тяжа с кольцевидными трубками составляет 36 лет, а опухоли, связанной с синдромом Пейтца – Егерса, — 27 лет, что впервые было выявлено в исследовании R.E. Scully в 27 случаях из 72 обследованных женщин. У 25 пациенток наблюдалось преждевременное сексуальное развитие. В 4 случаях, связанных с синдромом Пейтца – Егерса, были выявлены признаки рака шейки матки [2, 3].

Гистопатология опухолей отличается наличием кольцевидных трубочек разной структуры — простой или сложной [4]. Простая структура характерна для sporадических случаев опухолей полового тяжа, каналцы имеют форму кольца с ядрами, расположенными по периферии вокруг гиалинизированного центрального тельца. Опухоль чаще односторонняя и гораздо больших размеров, чем при ассоциированной с синдромом Пейтца – Егерса, при бимануальном исследовании ее удается пальпировать. Клетки опухоли содержат эозинофильную цитоплазму, у 40% отмечается гиперэстрогения. В эндометрии отмечаются децидуальные изменения, связанные с гормональным влиянием опухоли. Прогноз при этом виде опухоли неблагоприятный. Опухолевые клетки могут метастазировать по лимфатическим сосудам, возможно возникновение поздних рецидивов. Также возможно продуцирование мюллеровой ингибирующей субстанции и прогестерона [5].

Сложная структура характерна для опухолей, ассоциированных с синдромом Пейтца – Егерса, характеризуется наличием колец, включающих множественные гиалинизированные ядра с кальцификатами. Размеры опухоли не превышают 3 см, в связи с чем пальпировать ее не удастся. Клетки имеют столбчатую форму с округлыми гиперхромными ядрами. Ядерная атипия и фигуры митоза встречаются редко. Прогноз при данном виде опухоли более благоприятный.

Клиническая картина опухоли стромы полового тяжа неспецифична. В исследование стромальных опухолей полового тяжа яичников M.J. Jiang и соавт. были включены в общей сложности 63 пациентки, средний возраст которых составил 52 года. У 18 пациенток наблюдались нерегулярные маточные кровотечения, у 7 пациенток — гирсутизм, у 3 были сильные боли в животе, у 2 пациенток отмечалось повышение сывороточного онкомаркера CA-125, у 25 — повышенный уровень тестостерона [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка М., 12 лет, поступила повторно в хирургическое гинекологическое отделение Обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница» ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) в плановом порядке в связи с рецидивирующими кровотечениями из половых путей.

Из анамнеза известно: ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой невынашивания, преэклампсией. Девочка родилась от первых срочных оперативных родов. Масса тела при рождении — 4080 г, длина — 53 см, состояние по шкале APGAR — 7/8 баллов. Выписалась из роддома на 7-е сут жизни.

Аллергологический анамнез отягощен сезонным аллергическим риноконъюнктивитом. В анамнезе — эпизоды острых респираторных вирусных инфекций с низкой частотой встречаемости. Отсутствуют указания на хронические соматические патологии, травмы в анамнезе, хирургические вмешательства и гемостазные нарушения.

Гинекологический анамнез: менархе в 12 лет, далее менструации по 4 дня через 28–30 дней, нерегулярные, болезненные. Молочные железы развитые, пальпируется железистая ткань без очаговых уплотнений.

Через полгода менструации длительные, обильные. Обследовалась по месту жительства, выявлена киста правого яичника, после чего наблюдалась у гинеколога. При повторном обследовании по данным УЗИ в структуре правого яичника визуализировалось солидное образование размерами 64 × 40 × 53. Была заподозрена дермоидная киста, что явилось показанием к направлению в специализированное учреждение.

С дифференциально-диагностической целью для уточнения диагноза и определения адекватной тактики ведения пациентка направлена в Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница» ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). Находилась в хирургическом гинекологическом отделении с маточным кровотечением. Проводился гормональный гемостаз: комбинация дезогестрела и этинилэстрадиола по схеме 21 день активного приема препарата с последующим 7-дневным интервалом без гормональной нагрузки. В анализе крови было выявлено снижение уровня гемоглобина до 93 г/л.

Следующая госпитализация была в отделение гематологии и химиотерапии № 3 через месяц в связи с постгеморрагической железодефицитной анемией, проведено лечение с положительным эффектом. При УЗИ малого таза в структуре правого яичника визуализировалось солидное образование размерами 67 × 42 × 54 мм с активным кровотоком. Последняя менструальноподобная реакция 23–30.12.2023. Пациентка повторно госпитализирована в хирургическое гинекологическое отделение с целью контрольного обследования и определения дальнейшей тактики ведения.

Физикальная диагностика

Состояние пациентки при поступлении средней тяжести (обусловлено анемией средней тяжести, жалобами на рецидивирующие кровотечения из половых путей), самочувствие удовлетворительное, созна-

ние ясное, положение активное, ребенок контактен. Телосложение нормостеническое. Физическое развитие среднее, гармоничное: рост — 153 см, масса тела — 50,3 кг, индекс массы тела — 21,49. Кожные покровы без изменений, физиологической окраски и влажности. Слизистые оболочки влажные, розовые. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Отеков нет. Пальпируются мелкие подвижные безболезненные периферические лимфатические узлы, кожа над ними не изменена. Мышечная система развита удовлетворительно, тонус мышц нормальный. Форма грудной клетки правильная. Частота дыхательных движений — 20/мин. Над легкими ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 87 уд./мин. Артериальное давление — 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул — склонность к запорам. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диурез адекватен водной нагрузке. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

Предварительный диагноз

D39.1 Новообразование неопределенного или неизвестного характера: яичника.

Диагностические процедуры

Наружные половые органы развиты правильно, клитор не увеличен, гимен бахромчатый, эстрогенизирован. Выделения слизистые. При вульвовагиноскопии: слизистая оболочка влагалища розовая, шейка коническая, зев точечный. При бимануальном исследовании: матка в срединном положении, не увеличена, плотная, подвижная, безболезненная. Справа от матки определяется образование размерами до 7 см, тугоэластической консистенции, безболезненное при пальпации. Слева придатки не увеличены, безболезненны.

Клинический диагноз

На основании клинико-анамнестических данных выставлен клинический диагноз: «D39.1 Новообразование неопределенного или неизвестного характера: яичника».

Медицинские вмешательства

В асептических условиях после соответствующей обработки операционного поля по верхнему полюсу пупка введен троакар, наложен карбоксиперитонеум 12 мм вод. ст. и введен лапароскоп. В типичных точках в правой и левой подвздошной областях введены 5-мм троакары для инструментария. Пациентка переведена в положение Транделенбурга. В брюшной полости выпота не обнаружено. Печень не увеличена, коричневая, поверхность гладкая, край острый. Желчный пузырь серо-голубого цвета, в спавшемся состоянии. Круглая связка печени утолщена, не отечна. Желудок спавшийся, поверхность не изменена. Parietalная брюшина во всех отделах не изменена. Петли тонкой кишки и толстой кишки не расширены, поверхность розовая, брыжейка, червеобразный отросток не изменены. Тело матки нормальной величины, серозный покров розовый. Правая маточная труба визуально не изменена, фимбриальный отдел свободный. Правый яичник увеличен в размерах за счет округлого образования диаметром около 8,5 см (см. рисунок). Левая маточная



Рисунок. Лапароскопическая картина
Источник: Сибирская Е.В. и соавт., 2023.

Figure. Laparoscopic view
Source: Sibirskaya E.V. et al., 2023.

труба визуально не изменена, фимбриальный отдел свободный. Левый яичник дольчатого строения, размерами 2,0 × 1 × 1,5 см, не изменен. Тупым и острым путем проведено вылушивание образования правого яичника в пределах здоровых тканей. Гемостаз проводился точечно, при помощи биполярной коагуляции. Макропрепарат извлечен через пупочную апертуру в эндобаге и отправлен на гистологическое исследование с иммуногистохимией.

Проведено послеоперационное УЗИ органов малого таза. Матка расположена срединно, в положении *anteversio*, *anteflexio*. Размеры тела — 48 × 35 × 51 мм, шейка — 37 × 23 мм. Угол между телом и шейкой выражен хорошо, структура миометрия однородная, полость матки и цервикальный канал не расширены. Толщина эндометрия — 5 мм, структура однородная. Правый яичник размерами 28 × 18 × 23 мм, без выраженного фолликулярного аппарата. Левый яичник размерами 27 × 19 × 24 мм, без выраженного фолликулярного аппарата. Свободная жидкость в малом тазу не выявлена. Дополнительные образования в малом тазу не выявлены.

Послеоперационный период у пациентки протекал без осложнений.

Патологоанатомическое исследование

Макроскопическое исследование: фрагментированное новообразование общим размером 8 × 7 × 3 см, желтовато-серого цвета.

Микроскопическое исследование: в материале ткань опухоли, построенной из разного размера округлых гнезд, на поперечном сечении которых определяются многочисленные округлые трубчатые структуры, в просвете которых обнаруживался эозинофильный материал. На периферии гнездовых структур высокие клетки с базально ориентированными округлыми ядрами. Цитоплазма клеток слабозозинофильная. Ядерная атипия не выявлена. Строма местами гиалинизирована. Митотическая активность низкая, 0–1 митоз на 10 полей зрения, ×400. Не выявлено лимфоваскулярной инвазии и некрозов. При иммуногистохимическом исследовании отрицательные реакции с маркерами SALL4, CD10, OCT3/4, EMA, CD117, очаговая слабая экспрессия CD56, диффузная экспрессия inhibin A, calretinin.

Патологоанатомическое заключение: морфологическая картина опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубочками.

Заключение онколога: опухоль стромы полового тяжа с кольцевидными трубками неопределенной степени злокачественности. Для уточнения стадии заболевания и определения показаний к противоопухолевой терапии было назначено дообследование и даны рекомендации.

Заключительный диагноз: «C56 Злокачественное новообразование яичника».

Рекомендации

Пациентка была выписана со следующими рекомендациями: наблюдение детского онколога, педиатра, гинеколога и гастроэнтеролога; контроль уровня альфа-фетопротеина, бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека — 1 раз в месяц в течение первого года; контроль уровня лактатдегидрогеназы венозной крови — 1 раз в 3 мес; УЗИ органов брюшной полости и малого таза — 1 раз в 3 мес, компьютерная томография органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием, сцинтиграфия костей скелета с технецием; эзофагогастроскопия, колоноскопия для исключения синдрома Пейтца – Егерса; повторная консультация (телемедицинская с результатами обследования).

ОБСУЖДЕНИЕ

Опухоли стромы полового тяжа являются достаточно редкими, однако при диагностике опухолевых заболеваний яичников нельзя исключать данный вид образований [7].

Этиология опухолей стромы полового тяжа неизвестна, но практически во всех гранулезоклеточных опухолях взрослого типа присутствует мутация генов *FOXL12* и *DICER1*. Также возникновение заболевания может коррелировать с синдромами Олье, Пейтца – Егерса [8].

Одна из наиболее распространенных опухолей данной морфологической формы — опухоль из гранулезы клеток взрослых — может мимикрировать под различные эпителиальные новообразования. Основным видом опухолей для дифференциальной диагностики может служить эндометриоидная карцинома, которая в своем составе может иметь тяжи и микрофолликулы. Ведущим методом, позволяющим различить эти новообразования, является иммуногистохимия. Дифференциальный поиск не ограничивается данным видом опухоли. Сюда относятся склерозирующая стромальная опухоль, лютеинизированная текома, связанная со склерозирующим перитонитом, и микрокистозная стромальная опухоль. Склерозирующие стромальные опухоли зачастую диагностируются неправильно. В стромальных новообразованиях других типов имеются сосудистые компоненты, а также псевдодольки. В склерозирующих стромальных опухолях псевдодольки содержат примесь фибробластов и слаболютеинизированных клеток. Лютеинизированная текома имеет свойство, что следует из ее полного названия, вызывать склерозирующий перитонит. Микрокистозная стромальная опухоль может имитировать текому или опухоль стероидных клеток, но является отрицательной по ингибину и кальретинину, окрашивается на CD10 и бета-катенин [9].

В исследовании S. Kamoun и соавт. было сообщено о 4 случаях опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубками, собранных в отделении патологии Института Салаха Азайеза в Тунисе за последние 12 лет. Возраст пациенток варьировал от 10 до 32

лет. У одной пациентки была выявлена связь с синдромом Пейтца – Егерса. Симптомы у 3 пациенток были неспецифическими, у 1 — связаны с преждевременным половым созреванием. Во всех случаях опухоли были односторонними, их размер варьировал от 0,5 до 28 см. Иммуногистохимический анализ показал, что опухолевые клетки экспрессируют ингибин и кальретинин. В данном исследовании был проведен систематический обзор литературы, в котором выявлено 166 случаев, где авторы проанализировали особенности опухолей стромы полового тяжа, сравнивали спорадические и синдромные формы, доброкачественные и злокачественные. В результате сделаны выводы о том, что опухоли стромы полового тяжа с кольцевидными трубками являются редкими, обычно доброкачественными. Основные методы дифференциальной диагностики — гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Злокачественные формы встречаются в 20% случаев, чаще при спорадических формах [10].

Лечение хирургическое, основанное на удалении опухоли и овариэктомии, ввиду относительной нечувствительности опухоли к адъювантной химиотерапии и лучевой терапии [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика опухолей яичников зачастую затруднена в связи со стертой клинической картиной либо в связи с ее отсутствием [12]. Опухоли яичников нередко прячутся под масками различных заболеваний, в том числе под маской ожирения [13]. Абдоминальный болевой синдром становится выраженным только на поздних стадиях заболевания, при огромных размерах образований; чаще боли могут носить тянущий, ноющий характер, что значительно затрудняет диагностику, так как данные виды болевого синдрома пациентка чаще всего связывает с нарушением диеты, иными заболеваниями и не обращается к гинекологу. В данном клиническом случае единственным симптомом были длительные и рецидивирующие кровотечения из половых путей. Исходя из вышесказанного можно утверждать, что очень важным аспектом в своевременной диагностике опухолей является регулярный осмотр гинеколога вкупе с проведением УЗИ органов брюшной полости и малого таза, которое представляет собой «золотой стандарт» в диагностике опухолей репродуктивной системы. При обнаружении любого образования яичника врачу необходимо проявлять онконастороженность и обследовать пациентку по всем современным рекомендациям с позиций профилактики рака. Своевременная диагностика и лечение опухолей позволяют сохранить жизнь пациентки, предотвращают тяжелые осложнения и сохраняют репродуктивное здоровье.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери ребенка было получено информированное добровольное согласие. Данные пациента обезличены.

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written informed voluntary consent. The patient's data has been anonymized.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Сибирская — работа со списком литературы, редактирование статьи.

И.В. Караченцова — написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

М.С. Должникова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

П.О. Никифорова — редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena V. Sibirskaya — working with reference list, manuscript editing.

Irina V. Karachentsova — manuscript writing, working with reference list, manuscript editing.

Mariya S. Dolzhnikova — review of scientific publications on the manuscript topic, manuscript writing, working with reference list, manuscript editing.

Polina O. Nikiforova — manuscript editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.В. Сибирская

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

И.В. Караченцова

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690X>

М.С. Должникова

<https://orcid.org/0009-0007-8172-1510>

П.О. Никифорова

<https://orcid.org/0000-0001-5046-9016>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wang Y, Dong R, Ma Y, et al. Histological changes of non-Peutz-Jegher syndrome associated ovarian sex cord tumor with annular tubules in childhood. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(8):8470–8478.
2. Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer*. 1982;50(7):1384–1402. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19821001\)50:7<1384::aid-cnrcr2820500726>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19821001)50:7<1384::aid-cnrcr2820500726>3.0.co;2-5)
3. Scully RE. Sex cord tumor with annular tubules a distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer*. 1970;25(5):1107–1121. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197005\)25:5<1107::aid-cnrcr2820250516>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197005)25:5<1107::aid-cnrcr2820250516>3.0.co;2-7)
4. Javadi S, Ganeshan DM, Jensen CT, et al. Comprehensive review of imaging features of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(4):1519–1529. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-021-02998-w>
5. Козаченко В.П. Опухоли стромы полового тяжа // *Онкогинекология*. — 2015. — № 4. — С. 41–47. [Kozachenko VP. Sex cord stromal tumors. *Onkoginekologiya*. 2015;(4):41–47. (In Russ).]
6. Jiang MJ, Le Q, Yang BW, et al. Ovarian sex cord stromal tumours: analysis of the clinical and sonographic characteristics of different histopathologic subtypes. *J Ovarian Res*. 2021;14(1):53. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00805-0>
7. Гинекология: учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. — 480 с. [Ginekologiya: Textbook. Savelyeva GM, Breusenko VG, eds. 4th edn., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 480 p. (In Russ).]
8. Гинекология по Уильямсу / под ред. Б.Л. Хоффман, Дж.О. Шорджа, Л.М. Хальворсон и др.; адапт. пер. с англ. под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. — 1280 с. — («Золотая серия»). [Ginekologiya po Uil'yamsu. Khoffman BL, Shordzh DzhO, Khalvorson LM, et al., eds.; Sukhikh GT, Serov VN, eds. of adapt. transl. from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 1280 p. ("Zolotaya seriya"). (In Russ).]
9. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. *Pathology*. 2018;50(1):5–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.007>
10. Kamoun S, Charfi L, Doghri R, et al. Sex cord tumors with annular tubules: About 4 cases and literature review. *Ann Pathol*. 2023;43(5):400–406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpat.2023.01.018>
11. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек (аналитический обзор) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2016. — № 4. — С. 18–26. [Adamyan LV, Sibirskaya EV, Bogdanova EA, et al. Diagnosis and clinical features of ovarian benign tumors in girls and young women (analytical review). *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2016;(4):18–26. (In Russ).]
12. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Скапенков И.Н. и др. Особенности дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей яичников у девочек (клинический случай незрелой тератомы яичника) // *Педиатрическая фармакология*. — 2023. — Т. 20. — № 3. — С. 256–260. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i3.2585> [Sibirskaya EV, Karachentsova IV, Skapenkov IN, et al. Vulvovaginitis in childhood and adolescence in a gynecologist practice. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(3):256–260. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i3.2585>]
13. Соломатина А.А., Караченцова И.В., Волкова П. и др. Клинический случай гигантской муцинозной цистаденомы у девочки-подростка // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2019. — Т. 15. — № 3. — С. 99–106. — doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-13000> [Solomatina AA, Karachentsova IV, Volkova P, et al. A clinical case of giant mucinous cystadenoma in a teenage girl. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2019;15(3):99–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-13000>]

Статья поступила: 26.12.2024, принята к печати: 16.08.2025

The article was submitted 26.12.2024, accepted for publication 16.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Караченцова Ирина Васильевна, к.м.н. [Irina V. Karachentsova, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (925) 505-31-04; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

Сибирская Елена Викторовна, д.м.н., профессор [Elena V. Sibirskaya, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elsibirskaya@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1356-9252

Должникова Мария Сергеевна, студентка [Maria S. Dolzhnikova, student]; **e-mail:** ddvmmrr@gmail.com

Никифорова Полина Олеговна [Polina O. Nikiforova, MD]; **e-mail:** pol_nikiforova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7120-3165

Д.В. Спеков, М.В. Дроздова, И.А. Аникин, С.Н. Ильин

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Клинический случай aberrантной внутренней сонной артерии у пациента с экссудативным средним отитом

Автор, ответственный за переписку:

Дмитрий Валерьевич Спеков, врач-оториноларинголог отделения реконструктивной хирургии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи

Адрес: 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9, **тел.:** +7 (965) 023-92-42, **e-mail:** di_900@mail.ru

Аберрантная внутренняя сонная артерия — это редкая врожденная аномалия, при которой данный сосуд располагается латеральнее своей типичной локализации, может занимать значительную часть барабанной полости и в ряде случаев прилежать к медиальной поверхности барабанной перепонки. Одной из наиболее распространенных теорий этиологии данной аномалии является образование коллатеральных путей кровообращения, обусловленных агенезией первого эмбрионального сегмента внутренней сонной артерии. Частота встречаемости в популяции — 1%. По данным зарубежной литературы, аберрантная внутренняя сонная артерия выявлялась после массивного кровотечения во время мириготомии либо как случайная находка при проведении компьютерной томографии. В данной статье представлен редкий клинический случай сочетания аберрантной сонной артерии с экссудативным средним отитом. На клиническом примере у ребенка 4 лет выявлено скрытое течение аномалии внутренней сонной артерии. Недостаточная диагностика на предоперационном этапе этой патологии в последующем могла привести к фатальному массивному кровотечению. Представлен альтернативный способ лечения экссудативного среднего отита при наличии высоких рисков тимпаностомии, заключающийся в пролонгированном дренировании барабанной полости при помощи силиконового микрокатетера, установленного в глоточное устье слуховой трубы. Демонстрируемое сочетание аберрантной сонной артерии и экссудативного среднего отита требует от врача повышенной настороженности при проведении любых, даже самых рутинных манипуляций. Выполнение компьютерной томографии височных костей должно входить в обязательный спектр исследований у пациентов с диагнозом «экссудативный средний отит», которым планируется проведение хирургических манипуляций в барабанной полости.

Ключевые слова: аномалии развития височной кости, аберрантная внутренняя сонная артерия, экссудативный средний отит, отосирургия, тимпаностомия, пролонгированное дренирование барабанной полости

Для цитирования: Спеков Д.В., Дроздова М.В., Аникин И.А., Ильин С.Н. Клинический случай аберрантной внутренней сонной артерии у пациента с экссудативным средним отитом. Педиатрическая фармакология. 2025;22(4): 391–394. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2934>

Dmitry V. Spekov, Marina V. Drozdova, Igor A. Anikin, Sergey N. Il'in

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russian Federation

Aberrant Internal Carotid Artery in a Patient with Secretory Otitis Media: Case Study

Aberrant internal carotid artery is rare congenital anomaly when this vessel is located lateral to its typical location. It can take significant part of tympanic cavity and in some cases adjoin to eardrum medial surface. One of the most common theories on its etiology is the development of bypassing vessels due to agenesis of the first embryonic segment of internal carotid artery. Its prevalence in population is 1%. The aberrant internal carotid artery has been revealed after massive bleeding during myringotomy or as an incidental finding during computed tomography, based on foreign literature. This article presents rare clinical case of aberrant carotid artery and comorbid secretory otitis media. Case study of 4 years old child with asymptomatic course of internal carotid artery anomaly. Its underdiagnosis at preoperative stage could lead to fatal massive bleeding. Alternative method of secretory otitis media management with high risks of tympanostomy is presented. It included prolonged tympanic cavity drainage via silicone microcatheter installed in pharyngeal opening of the Eustachian tube. This combination of aberrant carotid artery and secretory otitis media requires of doctor to be more alerted careful at any manipulations (even the most routine). Temporal bones computed tomography should be included in the mandatory range of examinations for all patients diagnosed with secretory otitis media who are planning surgery in tympanic cavity.

Keywords: temporal bone abnormal development, aberrant internal carotid artery, secretory otitis media, otosurgery, tympanostomy, prolonged transtympanic drainage

For citation: Spekov Dmitry V., Drozdova Marina V., Anikin Igor A., Il'in Sergey N. Aberrant Internal Carotid Artery in a Patient with Secretory Otitis Media: Case Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):391–394. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2934>

ВВЕДЕНИЕ

Аберрантная внутренняя сонная артерия (ВСА) — это редкая врожденная аномалия, при которой данный сосуд располагается латеральнее своей типичной локализации, может занимать значительную часть барабанной полости и в ряде случаев прилежать к медиальной поверхности барабанной перепонки.

Одной из наиболее распространенных теорий этиологии данной аномалии является образование коллатеральных путей кровообращения, обусловленных агенезией первого эмбрионального сегмента внутренней сонной артерии [1, 2].

Клиническая картина аберрантной ВСА неспецифична. У подавляющего числа пациентов отсутствуют какие-либо жалобы. В ряде случаев могут наблюдаться снижение слуха по кондуктивному типу, пульсирующий ушной шум и болевые ощущения в ухе. При отомикроскопии возможна визуализация образования за барабанной перепонкой, белого или розоватого цвета, которое локализуется в передненижнем отделе барабанной полости с возможными явлениями пульсации.

У детей при данной аномалии возможен сопутствующий выпот в барабанной полости, возникающий вследствие нарушения проходимости тимпанального устья слуховой трубы, суженного аберрантной ВСА [3–5]. При отсутствии лучевых исследований данная аномалия может быть расценена врачами-клиницистами как экссудативный средний отит, высокое расположение луковицы яремной вены или новообразование барабанной полости (параганглиома и др.).

Частота встречаемости аберрантной ВСА, по разным оценкам, составляет менее 1% от общей популяции [6, 7]. В большинстве случаев, описанных в литературе, диагноз был поставлен только после массивного кровотечения, возникшего во время миринготомии и других хирургических вмешательств в барабанной полости, или являлся случайной находкой при выполнении компьютерной томографии (КТ) височных костей [8].

На сегодняшний день не существует единой тактики лечения кровотечения из интратимпанального отдела ВСА. Обычно используются тампонада барабанной полости или эмболизация и лигирование ВСА. Однако данные методы, в свою очередь, могут привести к развитию таких ятрогенных осложнений, как гемипарез, афазия и образование псевдоаневризмы ВСА [9].

Тимпаностомия с установкой тимпаностомической трубки — наиболее распространенная малоинвазивная хирургическая процедура, выполняемая при экссудативном среднем отите. Ежегодно врачи-оториноларингологи проводят тысячи таких операций. Тем не менее, нельзя упускать из виду опасность этой манипуляции при возможном наличии аберрантной ВСА [10].

В данной статье представлено редкое клиническое наблюдение аберрантной ВСА в сочетании с экссудативным средним отитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент С., 4 года, поступил на лечение в детское оториноларингологическое отделение Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи в апреле 2024 г. с жалобами на задержку речевого развития, снижение слуха на оба уха, больше на правое. В течение длительного времени (более 2 лет) наблюдается у врача-оториноларинголога с диагнозом: «Двусторонний экссудативный средний отит».

Из анамнеза известно, что пациенту в возрасте 3 лет проведена аденотомия под общей анестезией. Ранее

осуществлялась попытка тимпаностомии, неудачная по неизвестным причинам. Ребенок состоит на диспансерном учете у нефролога с диагнозом: «Хронический пиелонефрит. Врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Состояние после хирургической коррекции».

По данным оториноларингологического статуса на момент поступления при передней риноскопии отмечалась отечная слизистая оболочка полости носа, влажная; патологическое отделяемое отсутствовало. Носовая перегородка по средней линии. Носовое дыхание было удовлетворительным.

При проведении фарингоскопии: зев симметричен, слизистая оболочка глотки розовая. Небные миндалины II степени гипертрофии, лакуны выражены слабо, свободные. Задняя стенка глотки не раздражена.

Отомикроскопия: AS = AD; заушная область не изменена. Наружный слуховой проход широкий, свободный, барабанная перепонка синюшная, умеренно втянута, утолщена, рукоятка молоточка резко контурировалась, дефекты отсутствовали (рис. 1). При нажатии аспиратором на барабанную перепонку во время отомикроскопии отмечалась ее повышенная плотность, приближенная к костной.

Эндоскопическое исследование носоглотки позволило выявить гипертрофию трубных валиков и глоточной миндалины I–II степени.

По результатам аудиологического исследования установлено следующее.

Коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП): пороги обнаружения КСВП воздушной проводимости зарегистрированы справа при интенсивности сигнала 60 дБ, слева — при интенсивности сигнала 30 дБ над порогом слышимости, что соответствует поведенческим порогам справа 50 дБ и слева 20 дБ. Пороги обнаружения КСВП костной проводимости зарегистрированы справа при интенсивности сигнала 40 дБ, слева — при интенсивности сигнала 30 дБ, что соответствует поведенческим порогам справа 30 дБ и слева 20 дБ.

При проведении импедансной аудиометрии с двух сторон зарегистрирована тимпанограмма типа «В», отсутствие акустических рефлексов с двух сторон.

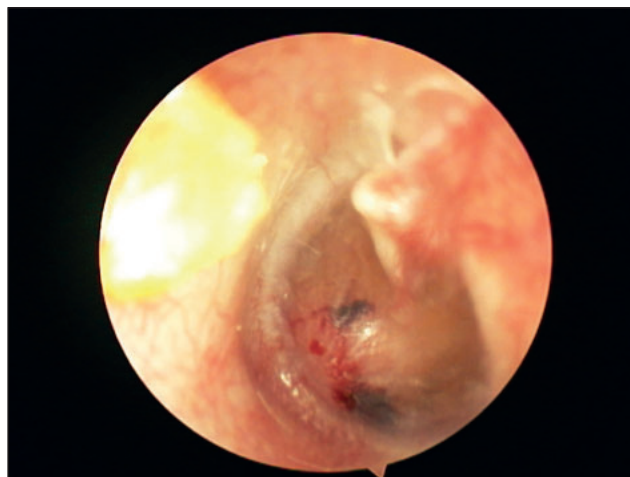


Рис. 1. Отоскопическая картина правой барабанной перепонки пациента С., 4 лет
Источник: Спеков Д.В., 2024.

Fig. 1. Otoscopic picture of the right tympanic membrane of patient S., 4 years old
Source: Spekov D.V., 2024.

По данным КТ височных костей установлено следующее.

Справа (AD): латеропозиция сигмовидного синуса. Высокое расположение луковицы внутренней яремной вены. Наружный слуховой проход сформирован. Горизонтальный сегмент канала внутренней сонной артерии дистопирован, располагается в барабанной полости, частично образуя ее медиальную стенку в переднем отделе (латерализация канала внутренней сонной артерии), доходит до барабанной перепонки, плотно прилегая к ней. Толщина стенки канала ВСА составляет 0,8–1,0 мм. Патологическое содержимое неоднородной жидкостной и мягкотканной плотности тотально заполняет сформировавшиеся ячейки сосцевидного отростка, барабанную полость, антрум, окружает типично расположенные слуховые косточки, блокирует ниши окон преддверия лабиринта и улитки, тимпанальное устье слуховой трубы. Канал лицевого нерва, структуры внутреннего уха без видимой патологии. КТ-данных за наличие костно-деструктивных изменений не получено.

Слева (AS): латеропозиция сигмовидного синуса. Наружный слуховой проход сформирован. Высокое расположение луковицы внутренней яремной вены. Горизонтальный сегмент канала внутренней сонной артерии дистопирован, располагается в барабанной полости, частично образуя ее медиальную стенку в переднем отделе (латерализация канала внутренней сонной артерии), доходит до барабанной перепонки, плотно прилегая к ней. Толщина стенки канала ВСА составляет 0,9–1,1 мм. Тимпанальная мембрана смещена к промонториуму. Патологическое содержимое неоднородной жидкостной и мягкотканной плотности тотально заполняет сформировавшиеся ячейки сосцевидного отростка, антрум, субтотально барабанную полость, окружает типично расположенные слуховые косточки, блокирует ниши окон преддверия лабиринта и улитки, тимпанальное устье слуховой трубы. Канал лицевого нерва, структуры внутреннего уха без видимой патологии. КТ-данных за наличие костно-деструктивных изменений не получено (рис. 2).

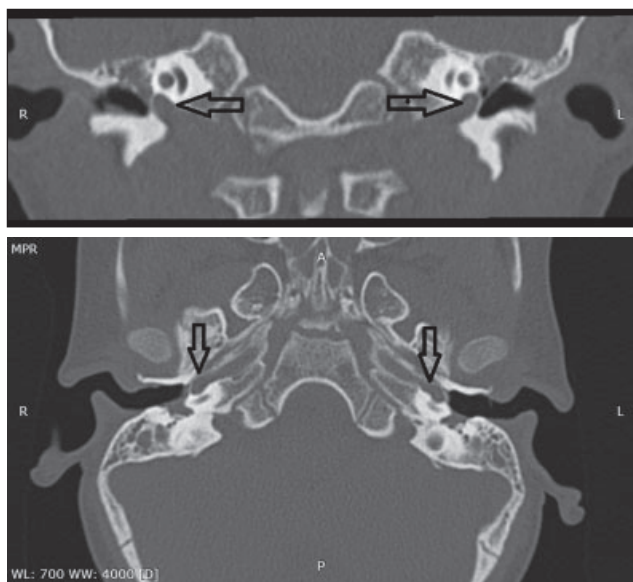


Рис. 2. Компьютерная томография височных костей в корональной и аксиальной проекции пациента С., 4 лет (стрелками показана aberrantная внутренняя сонная артерия) Источник: Спеков Д.В., 2024.

Fig. 2. CT scan of temporal bones in coronal and axial planes of patient S., 4 years old (arrows show aberrant internal carotid artery) Source: Spekov D.V., 2024.

В зоне исследования визуализируются КТ-признаки двустороннего риносинусита.

По данным проведенных исследований выставлен основной диагноз: «Рецидивирующий двусторонний экссудативный средний отит. Аномалия развития ВСА с двух сторон. Гипертрофия глоточной миндалины I–II степени. Гипертрофия небных миндалин II степени. Правосторонняя смешанная тугоухость II степени».

Учитывая риски при проведении тимпаностомии, у данного пациента было выполнено дренирование барабанной полости через глоточное устье слуховой трубы с двух сторон. В условиях общей анестезии под эндовидеоскопическим контролем в глоточное устье слуховой трубы был введен мягкий силиконовый микрокатетер диаметром 1 мм. В течение 3 сут через данный катетер в барабанную полость вводился раствор синтетического глюкокортикоида 3 раза в сутки с целью оказания местного противовоспалительного эффекта.

Учитывая явления риносинусита, пациент также получал антибактериальную и муколитическую терапию, местный интраназальный глюкокортикостероид (мометазона фураат).

Оценка эффективности лечения проводилась по данным тональной пороговой аудиометрии, а также по изменению градиента пика и статической податливости на тимпанограмме. К 10-м сут после проведения дренирования барабанной полости наблюдалось выраженное улучшение слуховой и тубарной функции с увеличением статической податливости до 0,5 мл и градиента пика до 0,07 (с обеих сторон). Месячный контроль после выписки показал сохранение положительной динамики с улучшением слуховой функции на 15–20 Дб в диапазоне разговорных частот по данным игровой аудиометрии.

Рекомендовано дальнейшее наблюдение с контролем слуховой и тубарной функции через 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует возможное сочетание aberrантной ВСА и экссудативного среднего отита. Клиническая дифференциация этих состояний часто затруднена вследствие скрытого течения аномалии развития ВСА. В свою очередь, недостаточная диагностика сосудистой патологии может привести к фатальным осложнениям в виде массивного кровотечения при проведении хирургических манипуляций на барабанной перепонке и полости среднего уха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демонстрируемое сочетание патологий требует от отоларингов повышенной настороженности при проведении любых, даже самых рутинных манипуляций. Выполнение КТ височных костей должно входить в обязательный спектр исследований у пациентов с диагнозом «экссудативный средний отит», которым планируется проведение тимпаностомии.

Учитывая сочетание двух патологий, применено длительное дренирование слуховых труб при помощи силиконового микрокатетера, установленного в их глоточное устье. На фоне проводимого лечения отмечена значимая положительная динамика, что позволяет рекомендовать данный метод для проведения терапии экссудативного среднего отита при наличии рисков выполнения тимпаностомии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие

на публикацию результатов его обследования и лечения в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 01.07.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and management results in medical journal (electronic version included) (signed on 01.07.2024).

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Спеков — написание текста статьи, сбор и обработка материала.

М.В. Дроздова — концепция статьи, написание текста статьи, сбор и обработка материала, анализ материала, утверждение окончательного варианта статьи.

И.А. Аникин — сбор и обработка материала, анализ материала.

С.Н. Ильин — написание текста статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Dmitry V. Spekov — manuscript writing, data collecting and processing.

Marina V. Drozdova — manuscript concept, manuscript writing, data collecting and processing, data analysis, approval of the manuscript final version.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chen BN. Patient with Aberrant Internal Carotid Artery in the Middle Ear Presenting with Rare Symptoms of Mixed Hearing Loss and Postauricular Pain: A Case Report. *Medicina*. 2022;58(11):1672. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina58111672>
2. Озолиньш А.А., Раденска-Лоповок С.Г., Дарвиш Н.А. и др. Морфологические изменения стенки сосуда при деформации внутренней сонной артерии и причины их прогрессирования // *Клиническая физиология кровообращения*. — 2014. — № 3. — С. 51–56. [Ozolinsh AA, Radenska-Lopovok SG, Darvish NA, et al. Morphological changes and the reasons of progression of deformation in the wall of the internal carotid artery. *Clinical Physiology of the Circulation*. 2014;(3):51–56. (In Russ).]
3. Jun BC, Jeon EJ, Kim DH, et al. Risk Factors of Decreased Distance between Internal Carotid Artery and Pharyngeal Wall. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(6):615–619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2011.10.018>
4. Takano K, Wanibuchi M, Ito F, Himi T. Pseudoaneurysm of an aberrant internal carotid artery in the middle ear caused by myringotomy. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43(6):698–701. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.03.010>
5. Ekici F, Tekbas G, Onder H, et al. Course anomalies of extracranial internal carotid artery and their relationship with pharyngeal wall:

Igor A. Anikin — data collecting and processing, data analysis.

Sergey N. Il'in — manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Д.В. Спеков

<https://orcid.org/0000-0001-8136-4057>

М.В. Дроздова

<https://orcid.org/0000-0001-8883-498X>

И.А. Аникин

<https://orcid.org/0000-0003-2977-2656>

С.Н. Ильин

<https://orcid.org/0000-0002-8026-1803>

an evaluation with multislice CT. *Surg Radiol Anat*. 2012;34(7):625–631. doi: <https://doi.org/10.1007/s00276-012-0958-3>

6. Wadhavkar N, Goldrich DY, Roychowdhury S, Kwong K. Laceration of Aberrant Internal Carotid Artery Following Myringotomy: A Case Report and Review of Literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2022;131(5):555–561. doi: <https://doi.org/10.1177/00034894211028468>

7. De Virgilio A, Greco A, de Vincentiis M. A submucosal retropharyngeal pulsatile mass. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(11):1027–1028. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2398>

8. Uchino A, Saito N, Okano N, Kakehi Y. Aberrant internal carotid artery associated with occipital artery arising from the internal carotid artery. *Surg Radiol Anat*. 2015;37(9):1137–1140. doi: <https://doi.org/10.1007/s00276-015-1451-6>

9. Kawamura Y, Sayama T, Maehara N, et al. Ruptured aneurysm of an aberrant internal carotid artery successfully treated with simultaneous intervention and surgery in a hybrid operating room. *World Neurosurg*. 2017;102:695e1–695e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.133>

10. Weinberg A, Albers AE. Injury of an aberrant internal carotid artery after myringotomy. *Pan Afr Med J*. 2017;27:237. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.27.237.9092>

Статья поступила: 28.02.2025, принята к печати: 16.08.2025

The article was submitted 28.02.2025, accepted for publication 16.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Спеков Дмитрий Валерьевич [Dmitriy V. Spekov, MD]; адрес: 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9 [address: 9, Bronnitskaya Str., St. Petersburg, 190013, Russian Federation]; **телефон:** +7 (965) 023-92-42; **e-mail:** d.spekov@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 9093-9601

Дроздова Марина Владимировна, д.м.н. [Marina V. Drozdova, MD, PhD]; e-mail: drozdova1504@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2770-6482

Аникин Игорь Анатольевич, д.м.н., профессор [Igor A. Anikin, MD, PhD, Professor]; e-mail: dr-anikin@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 3738-4475

Ильин Сергей Никитович, к.м.н. [Sergei N. Il'in, MD, PhD]; e-mail: lor.ct.spb@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 2789-6400

С.В. Воронин¹, В.В. Омеляновский^{2, 3}, П.А. Мухортова², А.А. Слабикова^{2, 3}¹ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация² Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Российская Федерация³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Обзор международных программ неонатального скрининга

Автор, ответственный за переписку:

Мухортова Полина Алексеевна, главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи

Адрес: 109028, Москва, Покровский бульвар, д. 6/20, стр. 2, **тел. раб.:** +7 (495) 783-19-05, доб. 153, **тел. моб.:** +7 (915) 120-60-81, **e-mail:** muhortova@rosmedex.ru

Неонатальный скрининг (НС) является важным методом раннего обнаружения наследственных заболеваний, позволяющим снизить риск развития тяжелых осложнений и повысить качество жизни пациентов. В Российской Федерации с 2023 г. введен расширенный НС, охватывающий 36 заболеваний, включая наследственные болезни обмена, спинальную мышечную атрофию и первичные иммунодефициты. В данной работе представлен сравнительный анализ российской программы НС и программ НС в странах Евразийского экономического союза и 11 странах — членах Организации экономического сотрудничества и развития в отношении включенных в них заболеваний, выявлены ключевые тенденции диагностики наследственных заболеваний в мировой практике, а также направления для совершенствования программы.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, наследственные заболевания, расширенный неонатальный скрининг, диагностика, общественное здравоохранение

Для цитирования: Воронин С.В., Омеляновский В.В., Мухортова П.А., Слабикова А.А. Обзор международных программ неонатального скрининга. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(4):395–405.

doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2942>**ВВЕДЕНИЕ**

Неонатальный скрининг (НС) является ключевым инструментом для раннего выявления наследственных заболеваний, способствующим своевременному назначению патогенетической терапии и снижению уровня младенческой и детской смертности. Программы НС обеспечивают массовое (неселективное) обследование новорожденных посредством минимально инвазивного вмешательства: образцы крови для НС отбирают из пятки новорожденного в первые дни после рождения. Так, в Российской Федерации забор крови осуществляют через 3 ч после кормления, в возрасте 24–48 ч жизни у доношенного

и на 7-е сут (144–168 ч) жизни — у недоношенного новорожденного¹.

При многих тяжелых метаболических нарушениях правильно подобранное лечение или назначенное с первых дней жизни специализированное питание позволяют избежать развития тяжелых осложнений и улучшить прогноз заболевания. В Российской Федерации с 2006 г. проводился массовый НС на 5 нозологий (адреногенитальный синдром, галактоземию, врожденный гипотиреоз, муко-

¹ Приказ Минздрава России от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

Sergey V. Voronin¹, Vitaly V. Omelyanovskiy^{2, 3}, Polina A. Mukhortova², Aleksandra A. Slabikova^{2, 3}¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation² Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russian Federation³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Overview of International Neonatal Screening Programs

Neonatal screening (NS) is significant method for early detection of hereditary diseases that reduces the risk of severe complications and improves patients' quality of life. Enhanced neonatal screening covering 36 diseases has been implemented in Russian Federation since 2023. It includes hereditary metabolic diseases, spinal muscular atrophy, and primary immunodeficiencies. This study presents comparative analysis of NS programs in Russian Federation and in countries of the Eurasian Economic Union and 11 member countries of the Organization for Economic Cooperation and Development. Key trends in the diagnosis of included hereditary diseases in world practice, as well as directions for further programs improvement are identified.

Keywords: neonatal screening, hereditary diseases, enhanced neonatal screening, diagnosis, public healthcare

For citation: Voronin Sergey V., Omelyanovskiy Vitaly V., Mukhortova Polina A., Slabikova Aleksandra A. Overview of International Neonatal Screening Programs. *Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):395–405. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2942>

висцидоз, фенилкетонурию)², при этом клиническая и экономическая эффективность данных мер была установлена до их внедрения на национальном уровне. Так, на примере Ханты-Мансийского автономного округа было установлено, что ранняя диагностика и своевременно начатая базисная терапия муковисцидоза способствуют более благоприятному течению заболевания [1], в 2006 г. была установлена клинико-экономическая эффективность скрининга на врожденный гипотиреоз в республике Башкортостан [2], в 2009 г. — эффективность программ НС на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз в Краснодарском крае [3]. Кроме того, в 2020 г. была отмечена экономическая эффективность скрининга на метаболические нарушения посредством тандемной масс-спектрометрии [4].

С введением нового Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и/или наследственными заболеваниями с 2023 г. в нашей стране в дополнение к 5 заболеваниям (скрининг которых осуществляется за счет средств субъектов Российской Федерации³) за счет средств федерального бюджета проводится расширенный НС на наследственные болезни обмена (29 заболеваний), спинальную мышечную атрофию (СМА) и первичные иммунодефициты (рис. 1).

Помимо федеральной программы НС, отдельные субъекты Российской Федерации инициируют дополнительный скрининг на некоторые заболевания. Так, в Санкт-Петербурге с 1 мая 2025 г. в программу НС был дополнительно включен дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот [5].

Для сопоставления НС в России с зарубежными программами были осуществлены поиск и анализ информации о программах проводимого неонатального (массового) скрининга в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и 11 странах — членах Организации экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Cooperation and Development; OECD): Австрия, Австралия, Великобритания, Германия, Италия, Нидерланды, Канада, Польша, Соединенные Штаты Америки (США), Франция, Япония.

Следует отметить, что ввиду недостаточной детализации источников информации в ходе сопоставления было сделано несколько допущений:

- при анализе российской программы НС заболевания, включенные в базовую программу НС (обеспечиваемую субъектами Российской Федерации) и расширенный НС (обеспечиваемый за счет средств федерального бюджета), были объединены и включены в анализ как заболевания российской программы НС;
- под термином «метилмалоновая ацидемия» понималось наличие различных форм заболевания, в том числе дефицитов кобаламинов разных типов;
- под терминами «цитруллинемия», «гомоцистинурия» и «галактоземия» понималось наличие цитруллинемий I и II типов, гомоцистинурии, в том числе вызванной дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы, и галактоземий типов I и II соответственно;
- ввиду большого количества штатов с собственными региональными программами данные по США представлены на основании унифицированного рекомендованного перечня США;

² Приказ Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

³ Постановление Правительства РФ от 27.12.2024 № 1940 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов».

АМИНОКИСЛОТОПАТИИ, ОРГАНОАЦИДОПАТИИ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МОЧЕВИНЫ

- недостаточность других уточненных витаминов группы В (E53.8):
 - дефицит биотинидазы (дефицит биотин-зависимой карбоксилазы)
 - недостаточность синтетазы голокарбоксилаз (недостаточность биотина)
- другие виды гиперфенилаланинемии (E70.1):
 - дефицит синтеза биоптерина (тетрагидробиоптерина)
 - дефицит реактивации биоптерина (тетрагидробиоптерина)
- нарушения обмена тирозина (E70.2): тирозинемия
- болезнь с запахом кленового сиропа (E71.0)
- другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (E71.1):
 - пропионовая ацидемия
 - метилмалоновая ацидемия
 - дефицит метилмалонил-КоА-мутазы
 - недостаточность кобаламина А
 - недостаточность кобаламина В
 - дефицит метилмалонил-КоА-эпимеразы
 - недостаточность кобаламина С
 - недостаточность кобаламина D
 - изовалериановая ацидемия
 - 3-гидрокси-3-метилглутаровая недостаточность
 - бета-кетотиолазная недостаточность
- нарушения обмена серосодержащих аминокислот (E72.1): гомоцистинурия
- нарушения обмена лизина и гидроксилизина (E72.3):
 - глутаровая ацидемия, тип I
 - глутаровая ацидемия, тип II (рибофлавин-чувствительная форма)
- нарушения обмена цикла мочевины (E72.2)
 - цитруллинемия, тип I
 - аргиназная недостаточность

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ (E71.3)

- первичная карнитиновая недостаточность
- среднецепочечная ацил-КоА-дегидрогеназная недостаточность
- дефицит длинной цепи ацил-КоА-дегидрогеназы
- дефицит очень длинной цепи ацил-КоА-дегидрогеназы
- недостаточность митохондриального трифункционального белка
- недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы, тип I
- недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы, тип II
- недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ

- детская спинальная мышечная атрофия, тип I (Вердинга – Гоффмана) и другие наследственные спинальные мышечные атрофии (G12.0, G12.1)
- первичные иммунодефициты (D80–D84)

Рис. 1. Заболевания, включенные в программу расширенного неонатального скрининга в Российской Федерации

Fig. 1. Diseases included in the enhanced neonatal screening program in Russian Federation

- в рамках обзора рассматривались заболевания, диагностируемые с помощью лабораторных исследований (не рассматривался скрининг на врожденные нарушения слуха, зрения, врожденную дисплазию тазобедренного сустава и врожденные пороки сердца);
- в обзор включались только целевые заболевания скрининга, заболевания, с которыми по результатам скрининга проводится дифференциальная диагностика или которые могут быть дополнительно обнаружены при скрининге на целевое заболевание, в анализе рассматривались как не включенные в программы НС.

Поиск информации о программах скрининга проводился в мае 2025 г.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОГРАММЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В СТРАНАХ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

По результатам анализа программ НС в странах ЕАЭС можно сделать вывод о том, что перечень заболеваний, включенных в программы НС в рамках Союза, во многом схож с таковым в российской базовой программе НС (табл. 1). Так, во всех странах Союза внедрена программа скрининга на врожденный гипотиреоз и фенилкетонурию, при этом программа национального НС в Республике Беларусь дополнительно включает аденогенитальный синдром, галактоземию и муковисцидоз (то есть всю программу базового НС в Российской Федерации), а также первичные иммунодефициты в качестве пилотного проекта, а в Республике Армения — аденогенитальный синдром (также в качестве пилотного проекта).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ПРОГРАММЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РОССИИ И ПРОГРАММ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В СТРАНАХ ОРГАНИЗАЦИИ ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОТРУДНИЧЕСТВА И РАЗВИТИЯ

Для оценки зарубежного опыта применения НС заболевания, входящие в программы НС, были условно разделены на следующие основные группы:

- эндокринные нарушения;
- нарушения обмена аминокислот (аминокислотопатии) и нарушения обмена мочевины;
- нарушения обмена органических кислот (органацидопатии);
- нарушения окисления жирных кислот;
- другие заболевания (в том числе муковисцидоз, СМА и первичные иммунодефициты и др.).

Во всех странах, вошедших в сравнительный анализ, программы НС включают заболевания каждой из пяти групп.

Эндокринные нарушения

В российскую программу НС включены 2 основных заболевания: врожденный гипотиреоз и аденогенитальный синдром. Аналогичный состав заболеваний входит в программы НС во всех указанных странах, кроме Великобритании: в данной стране НС не включает аденогенитальный синдром. Следует отметить, что ни в одной из стран, вошедших в обзор, не выделены другие эндокринные нарушения, которые были бы включены в программы НС.

Аминокислотопатии и нарушения обмена мочевины

В программу НС в Российской Федерации включены 10 заболеваний (фенилкетонурия, дефицит биотинидазы, дефицит синтеза и реактивации биоптерина, тирозинемия I и II типа⁴, болезнь с запахом кленового сиропа мочи, гомоцистинурия, цитруллинемия, аргиназная недостаточность), что делает ее второй по числу включенных заболеваний данной категории программой НС: в Италии в программу НС включены 11 заболеваний (кроме того, 10 заболеваний включены в австрийскую программу скрининга).

В то время как фенилкетонурия и болезнь с запахом кленового сиропа мочи входят в программы НС во всех странах, состав программ НС в отношении

⁴ Ввиду отсутствия в Порядке указаний о типе тирозинемии, на которую проводится тестирование в ходе НС, было сделано допущение о включении в российскую программу НС тирозинемии как I, так и II типа.

Таблица 1. Сравнительная характеристика заболеваний, включенных в программы неонатального скрининга в странах Евразийского экономического союза

Table 1. Comparative analysis of diseases included in neonatal screening programs in the Eurasian Economic Union countries

	Российская Федерация	Республика Армения	Республика Беларусь	Республика Казахстан	Республика Кыргызстан
Аденогенитальный синдром	фед.	регион. (Ереван)	фед.	—	—
Врожденный гипотиреоз	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.
Галактоземия	фед.	—	фед.	—	—
Фенилкетонурия	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.
Муковисцидоз	фед.	—	фед.	—	—
Первичные иммунодефициты	фед.	—	регион. (Минск)	—	—
Спинальная мышечная атрофия	фед.	—	—	—	—
Метаболические нарушения	фед.	—	—	—	—
Источники		[6]	[7, 8]	[9]	[10]

Примечание. Фед. — федеральный перечень заболеваний; регион. — региональный перечень заболеваний.

Note. Fed (Фед.) — federal list of diseases; Reg (регион.) — regional list of diseases.

остальных заболеваний существенно различается. Так, помимо Российской Федерации, дефициты синтеза и реактивации биоптерина включены в программу НС только в Италии, а аргиназная недостаточность — в Австрии и Италии.

В дополнение к заболеваниям, включенным в российскую программу НС, в данной категории выделяют:

- аргининсукциниловую ацидурию — включена в программу НС в Австрии, Австралии, Италии и Канаде (региональная программа), США и Японии;
- гиперметионинемию — включена в программу НС в Австрии и Польше;
- тирозинемию III типа — включена в программу НС только в Австралии.

Все остальные проанализированные страны (кроме России, Австрии и Италии) включают 8 и менее заболеваний данной группы в свои программы НС.

Органоацидопатии

В российскую программу НС включены 8 заболеваний: изовалериановая, метилмалоновая, пропионовая ацидемии (ацидурии), 3-гидрокси-3-метилглутаровая недостаточность (син. дефицит ГМГ-КоА-лиазы), недостаточность синтетазы голокарбоксилазы (син. множественный дефицит карбоксилазы), глутаровая ацидемия I типа, глутаровая ацидемия II типа (син. множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ) и бета-кетотиолазная недостаточность.

Изовалериановая ацидемия и глутаровая ацидемия I типа представлены в скрининговых программах всех стран.

Пропионовая и метилмалоновая ацидемии включены в программы НС в Австрии, Австралии, Италии, Нидерландах, Канаде (на региональном уровне), Польше, США и Японии (8/11 стран), 3-гидрокси-3-метилглутаровая недостаточность — во всех указанных странах, кроме Австрии (7/11 стран), недостаточность синтетазы голокарбоксилазы — во всех указанных странах, кроме Австрии и Канады (6/11 стран).

Помимо представленных в Российской Федерации заболеваний, в странах OECD проводится также тестирование на:

- дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы — в Нидерландах, Польше, США и Японии;
- дефицит 2-метилбутирил-КоА-дегидрогеназы — только в Италии.

Таким образом, Российская Федерация включает в программы НС 8 из 10 возможных заболеваний, в Италии включены 9 заболеваний данной группы (все заболевания, за исключением дефицита 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы), в Австралии, Польше и США включены также 8 заболеваний, в Нидерландах и Японии — по 7 заболеваний, в остальных странах — 5 и менее заболеваний.

Нарушения обмена жирных кислот

В российскую программу НС включены 8 заболеваний (первичная карнитиновая недостаточность (син. дефицит захвата карнитина, дефицит транспорта карнитина), среднецепочечная, длинноцепочечная и очень длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназные недостаточности, недостаточность митохондриального

трифункционального белка, недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы I и II типа, недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы), что охватывает почти полный перечень заболеваний данной группы, включенных в зарубежные программы НС (в Италии дополнительно включен дефицит средне/короткоцепочечной L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы).

Из вышеперечисленных заболеваний только среднецепочечная ацил-КоА-дегидрогеназная недостаточность представлена во всех странах, в отношении других заболеваний наблюдаются региональные особенности: 9 стран включили в программы НС длинноцепочечную и очень длинноцепочечную ацил-КоА-дегидрогеназную недостаточность, 8 стран проводят НС на первичную карнитиновую недостаточность (син. дефицит захвата карнитина, дефицит транспорта карнитина) и недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы I типа, 7 стран — на недостаточность митохондриального трифункционального белка и недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы II типа; недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы включена в программу НС в 6 странах.

Таким образом, в НС в Российской Федерации из 9 возможных заболеваний включены 8, в Италии — все 9 указанных заболеваний, в Австрии, Австралии и Канаде — 8 заболеваний (перечень аналогичен российской программе НС), в Польше — 7 заболеваний, в остальных странах — 6 и менее заболеваний данной группы.

Другие заболевания

Несмотря на то, что данная группа по определению является гетерогенной, большинство стран выделяют в нее такие заболевания, как муковисцидоз, галактоземия, СМА и первичные иммунодефициты. Кроме того, в рамках региональной программы г. Санкт-Петербурга в Российской Федерации внедрен НС на дефицит декарбоксилазы ароматических аминокислот.

Муковисцидоз входит в программы скрининга во всех рассмотренных странах, кроме Японии, что может быть обусловлено эпидемиологическими особенностями данного заболевания и региональной спецификой.

СМА включена в программы НС в 9 зарубежных странах (и дополнительно рекомендована для включения во Франции), первичные иммунодефициты — в 8 странах (и также дополнительно рекомендованы для включения во Франции), галактоземия — также в 8 странах, дефицит декарбоксилазы ароматических аминокислот, помимо нашей страны, включен только в региональную программу итальянского НС.

Другие страны также включают скрининг на следующие заболевания, НС на которые в России на данный момент не проводится:

- серповидноклеточная болезнь — включена в программы НС в Великобритании, Германии, Нидерландах, Канаде (региональная программа), Франции и в рекомендованный перечень в США, а также рекомендована для включения в Австралии;
- мукополисахаридоз I типа — включен в национальную программу в Нидерландах и в рекомендованный перечень в США, а также в региональные программы в Италии, Канаде и Японии, кроме того, включение рассматривается в Австралии;

- адренолейкодистрофия — включена в программу скрининга в Нидерландах, в рекомендованный перечень в США, в региональную программу в Японии и Италии и рекомендована для включения в Австралии и Канаде;
- дефицит гуанидиноацетатметилтрансферазы — включен в региональную программу скрининга в Австралии и Канаде, а также в рекомендованный перечень в США;
- бета-талассемия — включена в федеральную программу НС в Нидерландах, региональную программу НС в Канаде и в рекомендованный перечень в США;
- болезнь Помпе — включена в региональные программы скрининга в Италии и Японии и в рекомендованный перечень в США.

Прочие дополнительные к российской программе НС заболевания включены в НС в одной или двух странах.

Таким образом, всего 6 заболеваний представлены в перечнях каждой из стран: врожденный гипотиреоз, фенилкетонурия, болезнь с запахом кленового сиропа мочи, изовалериановая ацидемия, глутаровая ацидемия I типа и среднепочечная ацил-КоА-дегидрогеназная недостаточность.

По остальным заболеваниям в проанализированных странах выявлены существенные различия. В рекомендованный перечень в США включены 33 заболевания, в Италии в программу федерального НС включены 32 заболевания (в отношении еще 9 запущены региональные программы), в программу скрининга в Российской Федерации — 33 (включая дефицит декарбоксилазы ароматических аминокислот), в Австралии — 31, в Канаде — 30, в Австрии — 29, в Японии — 30,

в Нидерландах — 28, в Польше — 26, в Германии — 19, во Франции — 13 и в Великобритании — 9 (что является минимальным количеством) (рис. 2).

При сравнении состава программ НС в различных странах и программы расширенного НС в Российской Федерации можно сделать несколько выводов. Во-первых, все заболевания, включенные в российскую программу НС, полностью охватывает только Италия, в среднем страны не включают в национальные программы НС 11 заболеваний, включенных в российскую программу. При этом рассмотренные страны включают в федеральные программы от 1 (Великобритания, Франция, Германия) до 9 дополнительных заболеваний, не входящих в федеральный НС в нашей стране, при учете региональных программ — до 8 заболеваний, не включенных в программу НС в России (Япония). Более подробно сравнение заболеваний, включенных в федеральные и региональные программы каждой из стран, с заболеваниями, включенными в НС в Российской Федерации, приведено на рис. 3.

В ходе проведенного анализа были также выделены некоторые направления по возможному совершенствованию программы НС в Российской Федерации. Так, например, Австралия, Нидерланды и Франция постоянно проводят оценку целесообразности расширения программ НС с помощью применения методов оценки технологии здравоохранения (ОТЗ), таким образом обеспечивая наиболее актуальный состав программы НС на врожденные и/или наследственные заболевания. Применение ОТЗ в НС является важным инструментом для обоснования включения заболеваний, поскольку позволяет учитывать данные о клинко-экономических

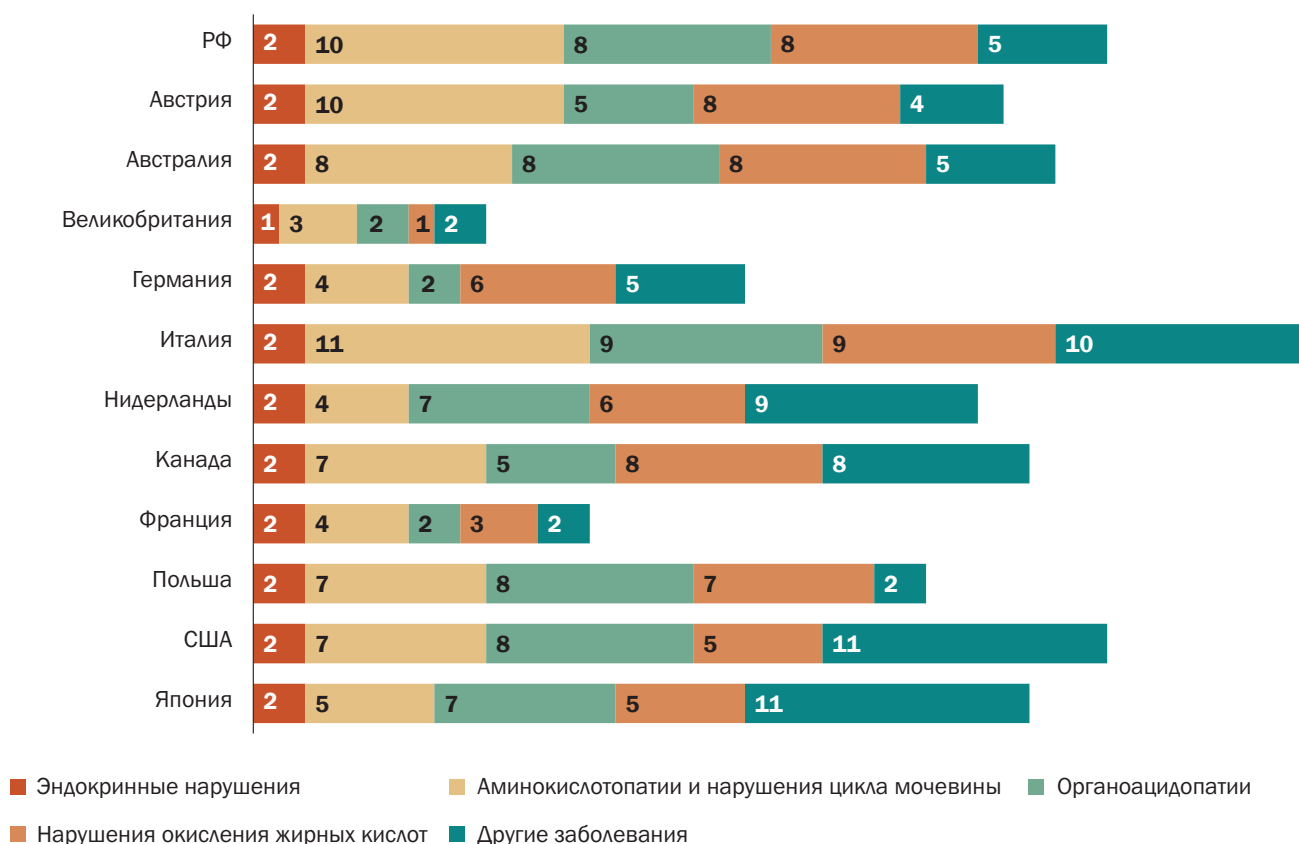


Рис. 2. Общее количество заболеваний в программе неонатального скрининга в рассмотренных странах
Fig. 2. Total number of diseases included in the neonatal screening programs in reviewed countries

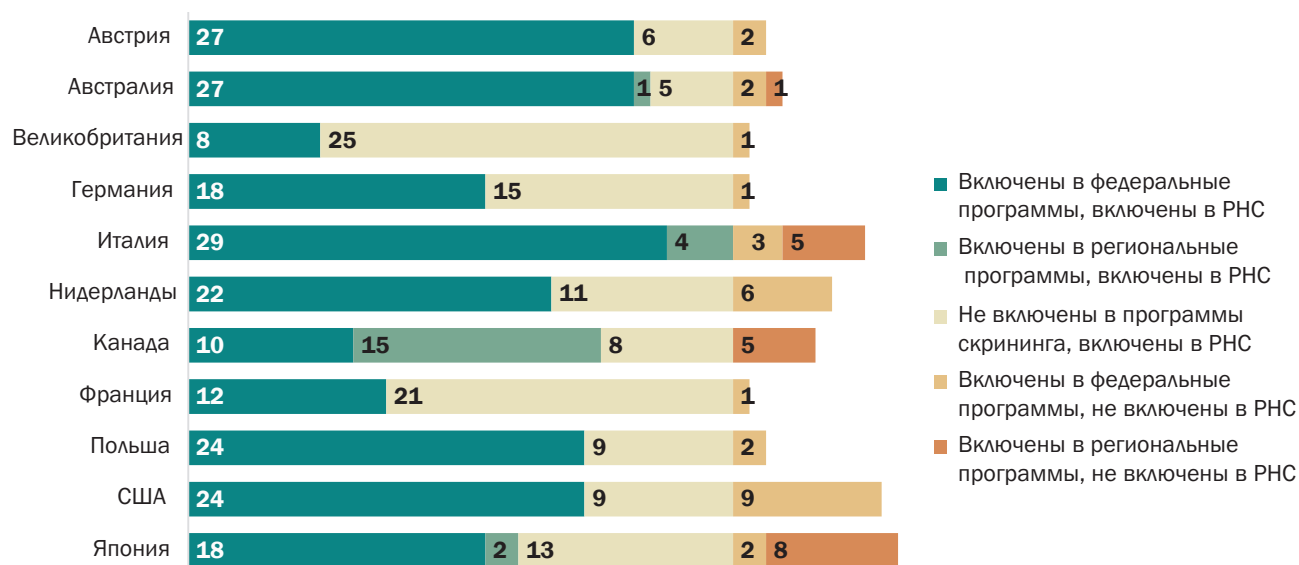


Рис. 3. Количество заболеваний в программах неонатального скрининга проанализированных стран в сравнении с программой неонатального скрининга в Российской Федерации

Fig. 3. Number of diseases included in the neonatal screening programs in the reviewed countries compared to the neonatal screening program in Russian Federation

Примечание. РНС — российская программа неонатального скрининга.

Note. RNS (PHC) — Russian neonatal screening program.

последствиях расширения программы. В то же время отсутствие применения ОТЗ для расширения программы НС может быть связано с высокой социальной значимостью данного вопроса и тяжестью клинических последствий при поздней диагностике заболеваний.

Кроме того, аналогично пилотным проектам и региональным программам до внедрения массового НС в Российской Федерации, в странах с большим числом обособленных территориальных единиц и высокой рождаемостью (например, в Канаде, Австралии) присутствует разделение программ НС на федеральную и региональные части, а в США состав программы НС полностью находится в ведении штата.

По результатам анализа состава программ НС в различных странах был выделен ряд заболеваний, которые включены в состав программ НС в трех и более странах, но отсутствуют в программе НС в Российской Федерации. К таким заболеваниям относятся:

- аргининсукциниловая ацидурия (включена в 6 странах);
- серповидноклеточная анемия (включена в 6 странах);
- мукополисахаридоз I типа (включен в 5 странах);
- дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы (включен в 4 странах);
- адренолейкодистрофия (включена в 4 странах);
- бета-талассемия (включена в 3 странах);
- дефицит гуанидиноацетатметилтрансферазы (включен в 3 странах);
- болезнь Помпе (включена в 3 странах).

Сводная информация о составе национальных программ всех стран представлена в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, программа НС в России значительно расширилась и в настоящее время включает 36 заболеваний, что делает ее одной из самых масштабных в мире. Анализ международного опыта позволяет выделить ключевые направления для дальнейшего развития: внедрение оценки медицинских технологий

с целью актуализации перечня тестируемых заболеваний, а также расширение пилотных региональных программ с учетом эпидемиологических особенностей и финансовых возможностей субъектов Российской Федерации. Для эффективного расширения программы необходим системный подход, предполагающий регулярную актуализацию тестируемых нозологий на основе клинко-экономических данных, модернизацию диагностических методов и повышение эффективности проведения скрининга.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors contributed equally in the manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

С.В. Воронин

<https://orcid.org/0000-0002-9918-9565>

В.В. Омеляновский

<https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

П.А. Мухортова

<https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>

А.А. Слабикова

<https://orcid.org/0009-0001-7817-5180>

Таблица 2. Сравнительная характеристика программ неонатального скрининга в России, Австрии, Австралии, Великобритании, Германии, Италии, Нидерландах, Канаде, Франции, Польше, Соединенных Штатах Америки и Японии

Table 2. Comparative characteristics of neonatal screening programs in Russia, Austria, Australia, Great Britain, Germany, Italy, Netherlands, Canada, France, Poland, United States of America, and Japan

Заболевание	Российская Федерация	Австрия	Австралия	Велико-британия	Германия	Италия	Нидер-ланды	Канада	Франция	Польша	США	Япония
Эндокринные нарушения												
Врожденный гипотиреоз	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	+	фед.
Адреногенитальный синдром	фед.	фед.	фед.		фед.	регион.	фед.	регион.	фед.	фед.	+	фед.
Аминокислотопатии и нарушения цикла мочевины												
Фенилкетонурия (в т.ч. гиперфенилаланинемия)	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	+	фед.
Дефицит биотинидазы (син. дефицит биотинзависимой карбоксилазы)	фед.	фед.	реком.		фед.	фед.	фед.	регион.		фед.	+	
Дефицит синтеза биоптерина	фед.					фед.						
Дефицит реактивации биоптерина	фед.					фед.						
Тирозинемия I типа	фед.	фед.	регион.		фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	+	
Тирозинемия II типа	фед.	фед.	фед.			фед.						
Тирозинемия III типа			фед.									
Болезнь с запахом кленового сиропа мочи	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	регион.	фед.	фед.	+	фед.
Аргининсукциниловая ацидурия		фед.	фед.			фед.		регион.			+	фед.
Гиперметионинемия		фед.								фед.		
Гомоцистинурия (в т.ч. дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы)	фед.	фед.	фед.	фед.		фед.		регион.	фед.	фед.	+	фед.
Цитруллинемия	фед.	фед.	фед.			фед.		регион.		фед.	+	фед.
Аргиназная недостаточность (аргининемия)	фед.	фед.				фед.						
Органоацидопатии												
Пропионовая ацидемия	фед.	фед.	фед.			фед.	фед.	регион.		фед.	+	фед.
Метилмалоновая ацидемия, в т.ч. малоновая ацидурия и дефициты кобаламинов	фед.	фед.	фед.			фед.	фед.	регион.		фед.	+	фед.
Изовалериановая ацидемия	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	регион.	фед.	фед.	+	фед.

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Заболевание	Российская Федерация	Австрия	Австралия	Велико-британия	Германия	Италия	Нидер-ланды	Канада	Франция	Польша	США	Япония
Дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы (син. 3-метилкротонилглицинурия)							фед.			фед.	+	фед.
3-гидрокси-3-метилглутаровая недостаточность (син. дефицит ГМГ-КоА-лиазы)	фед.		фед.			фед.	фед.	регион.		фед.	+	фед.
Дефицит 2-метилбутирил-КоА-дегидрогеназы						фед.						
Бета-кетотилазная недостаточность	фед.		фед.			фед.					+	
Недостаточность синтетазы холокарбоксилазы (син. множественный дефицит карбоксилазы)	фед.		фед.			фед.	фед.			фед.	+	фед.
Глутаровая ацидемия, тип I	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	+	фед.
Глутаровая ацидемия, тип II (множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ)	фед.	фед.	фед.			фед.				фед.		
Нарушения окисления жирных кислот												
Первичная карнитиновая недостаточность (дефицит захвата карнитина, дефицит транспорта карнитина)	фед.	фед.	фед.			фед.	фед.	регион.	фед.	фед.	+	
Среднепечочная ацил-КоА-дегидрогеназная недостаточность	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	+	фед.
Длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназная недостаточность	фед.	фед.	фед.		фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	+	
Очень длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназная недостаточность	фед.	фед.	фед.		фед.	фед.	фед.	фед.		фед.	+	фед.
Дефицит средне/короткоцепочечной L-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы						фед.						
Недостаточность митохондриального трифункционального белка	фед.	фед.	фед.			фед.	фед.	фед.			+	фед.
Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы, тип I	фед.	фед.	фед.		фед.	фед.	фед.	регион.		фед.		фед.
Недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы, тип II	фед.	фед.	фед.		фед.	фед.		регион.		фед.		фед.

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Заболевание	Российская Федерация	Австрия	Австралия	Велико-британия	Германия	Италия	Нидерланды	Канада	Франция	Польша	США	Япония
Недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы	фед.	фед.	фед.		фед.	фед.		регион.		фед.		
Другие заболевания												
Муковисцидоз	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	фед.	+	
Спинальная мышечная атрофия	фед.	фед.	фед.		фед.	регион.	фед.	фед.	реком.	фед.	+	регион.
Первичные иммунодефициты	фед.	фед.	фед.		фед.	регион.	фед.	регион.	реком.		+	регион.
Галактоземия, в т.ч. дефицит галактокиназы	фед.	фед.	фед.		фед.	фед.	фед.	регион.			+	фед.
Адренолейкодистрофия			реком.			регион.	фед.	реком.			+	регион.
Серповидноклеточная анемия			реком.	фед.	фед.		фед.	регион.	фед.		+	
Альфа-талассемия							фед.					
Бета-талассемия							фед.	регион.			+	
Мукополисахаридоз I типа			рассм.			регион.	фед.	регион.			+	регион.
Мукополисахаридоз II типа			рассм.								+	регион.
Дефицит гуанидиоацетатметилтрансферазы			регион.					регион.			+	
Болезнь Помпе			рассм.			регион.					+	регион.
Болезнь Гоше						регион.						регион.
Болезнь Фабри						регион.						регион.
Болезнь Краббе												регион.
Дефицит декарбоксилазы ароматических аминокислот	регион.					регион.						
Болезнь Ниманна – Пика, тип A/B												регион.
Итого:	33	29	31	9	19	41	28	30	13	26	33	30
Ссылки		[11, 12]	[13]	[14]	[15, 16]	[17–21]	[22–24]	[25]	[26, 27]	[28]	[29]	[30–32]

Примечание. Фед. — федеральный перечень заболеваний; регион. — региональный перечень заболеваний; «+» — заболевание включено в рекомендованный перечень в США; рассм. — включение заболевания рассматривается на данный момент; реком. — включение заболевания было рекомендовано.
Note. Fed (Fed.) — federal list of diseases; Reg (region.) — regional list of diseases; «+» — disease is included in the USA list; cons (rassm.) — disease inclusion is considered now; rec (rekom.) — disease inclusion was recommended.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Донников М.Ю. Эффективность ранней диагностики муковисцидоза у детей на региональном уровне (на примере ХМАО — Югры): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь; 2020. — 22 с. [Donnikov MYu. *Effektivnost' rannei diagnostiki mukovistsidoza u detei na regional'nom urovne (na primere KHAMAO — Yugry)*. [abstract of dissertation]. Perm'; 2020. 22 p. (In Russ).]
- Малиевский О.А., Мурзабаева С.Ш., Климентьева М.М. Экономические аспекты неонатального скрининга на гипотиреоз // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — Т. 52. — № 5. — С. 1–5. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl20065251-5> [Maliyevsky OA, Murzabayeva SSH., Klimentyeva MM. Neonatal screening for hypothyroidism: economic aspects. *Problems of Endocrinology*. 2006;52(5):1–5. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20065251-5>
- Матулевич С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи населению: дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2009. — 211 с. [Matulevich SA. *Massovyi skrininy novorozhdennykh na nasledstvennye bolezni obmena kak chast' sistemy mediko-geneticheskoi pomoshchi naseleniiu*. [dissertation]. Moscow; 2009. 211 p. (In Russ).]
- Печатникова Н.Л., Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л. Оценка клинико-экономической эффективности программ неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ // *Медицинская генетика*. — 2020. — Т. 19. — № 10. — С. 4–9. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.10.4-9> [Pechatnikova NL, Zakharova EYu, Izhevskaya VL. Evaluation of the clinical and economic effectiveness of newborn screening programs for inborn errors of metabolism. *Medical Genetics*. 2020;19(10):4–9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.10.4-9>]
- Александр Беглов: В Петербурге впервые в России запустят неонатальный скрининг новорожденных по редкой наследственной болезни обмена веществ // *Администрация Санкт-Петербурга*: официальный сайт. [Aleksandr Beglov: V Peterburge vpervye v Rossii zapustiat neontal'nyi skrininy novorozhdennykh po redkoi nasledstvennoi bolezni obmena veshchestv. In: *Administration of St. Petersburg*: Official website. (In Russ).] Доступно по: <https://www.gov.spb.ru/press/governor/297739>. Ссылка активна на 25 мая 2025.
- Նորածնային անվտանգ սրինինգների ծրագիր. Մեծ: Պետական աջակցության ծրագրեր տեղեկատվական հարթակ: Պաշտոնական կայք. [Free newborn screening program. In: *The State Support Programs Information Platform*: Official website (In Arm).] Available online: <https://irazekum.am/event/view/213>. Accessed on May 3, 2025.
- Красовский И. Маленькие радости: в Минске запустили новый скрининг новорожденных // *Точка*: вебсайт. [Krasovskii I. Malen'kie radosti: v Minske zapustili novyi skrininy novorozhdennykh. In: *Tochka*: Website. (In Russ).] Доступно по: https://tochka.by/articles/life/malenkie-radosti_v_minske_zapustili_novyy_skrining_novorozhdennykh. Ссылка активна на 3 мая 2025.
- О важности неонатального скрининга // *1-я городская клиническая больница*: официальный сайт. [O vazhnosti neontal'nogo skrininy. In: *1st City Clinical Hospital*: Official website. (In Russ).] Доступно по: <https://1gkb.by/home/information/vrachi-informiruyut/informiruet-vrach-ginekolog/o-vazhnosti-neonatalnogo-skrininy>. Ссылка активна на 3 мая 2025.
- Неонатальный скрининг: зачем он нужен и как проводится, рассказали в Алматы // *Управление общественного здравоохранения города Алматы*: официальный сайт. [Neontal'nyi skrininy: zachem on nuzhen i kak provoditsia rasskazali v Almaty. In: *Department of Public Health of Almaty*: Official website. (In Russ).] Доступно по: <https://www.gov.kz/memleket/entities/almaty-densaulyk/press/news/details/951304>. Ссылка активна на 3 мая 2025.
- В Кыргызстане начали массовый скрининг детей на наследственные заболевания // *SPUTNIK Кыргызстан*: вебсайт. [V Kyrgyzstane nachali massovyi skrininy detei na nasledstvennye zabolevaniia. In: *SPUTNIK Kyrgyzstan*: Website. (In Russ).] Доступно по: <https://ru.sputnik.kg/20231027/kyrgyzstan-deti-zabolevaniya-skrining-1079933975.html>. Ссылка активна на 3 мая 2025.
- Newborn screening. In: *Medical University of Vienna*: Official website. Available online: <https://kinder-jugendheilkunde.meduniwien.ac.at/en/about-us/newborn-screening>. Accessed on May 25, 2025.
- Österreichisches Neugeborenen-Screening. In: *Medical University of Vienna*: Official website. Available online: https://kinder-jugendheilkunde.meduniwien.ac.at/fileadmin/content/OE/Kinder_und_Jugendheilkunde/neugeborenencreening/NGS_Folder_2022-v17.pdf. Accessed on May 25, 2025.
- What is screened in the program. In: *Australian Government Department of Health and Aged Care*: Official website. Available online: <https://www.health.gov.au/our-work/newborn-bloodspot-screening/what-is-screened>. Accessed on May 25, 2025.
- Newborn screening. In: *NHS*: Official website. Available online: <https://www.nhs.uk/baby/newborn-screening>. Accessed on May 25, 2025.
- Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen. In: *AWMF*: Official website. Available online: https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-012l_S2k_Neugeborenencreening_2022-02-abgelaufen.pdf. Accessed on May 25, 2025.
- Neugeborenen-Screening zur Erkennung von Stoffwechselerkrankungen. In: *Deutscher Bundestag*: Official website. Available online: <https://www.bundestag.de/resource/blob/1031516/52fe55e8a6663c9a3a628faa96080661/WD-8-075-24-pdf>. Accessed on May 25, 2025.
- ADA-SCID: in Abruzzo quasi 5.000 neonati già sottoposti a screening. In: *Osservatorio Screening*: Official website. Available online: <https://www.osservatorioscreening.it/ada-scid-deficit-di-aadc-e-sindrome-adrenogenitale-in-abruzzo-quasi-5-000-neonati-gia-sottoposti-a-screening>. Accessed on May 25, 2025.
- Screening neonatale malattie metaboliche lisosomiali. In: *Osservatorio Screening*: Official website. Available online: <https://www.osservatorioscreening.it/screening-neonatale-malattie-lisosomiali>. Accessed on May 25, 2025.
- Verso l'introduzione dello screening neonatale. In: *Osservatorio Screening*: Official website. Available online: <https://www.osservatorioscreening.it/verso-lintroduzione-dello-screening-neonatale-per-la-leucodistrofia-metacromatica-in-emilia-romagna>. Accessed on May 25, 2025.
- Pannello patologie screening metabolico allargato. In: *Osservatorio Screening*: Official website. Available online: <https://www.osservatorioscreening.it/pannello-malattie>. Accessed on May 25, 2025.
- Screening neonatale SMA. In: *Osservatorio Screening*: Official website. Available online: <https://www.osservatorioscreening.it/screening-neonatale-sma-gia-attivo-in-sette-regioni-italiane-in-via-di-introduzione-in-altre-quattro>. Accessed on May 25, 2025.
- Newborn blood spot screening in the Netherlands. Monitor 2023. In: *RIVM*: Official website. Available online: <https://www.pns.nl/sites/default/files/2025-02/HieiprikMon2023-EN.pdf>. Accessed on May 25, 2025.
- Clinical picture I Pre- and neonatal screenings. In: *RIVM*: Official website. Available online: <https://www.pns.nl/en/heel-prick/clinical-picture>. Accessed on May 25, 2025.
- Expansion of the heel prick. In: *RIVM*: Official website. Available online: <https://www.pns.nl/hieiprik/professionals/uitbreiding>. Accessed on May 25, 2025.
- Toward a Future Pan-Canadian Coordinated Approach for Newborn Screening. In: *Canadian Medical Association*: Official website. Available online: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRD/HC0079-NBS_Recommendations_Report.pdf. Accessed on May 25, 2025.
- Newborn screening for spinal muscular atrophy. In: *Haute Autorité de Santé*: Official website. Available online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3451353/en/newborn-screening-for-spinal-muscular-atrophy-advance-assessment-of-extension-of-screening-to-the-general-population-in-france. Accessed on May 25, 2025.

27. Health Technology Assessment of the addition of SCID screening. In: *Haute Autorité de Santé*: Official website. Available online: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/summary_preliminary_assessment_of_universal_newborn_screening_for_severe_combined_immunodeficiency_by_trecs_quantification_i.pdf. Accessed on February 3, 2025.

28. Diseases and defects detected in screening tests. In: *Polish Institute of Mother and Child*: Official website. Available online: <https://przesiew.imid.med.pl/choroby.html>. Accessed on May 25, 2025.

29. Recommended Uniform Screening Panel. In: *HRSA*: Official website. Available online: <https://newbornscreening.hrsa.gov/about-newborn-screening/recommended-uniform-screening-panel>.

Accessed on May 25, 2025.

30. Newborn Screening and Its Target Diseases. In: *Japanese Society for Neonatal Screening*: Official website. Available online: <https://www.jsms.gr.jp/contents04-02.html>. Accessed on May 25, 2025.

31. Explanation of Newborn Screening. In: *Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan)*: Official website. Available online: https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/kokusai/setsumeisiryu/dl/en49.pdf. Accessed on May 25, 2025.

32. Status of Expanded Screening by Prefecture. In: *Japanese Society for Neonatal Screening*: Official website. Available online: [https://www.jsms.gr.jp/download/3.Exp_Screening_list_241003\(revised250226\).pdf](https://www.jsms.gr.jp/download/3.Exp_Screening_list_241003(revised250226).pdf). Accessed on May 25, 2025.

Статья поступила: 15.06.2025, принята к печати: 16.08.2025
The article was submitted 15.06.2025, accepted for publication 16.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Мухортова Полина Алексеевна [Polina A. Mukhortova]; адрес: 109028, г. Москва, Покровский бульвар, д. 6/20, стр. 2 [**address:** 6/20, Pokrovsky Boulevard, building 2, Moscow, 109028, Russian Federation], **телефон:** +7 (495) 783-19-05, доб. 153; **e-mail:** muhortova@rosmedex.ru

Воронин Сергей Владимирович, к.м.н. [Sergey V. Voronin, MD, PhD]; e-mail: voroninsvvlad@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6819-9611

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор [Vitaly V. Omelyanovskiy, MD, PhD, Professor]; e-mail: office@rosmedex.ru; **eLibrary SPIN:** 1776-4270

Слабикова Александра Алексеевна [Aleksandra A. Slabikova]; e-mail: slabikova@rosmedex.ru

М.П. Костинов^{1, 2}, М.В. Федосеенко^{3, 4}¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Защита против менингококковой инфекции с первых месяцев жизни и без возрастных ограничений — ответ на современные эпидемиологические вызовы

Автор, ответственный за переписку:

Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5А, **тел.:** +7 (495) 741-35-23, **e-mail:** monolit.96@mail.ru

У детей с генерализованной формой менингококковой инфекции (ГФМИ) высок риск возникновения жизнеугрожающих состояний и летальных исходов в течение 24 ч после появления первых симптомов заболевания даже при своевременно начатом лечении. Дети до 5 лет вносят значительный вклад в формирование смертности при ГФМИ, показатель которой в 6 раз превосходит показатель смертности по стране. Данные за 2010–2022 гг. свидетельствуют о том, что 73% всех случаев ГФМИ у детей первого года жизни приходится на возраст до 9 мес. Это подчеркивает необходимость смещения начала проведения вакцинации против менингококковой инфекции на более ранний возраст — начиная с 6 нед жизни. В Российской Федерации зарегистрирована вакцина МенКвадфи (MenACWY-TT, Санофи), имеющая в своем составе антигены штаммов менингококков А, С, W и Y, наиболее распространенных в стране. При разработке вакцины были применены современные молекулярные технологии, что позволило усилить иммуногенность с сохранением благоприятного профиля безопасности, в том числе при совместном применении с вакцинами против 15 инфекций, и таким образом обеспечить быстрый и выраженный ответ на 6–7-й день после вакцинации и ревакцинации, увеличить длительность иммунной защиты до 7–10 лет при расширении возрастных возможностей применения — у детей с 6 нед жизни, подростков, взрослых и пожилых людей без ограничения возраста. Результаты 23 международных исследований (включая российские) подтверждают, что новая вакцина MenACWY-TT полностью соответствует критериям выбора вакцин для плановой иммунизации против менингококковой инфекции и с раннего младенческого возраста может обеспечить длительную эффективную защиту против ГФМИ.

Ключевые слова: дети, заболеваемость менингококковой инфекцией, вакцинация против менингококка, вакцина MenACWY-TT, вакцина МенКвадфи, эффективность менингококковых вакцин

Для цитирования: Костинов М.П., Федосеенко М.В. Защита против менингококковой инфекции с первых месяцев жизни и без возрастных ограничений — ответ на современные эпидемиологические вызовы. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(4):406–418. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2948>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ) является одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний в связи с непредсказуемостью и тяжестью течения, высоким риском возникновения жизнеугрожающих состояний и летальных исходов: пациент может погибнуть в течение 24 ч после появления первых симптомов заболевания даже при своевременно начатом лечении [1, 2]. Тяжелое бремя ГФМИ обусловлено также тем, что у каждого пятого выжившего больного остаются долгосрочные

инвалидизирующие последствия, такие как потеря слуха, ампутации, неврологические и когнитивные нарушения и множество других осложнений [2]. В литературных источниках описано 44 вида осложнений после ГФМИ (30 физических/неврологических и 14 психологических/поведенческих), при этом значительное бремя последствий для выживших и их семей часто недооценивается из-за неполноты данных и недоучета менее тяжелых последствий [3].

В Российской Федерации возбудитель менингококковой инфекции *N. meningitidis* ежегодно занимает первое

место среди основных этиологических агентов гнойных бактериальных менингитов (ГБМ). В 2023 г. доля менингококка среди возбудителей ГБМ достигала 50%, пневмококка — 30%, *Haemophilus influenzae* типа *b* (*Hib*) — 4%, удельный вес других возбудителей составил 16% [4]. Предупреждение распространения менингококковой инфекции наряду с пневмококком и *Hib* является фундаментальным компонентом комплексного подхода, который полностью согласуется с приоритетными направлениями, определенными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в стратегическом плане по контролю и элиминации менингита [5].

Широкий охват вакцинацией наиболее уязвимых когорт населения, в первую очередь, детей первого года жизни [6], становится все более актуальным в настоящее время в связи с ростом заболеваемости в до- и постпандемический период COVID-19. За период 2017–2019 гг. в Российской Федерации заболеваемость менингококковой инфекцией выросла на 33%, были выявлены признаки начала периодического подъема заболеваемости, который был прерван в период ограничительных мер, связанных с пандемией COVID-19, и возобновился в постковидный период [7]. В 2022 г. в России наблюдался рост заболеваемости ГФМИ более чем в 2,1 раза по сравнению с 2021 г., регистрировались очаги с двумя и более случаями заболевания [7, 8]. В 2023 г. были зарегистрированы сопоставимые показатели заболеваемости по сравнению с 2022 г. (0,43 и 0,44 на 100 тыс. населения соответственно), 636 случаев заболевания ГФМИ по сравнению с 646 случаями в 2022 г. [4, 9]. В 2024 г. тренд повышения заболеваемости продолжился: показатель достиг 0,47 на 100 тыс. населения, что превышает уровни, зафиксированные в период 2020–2023 гг., с общим числом

случаев 694. На 16 территориях Российской Федерации заболеваемость была выше среднероссийского уровня и составляла от 0,51 до 2,02 на 100 тыс. населения [10]. Анализ эпидемиологической ситуации в начале 2025 г. свидетельствует о дальнейшем ее ухудшении: за январь-май 2025 г. зарегистрировано 1266 случаев ГФМИ, показатель заболеваемости составил 0,87 на 100 тыс. населения, что выше среднемноголетнего показателя в 3,8 раза (0,23 на 100 тыс. населения) и выше уровня аналогичного периода 2024 г. (0,2 на 100 тыс. населения) в 4,3 раза. За истекший период 2025 г. зарегистрировано 7 групповых очагов ГФМИ с 31 заболевшим в 5 субъектах (Вологодской, Рязанской, Омской областях, городах Москве и Санкт-Петербурге). От заболевших в групповых очагах инфекции выделяется менингококк серогруппы А [11].

Увеличение заболеваемости ГФМИ более чем в 2 раза по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года, появление и увеличение числа очагов с двумя и более случаями ГФМИ, изменение серогрупповой характеристики штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ, и формирование монопрофильного пейзажа серогруппы А **признаются предпосылками осложнения эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции** [11].

Наиболее уязвимой возрастной группой являются дети младше 5 лет, у которых, по данным 2023 г., заболеваемость менингококковой инфекцией зафиксирована на уровне 2,88 на 100 тыс. населения, что в 7 раз превышает средний показатель заболеваемости. **Группа детей до 5 лет вносит значительный вклад в формирование смертности при ГФМИ, в 6 раз превосходя показатель смертности по стране** [12]. Дети первых лет жизни лидируют среди всех возрастных групп по количеству

Mikhail P. Kostinov^{1, 2}, Marina V. Fedoseenko^{3, 4}

¹ Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russian Federation

² I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Protection against Meningococcal Infection from the First Months of Life and without Age Restrictions — the Response to Modern Epidemiological Challenges

Children with generalized form of meningococcal infection (GFMI) have a high risk of developing life-threatening conditions and fatal outcomes within 24 hours of the onset of the first symptoms, even with timely treatment. Children under the age of 5 contribute significantly to the mortality rate of GFMI, which is six times higher than the national mortality rate. Data from 2010 to 2022 show that 73% of all cases of GFMI in infants under 9 months of age occur before the age of 9 months. This highlights the need to shift the start of meningococcal vaccination to an earlier age, starting from 6 weeks of life. In the Russian Federation, the MenQuadfi vaccine (MenACWY-TT, Sanofi) is registered, which contains antigens of the most common meningococcal strains A, C, W, and Y. Modern molecular technologies were used in the development of the vaccine, which allowed for increased immunogenicity while maintaining a favorable safety profile, including when used in combination with vaccines against 15 infections, resulting in a rapid and pronounced response on days 6–7 after vaccination and revaccination, as well as an extended duration of immune protection of up to 7–10 years, with expanded age-related applicability for children from 6 weeks of age, adolescents, adults, and the elderly. The results of 23 international studies (including Russian studies) confirm that the new MenACWY-TT vaccine fully meets the criteria for selecting vaccines for routine immunization against meningococcal infection and can provide long-lasting effective protection against GFMI from an early age.

Keywords: children, incidence of meningococcal infection, vaccination against meningococcus, MenACWY-TT vaccine, MenQuadfi vaccine, effectiveness of meningococcal vaccines

For citation: Kostinov Mikhail P., Fedoseenko Marina V. Protection against Meningococcal Infection from the First Months of Life and without Age Restrictions — the Response to Modern Epidemiological Challenges. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):406–418. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2948>

осложнений, таких как ампутации, потеря слуха, судорожный синдром, рубцы на коже, при этом чем младше ребенок, тем выше риск осложнений [2]. Дети до 1 года составляют около половины (44%) всех случаев заболевания среди детей до 5 лет, при этом у детей первого года жизни регистрируется самый высокий показатель заболеваемости (5,93 на 100 тыс. детей данного возраста, по данным 2024 г.) [11, 12], что обосновывает необходимость начала вакцинации на первом году жизни. Самое раннее применение вакцин в Российской Федерации в предыдущие годы имело возрастные ограничения, допуская начало иммунизации только с 9-месячного возраста [13]. Между тем эпидемиологические данные за период 2010–2022 гг. свидетельствуют о том, что 73% всех случаев ГФМИ у детей первого года жизни приходится на возраст до 9 мес [14]. Это обстоятельство подчеркивает **необходимость расширения возможностей применения вакцин с самого раннего возраста** (6 нед) для смещения схем вакцинации с 9 мес на более ранние возрастные категории.

На втором месте по заболеваемости ГФМИ находятся подростки и молодые взрослые, а по летальности лидируют пациенты 45–64 лет (34%) и 65 лет и старше (31%) [4], что требует возможности иммунизации населения без ограничения верхнего возрастного порога.

Обращает на себя внимание стабильно высокий уровень летальности, который в 2024 г. составил 15% (для сравнения: в 2023 г. — 19%, в 2022 г. — 16%) [10].

Данные по серогрупповому распределению менингококка в стране являются основой для выбора вакцин, в том числе для плановой вакцинации в рамках региональных календарей и программ. В соответствии с пунктом 6 Приказа Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок», «при проведении вакцинации и ревакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации, по данным мониторинга Роспотребнадзора» [15].

Актуальными серогруппами менингококка в России в настоящее время являются А, В, С, W, Y, эпидемиология которых отражена в публикациях ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора [4, 12], СанПиН [6], клинических рекомендациях по менингококковой инфекции у детей [16], государственных докладах о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения с указанием, что 83% инвазивных штаммов менингококка в нашей стране можно предотвращать применением менингококковой четырехвалентной (ACWY) конъюгированной вакцины [7, 10, 17]. Вакцина против серогруппы В недоступна в настоящее время в Российской Федерации, однако есть указание, что только в отношении 36% российских штаммов активны 4-компонентная и 2-компонентная В-вакцины [17].

За период 2022–2024 гг. наблюдалось снижение частоты выявления менингококка серогруппы А и повышение частоты выявления серогруппы W, причем с 2023 г. серогруппа W была доминирующей. При этом уровень заболеваемости ГФМИ, вызванной серогруппами В и С, не имел тенденции к росту [4, 10]. Однако в 2025 г. на фоне роста заболеваемости ГФМИ, по результатам исследований методом полимеразной цепной реакции 251 пробы, выделенной от пациентов с ГФМИ, доля серо-

группы А составила 71%, W — 8%, В — 7%, С — 5%, в 9% случаев серогруппа не была определена. Формирование монопрофильного пейзажа серогруппы А является также признаком эпидемиологического неблагополучия [11].

Согласно данным ВОЗ, в мире проводится плановая вакцинопрофилактика менингококковой инфекции среди детей раннего возраста, а также подростков и групп риска в отношении менингококка серогрупп А, С, Y, W, B, при этом в 61 стране применяется комбинированная вакцина MenACWY, а также в 20 странах дополнительно выполняется иммунизация против серогрупп В [18]. Только для государств «менингитного пояса» Африки ВОЗ рекомендует дополнительно профилактику против серогруппы X, вызывающей ГФМИ в этом регионе в 2% случаев [19, 20]. В ряде публикаций отмечают наличие случаев носительства серогруппы X в некоторых странах мира, однако даже в условиях нестабильной эпидемиологической ситуации, связанной со сменой доминирующих серогрупп в разных регионах, не наблюдается роста числа случаев ГФМИ серогруппы X, а были зарегистрированы единичные случаи за длительный период наблюдения в странах вне «менингитного пояса» Африки [21–25]. Это подтверждает, что носительство серогруппы X напрямую не коррелирует с зарегистрированными единичными случаями заболеваемости ГФМИ вне эндемичных африканских государств.

В целом, помимо содержания актуальных антигенов менингококка, для плановой вакцинации детей начиная с раннего возраста, подростков и групп риска **важны следующие характеристики вакцины**, установленные в комплексе клинических исследований, проведенных по всему миру, включая Россию, которые являются критериями выбора [26–28] для программ рутинной иммунизации:

- высокая иммуногенность против всех включенных в вакцину серогрупп менингококка при благоприятном профиле безопасности после проведения первичной иммунизации у лиц в широком возрастном диапазоне с учетом важности защиты детей с раннего возраста;
- доказанная эффективность и хорошая переносимость ревакцинаций, что может быть особенно актуальным как для детей, у которых вакцинация проводится на первом году жизни и потому требует бустеризации для поддержания длительного иммунитета, так и у подростков и пациентов групп риска;
- скорость наступления иммунного ответа после вакцинации и ревакцинации, так как быстрый иммунный ответ важен для контроля вспышек заболевания, например, в организованных коллективах;
- изученная длительность иммунного ответа не менее 4–7 лет, что требуется для защиты всей когорты детей до 5 лет при вакцинации на первом году жизни, а также подростков на весь период учебы или военной службы, если вакцинация была проведена в 14 лет, в соответствии с Идеальным календарем профилактических прививок, рекомендованным Союзом педиатров России (СПР) [29], или в 16 лет, согласно рекомендациям для лиц, подлежащих призыву и получивших приписное свидетельство [30, 31];
- изученная эффективность и безопасность при совместном применении с вакцинами национального календаря профилактических прививок (НКПП), а также с рекомендуемыми СПР вакцинами для детей, лиц подросткового возраста и вакцинами для лиц, подлежащих призыву [15, 29–31]. Вакцины являются иммунобиологическими препаратами,

которые требуют изучения потенциального влияния на иммуногенность и безопасность при назначении с другими вакцинами НКПП, так как при совместном применении могут возникать дополнительные нежелательные реакции или снижение иммунного ответа [32].

История четырехвалентных конъюгированных вакцин против менингококковой инфекции началась в 2005 г., когда впервые была зарегистрирована вакцина MenACWY-DT (Менактра, Санофи) [33]. В то время создание конъюгированной вакцины на основе белка-носителя дифтерийного анатоксина являлось шагом вперед в борьбе с менингококковой инфекцией, так как позволило исключить недостатки применяющихся на рынке полисахаридных менингококковых вакцин. Так, вакцина MenACWY-DT обеспечила защиту детей с 9 мес жизни, высокую иммуногенность и более длительную защиту по сравнению с полисахаридными вакцинами [34]. Кроме того, применение конъюгированной вакцины, в отличие от полисахаридной, снижает уровень носительства и формирует популяционный иммунитет [35]. В России вакцина MenACWY-DT применяется с 2014 г. [13].

Несмотря на дальнейшее появление новых вакцин (конъюгированных с дифтерийным анатоксином CRM197 или столбнячным анатоксином) [35, 36], в мире по-прежнему существовала потребность еще более усилить иммунологическую защиту против менингококковой инфекции (особенно серогруппы C) у лиц разных возрастных когорт.

Научные разработки продолжались, и в 2020 г. в мире появилась новая вакцина MenACWY-TT (МенКвадфи, Санофи), при создании которой были собраны все имеющиеся наработки выбора белка-конъюгата и применены молекулярные технологии работы с антигенами [37–41]. В качестве белка-конъюгата был выбран столбнячный анатоксин, что позволило расширить возрастной диапазон для эффективной защиты против менингококковой инфекции. Данная инновационная вакцина против менингококковой инфекции была зарегистрирована в Российской Федерации в 2022 г. и в настоящее время имеет показания для применения с 6 нед жизни и без ограничения верхнего возрастного порога [42].

Вакцина содержит в 2 раза больше антигенов менингококка по сравнению с другими зарегистрированными менингококковыми вакцинами, а также включает в качестве белка-носителя столбнячный анатоксин. При разработке вакцины MenACWY-TT были использованы такие молекулярные технологии работы с антигенами, как индивидуальное специфическое связывание белка-носителя с полисахаридом каждой серогруппы — A, C, W и Y — в виде решеток, применение специальных молекул (спейсеров), модификация структур и удаление участков полисахаридов для лучшей конъюгации. Это позволило повысить иммуногенность, сделать конъюгаты способными противостоять разрушению [38–42], сохранить благоприятный профиль безопасности у детей с 6 нед жизни, подростков, взрослых, пожилых и увеличить длительность иммунной защиты до 7–10 лет [42, 43].

Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции без возрастных ограничений особенно важна в настоящее время в связи с ухудшением эпидемиологической ситуации в Российской Федерации, а возможность смещения начала вакцинации с 9 мес жизни на возраст с 6 нед жизни является ключевым фактором для оптимизации защиты самой уязвимой группы детей первого года жизни, среди которых 73% всех случаев ГФМИ приходится на возраст первых 9 мес жизни.

Вакцина MenACWY-TT полностью отвечает критериям выбора вакцин для плановой иммунизации. Программа клинических исследований вакцины MenACWY-TT относится к одной из самых обширных среди менингококковых четырехвалентных вакцин с доказанным благоприятным профилем безопасности и иммунологической эффективности применения во всех возрастных группах, включая детей первого года жизни. Исследования проводились в странах Европы, России, Мексике, Таиланде, Южной Корее, США и других странах мира с участием более 17 тыс. человек. Иммуногенность и безопасность MenACWY-TT оценивались в 23 исследованиях, 15 из которых включали детей, в сравнении с вакцинами, которые широко применяются в мире: MCV4-CRM (четыревалентная олигосахаридная, конъюгированная с дифтерийным анатоксином CRM197 вакцина против менингококковой инфекции серогрупп A, C, W, Y), MCV4-DT (четыревалентная конъюгированная с дифтерийным анатоксином вакцина против менингококковой инфекции серогрупп A, C, W, Y); MCV4-TT (четыревалентная конъюгированная со столбнячным анатоксином вакцина против менингококковой инфекции серогрупп A, C, W, Y), MPSV4 (менингококковая полисахаридная вакцина групп A, C, W, Y), по дизайну «не меньшей эффективности», а также одно исследование по дизайну «превосходящей эффективности по серогруппе C» по сравнению с вакциной MCV4-TT [41–59].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

В зависимости от возраста применялись следующие схемы вакцинации: с 6 нед жизни до 6 мес вводились 2 или 3 дозы первичной серии вакцинации с последующей ревакцинацией на втором году жизни; в возрасте от 6 до 12 мес младенцы вакцинировались 1 дозой вакцины, ревакцинация выполнялась на втором году жизни.

Всего было завершено 6 исследований, в которых изучались иммуногенность и безопасность применения MenACWY-TT среди 6060 младенцев начиная с 6 нед жизни в странах Европейского союза, Мексике и Российской Федерации, США, Пуэрто-Рико [42, 45–48].

В одном из исследований оценивали иммуногенность серии первичной вакцинации, состоящей из 3 доз вакцины MenACWY-TT, которые вводили в возрасте 2, 4 и 6 мес, и ревакцинирующей дозы в возрасте 12–18 мес в сравнении с препаратом MCV4-CRM через 30 дней после 3-й и ревакцинирующей дозы.

В результате исследования был продемонстрирован высокий уровень иммуногенности MenACWY-TT после проведения первичной серии вакцинации и ревакцинации (рис. 1, 2). Иммуногенность MenACWY-TT была сопоставимой с иммуногенностью MCV4-CRM по всем показателям, при этом при использовании MenACWY-TT после первичной вакцинации наблюдался достоверно более высокий уровень иммунного ответа по серопротекции (титр сывороточных бактерицидных антител (СБА) с использованием человеческой сыворотки в качестве источника экзогенного компонента (чСБА) $\geq 1:8$), сероконверсии, среднегеометрических титров антител (СГТ) по всем четырем серогруппам — A, C, W, Y. После проведения ревакцинации также были подтверждены более высокие результаты MenACWY-TT по серопротекции и сероконверсии в отношении серогруппы менингококка C, а также СГТ — по серогруппам C, W, Y.

В этом же исследовании изучалось совместное применение MenACWY-TT с вакцинами против дифте-



Рис. 1. Доля детей с 6 нед жизни, достигших серопротекции после первичной серии вакцинации (на 30-й день после 3-й дозы). После 3-дозовой первичной серии вакцинации MenACWY-TT у детей в 2, 4, 6 мес показатели серопротекции были выше для всех 4 серогрупп по сравнению с MCV4-CRM

Fig. 1. Percentage of participants (infants from 6 weeks of age) achieving seroprotection after primary vaccination series (30 days after the 3rd dose). After a 3-dose primary vaccination series in infants at 2, 4, and 6 months, seroprotection rates were higher for all 4 serogroups with MenACWY-TT compared to MCV4-CRM

рии, столбняка, коклюша, инактивированной вакциной против полиомиелита и гемофильной инфекции типа *b* (АбКДС-ИПВ//Hib), 13-валентной вакциной против пневмококка (ПКВ13), ротавирусной инфекции (РВ), вирусного гепатита В (ВГВ), кори, эпидемического паротита и краснухи (КПК), ветряной оспы (ВО), вирусного гепатита А (ВГА). При этом не было отмечено влияния одновременного использования на иммуногенность и появления

дополнительных необычных эффектов в поствакцинальном периоде [42, 45].

В другом исследовании было показано отсутствие влияния одновременного введения вакцины MenACWY-TT и 4CMenB на иммунный ответ [42, 46].

Иммуногенность и профиль безопасности применения MenACWY-TT у детей с 2–3 мес жизни по сравнению с вакциной MCV4-CRM, а также совместное применение



Рис. 2. Доля детей 12–18 мес, достигших сероконверсии* на 30-й день после ревакцинации. После ревакцинации MenACWY-TT показатели сероконверсии* были сопоставимы для серогрупп A, Y, W и выше для серогруппы C по сравнению с MCV4-CRM

Fig. 2. Percentage of children aged 12–18 months who achieving seroconversion* on day 30 after booster vaccination. After MenACWY-TT booster vaccination seroconversion rates* were comparable for serogroups A, Y, W and higher for serogroup C compared to MCV4-CRM

Примечание. <*> — сероконверсия для серогрупп A, C, Y и W определялась как:

- для лиц с титром до вакцинации $< 1 : 8$ титр после вакцинации должен быть $\geq 1 : 16$;
- для лиц с титром до вакцинации $\geq 1 : 8$ титр после вакцинации должен был быть ≥ 4 раза больше, чем титр до вакцинации.

Note. <*> — seroconversion for serogroups A, C, Y and W was defined as:

- for patients with pre-vaccination titer $< 1 : 8$, post-vaccination titer should be $\geq 1 : 16$;
- for patients with pre-vaccination titer $\geq 1 : 8$, post-vaccination titer should be ≥ 4 times higher than pre-vaccination titer.

ние с вакцинами АБКДС-ИПВ-ВГВ-Hib, АБКДС-ИПВ//Hib, ПКВ13, РВ, ВГВ, ККП и ВО изучались в исследованиях, проведенных в Мексике и Российской Федерации. Результаты будут опубликованы в 2025 г. [42].

В исследовании у младенцев второго полугодия жизни сравнивалась иммуногенность первичной вакцинации (1 доза в возрасте от 6 до 7 мес) и ревакцинирующей дозы (вводимой в возрасте 12–13 мес) MenACWY-TT с MCV4-CRM через 30 дней после каждого введения в возрасте 6–7 и 12–13 мес. Был подтвержден сопоставимый уровень иммуногенности и безопасности вакцины MenACWY-TT в сравнении с вакциной MCV4-CRM на основании показателей серологического ответа после вакцинации и ревакцинации. При этом после вакцинации у MenACWY-TT наблюдался достоверно более высокий уровень серопротекции и СГТ по серогруппам С и Y, а также сероконверсии по серогруппе С. После ревакцинации также наблюдался более высокий уровень серопротекции MenACWY-TT в сравнении с другой вакциной по серогруппе С и СГТ по серогруппам С, W и Y. Продемонстрированы безопасность и отсутствие влияния на иммуногенность совместного применения MenACWY-TT с вакцинами АБКДС-ИПВ-Hib, АБКДС-ИПВ-ВГВ, Hib, ПКВ13, РВ, ВГВ, ККП, ВО [42, 48].

Безопасность вакцины MenACWY-TT была оценена у 237 недоношенных детей (гестационный возраст менее 37 нед). Различий в нежелательных реакциях после введения вакцины MenACWY-TT между недоношенными детьми и детьми, родившимися в срок, обнаружено не было. Кроме того, иммунный ответ на вакцину MenACWY-TT у недоношенных детей был сопоставим с таковым у доношенных детей. В инструкции по применению вакцины МенКвадфи указано, что недоношенные дети, клиническое состояние которых является удовлетворительным, должны быть иммунизированы полными дозами вакцины в том же хронологическом возрасте и по тому же графику, что и доношенные дети, независимо от массы тела при рождении [42].

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ ОТ 12 ДО 23 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

Вакцинация детей от 12 до 23 мес жизни проводилась одной дозой.

В исследовании с участием детей второго года жизни, ранее не вакцинированных против менингококковой инфекции, сравнивали вакцину MenACWY-TT и MCV4-TT по дизайну «не меньшей эффективности». Вакцинация MenACWY-TT проводилась однократно. На 30-й день после вакцинации доля участников, достигших серопротекции (чСБА), была сопоставима (> 90%) в группах MenACWY-TT и MCV4-TT. При этом уровень серопротекции по серогруппе С был выше при применении MenACWY-TT по сравнению с MCV4-TT. Профили безопасности MenACWY-TT и MCV4-TT были сопоставимы у детей в возрасте 12–23 мес. Не было зарегистрировано нежелательных явлений и серьезных реакций, которые привели бы к прекращению участия в исследовании [42, 49].

В другом исследовании проводилось сравнение MenACWY-TT с MCV4-TT у детей 12–23 мес жизни, как ранее не вакцинированных против менингококковой инфекции, так и детей, которым на первом году жизни была введена моновалентная вакцина Men-C. В объединенной группе показатели серопротекции (чСБА) при применении MenACWY-TT были сопоставимы с MCV4-TT — независимо от статуса первичной вакцинации. Показатель сероконверсии по серогруппе С был выше при применении MenACWY-TT по сравнению

с MCV4-TT. У детей второго года жизни, ранее не получавших менингококковую вакцину, иммунный ответ против серогруппы С был существенно выше при применении MenACWY-TT по сравнению с MCV4-TT. Доля пациентов с сероконверсией по серогруппе С составила 97,1% (95,2; 98,4) при применении MenACWY-TT ($n = 490$) и 77,4% (72,9; 81,4) при применении вакцины MCV4-TT ($n = 394$). Был сделан вывод, что использование MenACWY-TT у детей 12–23 мес, ранее не вакцинированных против менингококковой инфекции, а также у детей, вакцинированных ранее моновалентной конъюгированной вакциной MenC в течение первого года жизни, обеспечивает благоприятный профиль безопасности и высокую иммуногенность [42, 50].

В другом исследовании среди детей на втором году жизни, ранее не получавших менингококковую вакцину ($n = 701$), наблюдалась сопоставимая иммуногенность в сравнении с вакциной MenC-TT по уровню серопротекции и сероконверсии (чСБА). Превосходящая эффективность по защите против менингококка серогруппы С была продемонстрирована для вакцины MenACWY-TT по сравнению с вакциной MCV4-TT по всем показателям: серопротекции, сероконверсии, СГТ (чСБА), по сравнению с MenC-TT — по уровню СГТ (чСБА). Профиль безопасности был сопоставим [42, 51].

Совместное применение MenACWY-TT и вакцин для рутинной иммунизации детей ККП + ВО, АБКДС-ИПВ-ВГВ-Hib, ПКВ13 у детей в возрасте от 12 до 23 мес, ранее не вакцинированных против менингококковой инфекции, проводилось в Российской Федерации, Южной Корее, Таиланде, Мексике.

Одновременное введение вакцины MenACWY-TT и вакцин для рутинной иммунизации детей, таких как ККП + ВО, АБКДС-ИПВ-ВГВ-Hib, ПКВ13, не влияло на иммуногенность обеих вакцин по сравнению с их отдельным введением (рис. 3). Профили безопасности MenACWY-TT при применении отдельно или совместно с рутинно назначаемыми вакцинами были сопоставимы. Наиболее часто сообщаемыми реакциями были болезненность, покраснение и отечность в месте инъекции (рис. 4) [42, 52, 53].

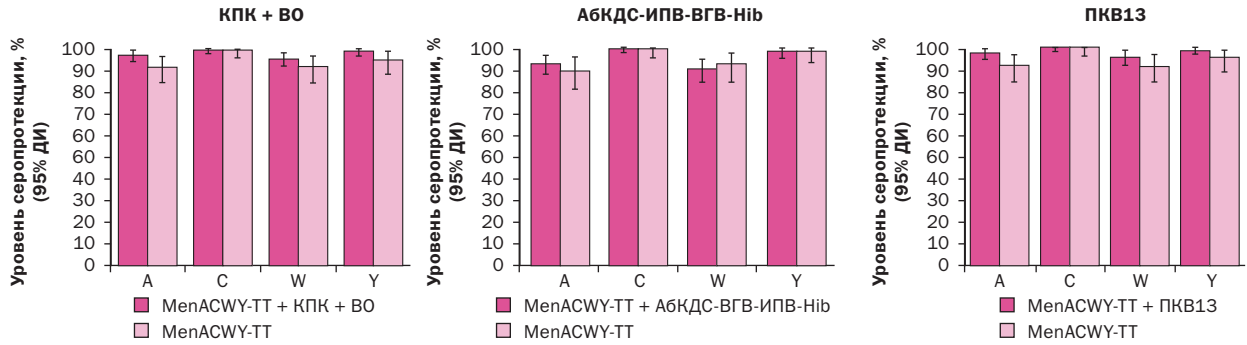
ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ ОТ 2 ДО 9 ЛЕТ ЖИЗНИ

Вакцинация детей от 2 до 9 лет жизни проводилась одной дозой.

В исследовании по первичной вакцинации детей в возрасте от 2 до 9 лет ($n = 1000$) было показано, что уровень серопротекции чСБА на 30-й день после вакцинации был достоверно выше у детей, привитых MenACWY-TT, по сравнению с MCV4-CRM по всем четырем серогруппам менингококка. Причем уровень СГТ и сероконверсии чСБА для серогрупп С, W и Y был достоверно выше при вакцинации MenACWY-TT. Профили безопасности обеих вакцин — MenACWY-TT и MCV4-CRM — были сопоставимы с тенденцией к более низкой частоте таких нежелательных реакций, как покраснение и отечность в месте инъекции, при применении MenACWY-TT [42, 54].

В исследованиях по ревакцинации, проведенной через 3 года и через 5 лет после первичной вакцинации MenACWY-TT, были продемонстрированы не только эффективность, но и долгосрочная иммуногенность вакцины. При ревакцинации MenACWY-TT через 3 года титры чСБА ≥ 1 : 8 были достигнуты у 100% участников в обеих группах исследования по серогруппам А, С, Y и 97,5% по серогруппе W в группе MenACWY-TT. При ревакцинации через 5 лет после первичной вакцинации MenACWY-

Процент участников (дети 12–23 мес), достигших серопротекции на 30-й день после вакцинации
Серопротекция: титры антител чСБА ≥ 1 : 8



		Южная Корея и Таиланд		Мексика		Россия	
		MenACWY-TT + КПК + ВО (N = 177)	MenACWY-TT 1 (N = 87)	MenACWY-TT + АБҚДС-ИПВ-ВГВ-НіВ (N = 200)	MenACWY-TT 1 (N = 100)	MenACWY-TT + ПКВ13 (N = 200)	MenACWY-TT (N = 100)
Серогруппа	A	97,7 (94,3; 99,4)	92,0 (84,1; 96,7)	92,9 (87,7; 96,4)	89,9 (81,0; 95,5)	83,7 (77,7; 88,6)	90,6 (82,9; 95,6)
	C	100 (97,9; 100)	100 (95,8; 100)	100 (97,6; 100)	100 (95,4; 100)	93,9 (89,5; 96,8)	99,0 (94,3; 100)
	W	96,0 (92,0; 98,4)	92,0 (84,1; 96,7)	90,3 (84,5; 94,5)	92,4 (84,2; 97,2)	94,4 (90,2; 97,2)	95,8 (89,7; 98,9)
	Y	99,4 (96,9; 100)	95,4 (88,6; 98,7)	98,7 (95,4; 99,8)	98,7 (93,1; 100)	97,4 (94,1; 99,2)	97,9 (92,7; 99,7)

Рис. 3. Доля детей от 12 до 23 мес жизни, достигших серопротекции на 30-й день после вакцинации. Совместное введение вакцины MenACWY-TT и вакцин для рутинной иммунизации детей: КПК + ВО, АБҚДС-ИПВ-ВГВ-НіВ, ПКВ13 не влияло на уровень серопротекции при применении обеих вакцин по сравнению с их отдельным введением

Fig. 3. Percentage of children aged 12 to 23 months who achieving seroprotection on day 30 after vaccination. Co-administration of MenACWY-TT vaccine with routine childhood immunization vaccines: MMR + V, DTaP-IPV-HepB-Hib, PCV13 did not affect the level of seroprotection when using both vaccines compared to their separate administration

ТТ уровень серопротекции составил практически 100% для всех серогрупп менингококка (98,9, 97,7, 100 и 100% для серогрупп А, С, W и Y соответственно) [42, 55, 56].

ВАКЦИНАЦИЯ ПОДРОСТКОВ

Вакцинация подростков выполнялась однократно.

Исследования по вакцинации и ревакцинации лиц подросткового возраста показали аналогичные результаты, оцененные по вышеуказанным критериям иммуногенности и безопасности применения препарата MenACWY-TT с преимуществом в скорости развития протективных уровней специфических антител, длительности иммунной защиты как минимум на протяжении 6 лет, данных по совместному применению с другими вакцинами. Иммуные ответы при совместном применении

с другими вакцинами были сопоставимы независимо от того, вводился ли MenACWY-TT отдельно или одновременно с АбқдС, АбқдС-ИПВ, вакцинами против вируса папилломы человека четырех- и девятивалентными (ВПЧ4 и ВПЧ9), а также с вакцинами против менингококка серогруппы В (4СМенВ и MenB-FHbp). Профили безопасности были сопоставимы между группами, и новых проблем с безопасностью выявлено не было [42, 57, 58].

Полученные результаты особенно важны для лиц подросткового возраста с учетом повышенного риска заболеваемости в этой возрастной группе, а также рисков, связанных с проживанием в скученных коллективах в период воинской службы или учебы. Лица призывного возраста могут быть вакцинированы в детском возрасте против ГФМИ и поэтому нуждаются в проведении ревакцинации,

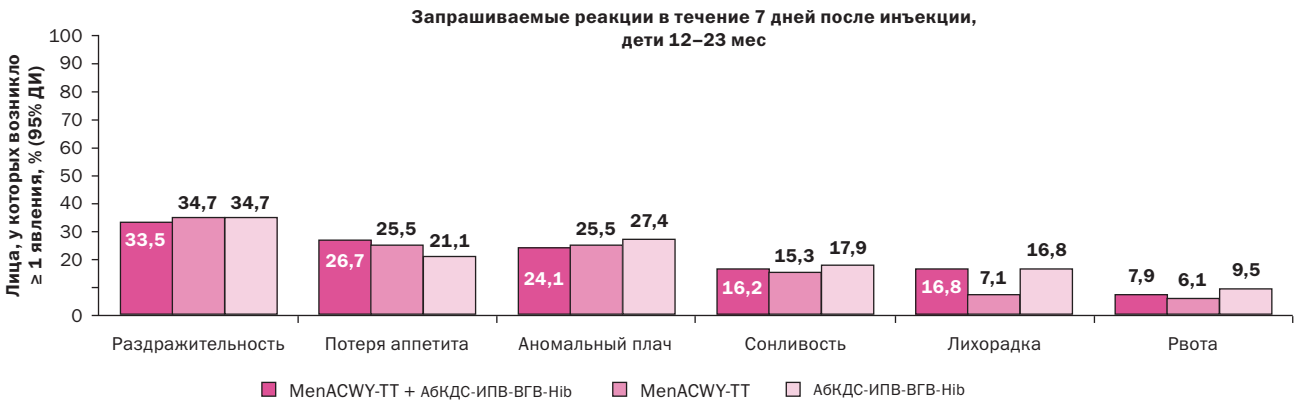


Рис. 4. Частота развития реакций, регистрируемых в течение 7 дней после вакцинации у детей от 12 до 23 мес жизни. Профили безопасности вакцины MenACWY-TT при применении отдельно или совместно с рутинно назначаемыми вакцинами для детей были сопоставимы

Fig. 4. Safety profiles of MenACWY-TT vaccine when administered alone or co-administered with routine childhood vaccines were comparable

а также им требуется одновременное введение ряда вакцин (например, против менингококковой, пневмококковой инфекции, ветряной оспы) [30, 31]. Вакцинация или ревакцинация может быть проведена в 14 лет — в соответствии с Идеальным календарем профилактических прививок, рекомендованным СПР, или в 16 лет — согласно рекомендациям для лиц, подлежащих призыву и получивших приписное свидетельство [29–31]. Поэтому иммунная защита должна охватывать весь период учебы или военной службы и составлять не менее 4–6 лет с момента вакцинации и ревакцинации, что обеспечивается применением вакцины MenACWY-TT [42].

ВАКЦИНАЦИЯ ВЗРОСЛЫХ

Вакцинация взрослых (родителей, дедушек, бабушек) проводилась одной дозой.

При вакцинации или ревакцинации взрослых и лиц пожилого возраста (без ограничения верхнего возрастного порога) был показан сопоставимый или более высокий иммунный ответ вакцины MenACWY-T по сравнению с вакцинами MCV4-CRM, MCV4-DT, MPSV4. При этом не было отмечено развития необычных явлений после иммунизации, а длительность иммунной защиты составила 7 лет [42].

ИНТЕНСИВНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Интенсивность формирования поствакцинальных антител установлена к 6–7-му дню после введения вакцины MenACWY-TT.

Так, быстрый (к 7-му дню) и выраженный иммунный ответ наблюдался как при вакцинации (уровни серопротекции для серогрупп A, C, W и Y составляли соответственно 66,1, 94,9, 96,6 и 100%, спустя 30 дней — 89,8, 100, 98,3 и 100% соответственно), так и при ревакцинации (на 6-й день уровни серопротекции были очень высокими для всех серогрупп менингококка: от 96,4 до 98,2%). На 30-й день практически все привитые или бустеризованные участники ($\geq 99\%$) имели титры ЧСБА $\geq 1 : 8$ для всех вакцинных серогрупп менингококка. Таким образом, **защитный эффект вакцины начинается формироваться уже в первую неделю после вакцинации и ревакцинации, что является важным преимуществом, особенно в ситуациях, требующих быстрой защиты**, например при контроле вспышек в закрытых/полузакрытых сообществах, где важна немедленная защита [42, 57, 58].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Длительность иммунной защиты сохраняется до 7–10 лет.

У детей, вакцинированных первично в возрасте от 12 до 23 мес жизни, через 5 лет после первичной вакцинации наблюдалось сохранение иммунной защиты. Доля лиц с титрами ЧСБА $\geq 1 : 8$ составила 76% для серогруппы менингококка A, 85,1% — для серогруппы C, 84,6% — для менингококка W и 68,8% — для серогруппы Y. Данное исследование еще продолжается с целью оценки длительности иммунной защиты в течение 10 лет после первичной вакцинации [42, 56].

В других работах оценка иммунной защиты через 3–6 лет после первичной серии вакцинации MenACWY-TT показала, что более чем у 50% участников сохранялась серопротекция, при этом ее уровень по серогруппам C и W составил более 85% [52, 59]. Длительность иммунной защиты изучалась и в других исследованиях, по последним данным, она составляет от 7 до 10 лет [42, 43, 60].

Было проведено моделирование долгосрочной (до 10 лет) продолжительности иммунной защиты после первичной вакцинации одной дозой MenACWY-TT у людей разных возрастных групп (дети 12–23 мес и подростки / молодые взрослые 13–26 лет) в сравнении с MCV4-TT и MCV4-CRM. Через 10 лет после вакцинации MenACWY-TT прогнозируется более высокий уровень сохранения серопротекции по сравнению с MCV4-TT после первичной вакцинации у детей (77% по сравнению с 17% для серогруппы C, 67% vs 36% для серогруппы W), а также по сравнению с MCV4-CRM после первичной вакцинации у подростков / молодых взрослых для менингококка серогруппы C (63% vs 40%). Для других серогрупп менингококка прогнозируются более высокие или сопоставимые уровни серопротекции при применении вакцины MenACWY-TT по сравнению с другими вакцинами MCV4. Аналогичные выводы были сделаны при анализе средних геометрических титров. Таким образом, **вакцина MenACWY-TT продемонстрировала аналогичную или лучшую длительность иммунной защиты через 10 лет** по сравнению с MCV4-TT и MenACWY-CRM, особенно для серогрупп менингококка C и W [43].

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИНЫ MENACWY-TT В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Схема вакцинации в первый год жизни предусматривает обязательную ревакцинацию на втором году жизни, что связано с особенностями становления иммунной системы ребенка до года [61]. При вакцинации против ГФМИ и других капсульных бактерий иммунный ответ может быть высоким, однако титр антител быстро снижается, начиная со второго года жизни растет риск заболеваемости [37]. Поэтому для формирования долгосрочной иммунной защиты (как минимум для защиты наиболее уязвимой группы детей до 5 лет) младенцам, привитым до года, требуется ревакцинация на втором году жизни. Такой подход соответствует мировой и отечественной практике формирования иммунной защиты от капсульных бактерий (менингококка, пневмококка и Hib) и согласуется с рекомендациями ВОЗ (табл. 1, 2) [15, 29, 35, 62].

При необходимости вакцина MenACWY-TT может использоваться для завершения первичной серии вакцинации и для ревакцинации лиц, ранее получивших вакцину MCV4-DT, которая широко применяется в Российской Федерации.

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИНЫ

При рутинном применении иммунобиологических препаратов первостепенное значение имеют срок годности, условия хранения и удобство применения. Технология производства вакцины MenACWY-TT обеспечивает повышенную стабильность препарата и, как следствие, более длительный срок хранения — 4 года. Также вакцина MenACWY-TT обладает стойкостью характеристик в случае временного нарушения холодовой цепи и может храниться до 72 ч при температуре до +25 °C [42]. Вакцина выпускается в удобной для введения полностью жидкой форме, не требуя дополнительной подготовки в виде ее разведения, таким образом предотвращая риски программных ошибок иммунизации в виде снижения эффективности препарата, связанных с восстановлением лиофилизата, что в том числе позволяет поддерживать приверженность вакцинации [44, 65]. Локальное производство вакцины на территории Российской Федерации осуществляется отечественной компанией ООО «Нанолек».

Таблица 1. Рекомендуемые схемы применения вакцины MenACWY-TT [42]
Table 1. Recommended MenACWY-TT vaccination schedules [42]

Возраст при введении первой дозы	Первичная вакцинация	Ревакцинация
Дети в возрасте от 6 нед до 6 мес	3 дозы с интервалом не менее 2 мес	1 доза на втором году жизни (от 12 мес), интервал между курсом первичной иммунизации и ревакцинацией не менее 2 мес
Дети в возрасте от 6 до 12 мес	1 доза	1 доза на втором году жизни (от 12 мес), интервал между курсом первичной иммунизации и ревакцинацией не менее 2 мес
Лица в возрасте 12 мес и старше	1 доза	Лицам, ранее вакцинированным против менингококковой инфекции, может проводиться ревакцинация*

Примечание. <*> — проведение ревакцинации может потребоваться [6, 42, 61, 63, 64]:

- лицам определенного возраста, например, подросткам, включая лиц призывного возраста, студентам, проживающим в общежитиях; лицам пожилого возраста;
- медработникам;
- при поездке в регион с высокой заболеваемостью (паломникам Хадж), ранее вакцинированным против менингококковой инфекции;
- пациентам групп медицинского риска: иммунокомпрометированным (ВИЧ-инфицированным, с первичным иммунодефицитом, включая врожденный дефицит компонентов комплемента, анатомическую или функциональную асплению, серповидно-клеточную анемию, пациентам на терапии экулизумабом ревакцинация против менингококковой инфекции может быть рекомендована каждые 5 лет;
- при ухудшении эпидемиологической ситуации в регионе проживания.

Note. <*> — booster vaccination may be required [6, 42, 61, 63, 64]:

- in specific age cohorts, for example, adolescents, including military conscripts, students living in hostels, elderly people;
- healthcare workers;
- when traveling to regions with high disease incidence (Hajj pilgrims), who were previously vaccinated against meningococcal disease;
- in medical risk groups based on medical indications: immunocompromised patients (HIV-infected individuals, those with primary immunodeficiencies, including congenital complement component deficiencies, anatomical or functional asplenia (including sickle cell anemia)), patients receiving eculizumab therapy may be recommended meningococcal revaccination every 5 years;
- in case of deteriorating epidemiological situation.

Таблица 2. Рекомендуемые схемы применения вакцины MenACWY-TT в зависимости от возраста начала первичной серии вакцинации [42]

Table 2. Recommended schedules for MenACWY-TT vaccine administration depending on age at the start of the primary vaccination series [42]

Первичная серия иммунизации			Ревакцинация
V1	V2	V3	RV
1,5 мес (6 нед)	3,5 мес	5,5 мес	от 12 мес
2 мес	4 мес	6 мес	от 12 мес
3 мес	5 мес	7 мес	от 12 мес
4 мес	6 мес	8 мес	от 12 мес
5 мес	7 мес	9 мес	от 12 мес
6 мес	–	–	от 12 мес
7 мес	–	–	от 12 мес
8 мес	–	–	от 12 мес
9 мес	–	–	от 12 мес
10 мес	–	–	от 12 мес
11 мес	–	–	от 13 мес
12 мес и старше	–	–	– (при необходимости)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с Планом мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, приоритетной инфекцией, для защиты от которой планируется расширение НКПП, является менингококковая инфекция по причине высокой смертности и инвалидизации. Решение о включении вакцинации против менингококковой инфекции в рутинную программу профилакти-

ческих мероприятий создаст дополнительные условия по достижению определенных Президентом Российской Федерации национальных целей по сохранению населения и укреплению здоровья граждан, а также будет способствовать реализации ключевых задач демографической политики.

Результаты многочисленных исследований применения вакцины MenACWY-TT, которые проводились в мире и России, показали, что при первичной вакцинации

индуцируется высокий иммунный ответ в отношении актуальных в Российской Федерации серогрупп менингококка A, C, W, Y у детей с 6 нед жизни, подростков, взрослых и пожилых без возрастных ограничений; с преобладающей иммуногенностью в отношении серогруппы C по сравнению с вакцинами, также содержащими столбнячный анатоксин в качестве конъюгата. При ревакцинации лиц всех возрастных категорий обеспечивается быстрый и напряженный иммунный ответ против *N. meningitidis* серогрупп A, C, W, Y независимо от вакцины, которая использовалась ранее для первичной иммунизации, с достижением уровня серопротекции до 100%. Защитный эффект формируется быстро, в основном уже в первую неделю после вакцинации и ревакцинации (на 6–7-й день), а длительность иммунной защиты против всех включенных в вакцину серогрупп менингококка составляет 7–10 лет. Подтвержден благоприятный профиль безопасности вакцины MenACWY-TT, сопоставимый с другими менингококковыми вакцинами против серогрупп A, C, W, Y. Одновременное введение с вакцинами против 15 инфекций (коклюш, дифтерия (с полным и уменьшенным содержанием антигенов), столбняк, полиомиелит, гемофильная инфекция типа b, гепатит B, гепатит A, пневмококк, корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, ротавирус, вирус папилломы человека, менингококк серогруппы B) не оказывает влияния на иммуногенность и профиль безопасности вакцинации.

Результаты исследований подтверждают, что MenACWY-TT (МенКвадфи) полностью соответствует критериям выбора вакцин для плановой иммунизации и начиная с 6-недельного возраста может обеспечить длительную эффективную защиту против ГФМИ. Применение конъюгированной вакцины в рутинных и индивидуальных схемах вакцинации детей с первых

месяцев жизни и других групп риска является обоснованным и поможет при широком охвате сформировать популяционный иммунитет против ГФМИ.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.В. Костинов — разработка концепции, формирование идеи, анализ литературы, подготовка и написание, окончательное редактирование.

М.В. Федосеенко — подготовка и создание, оценка, окончательное редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Mikhail P. Kostinov — concept development, idea formation, literature analysis, preparation and writing, and final editing.

Marina V. Fedoseenko — preparation and creation, evaluation, and final editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена при поддержке компании АО «Санофи Россия».

FINANCING SOURCE

The article was prepared with the support of Sanofi Russia JSC.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

М.П. Костинов

<https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006;367(9508):397–403. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67932-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67932-4)
2. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, et al. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther*. 2018;7(4):421–438. doi: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0213-2>
3. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y, et al. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application — a systematic and clinical review. *BMC Public Health*. 2022 May 31;22(1):1078. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13342-2>
4. Давыденко М.А., Чурилова Н.С., Королева И.С. Эпидемиологические проявления гнойного бактериального менингита в Российской Федерации // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2024. — Т. 23. — № 5. — С. 33–41. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-33-41> [Davydenko MA, Churilova NS, Koroleva IS. Epidemiological Manifestations of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(5):33–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-33-41>]
5. Достижение целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 г.: глобальная дорожная карта. — Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021. — 38 с. [Defeating meningitis by 2030: a global road map. Geneva: World Health Organization; 2021. 38 p. (In Russ).] Доступно по: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342010/9789240030145-rus.pdf>. Ссылка активна на 27.08.2025.
6. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекци-

онных болезней». [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 No. 4 “Ob utverzhdenii sanitarnykh pravil i norm SanPiN 3.3686-21 “Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei”. (In Russ).]

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023. — 368 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2022 godu: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2023. 368 p. (In Russ).]

8. Королева И.С., Королева М.А., Чурилова Н.С. и др. Менингококковая инфекция в современных реалиях // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2023. — Т. 13. — № 2. — С. 34–39. — doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.34-9> [Koroleva IS, Koroleva MA, Churilova NS, et al. Meningococcal infection in modern realities: a narrative review. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items = Èpidemiologìâ i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2023;13(2):34–39. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.34-9>]

9. Королева М.А., Грицай М.И., Чурилова Н.С., Королева И.С. Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2023. — Т. 22. — № 4. — С. 67–74. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74> [Koroleva MA, Gritsay MI, Churilova NS, Koroleva IS. Epidemiological Features of Purulent Bacterial Meningitis in the Russian Federation at the Present Stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):67–74. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74>]

10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2025. — 424 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2024 godu: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2025. 424 p. (In Russ).]
11. Федеральная служба по надзору в сфере прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Документ № 02/12660-2025-27 от 03.07.2025 «Об эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции». [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Document No. 02/12660-2025-27 dated 03.07.2025 "Ob epidemiologicheskoi situatsii po meningokokkovoi infektsii". (In Russ).]
12. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2023 г.: информационно-аналитический обзор. — Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ; 2024. [Meningokokkovaya infektsiya i gnoinye bakterial'nye meningity v Rossiiskoi Federatsii 2023 g.: Information and analytical review. Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor of the Russian Federation; 2024. (In Russ).]
13. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). [State Register of Medicines. (In Russ).] Доступно по: grls.minzdrav.gov.ru. Ссылка активна на 10.06.2025.
14. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: информационно-аналитические обзоры. — Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ; 2010–2022. [Meningokokkovaya infektsiya i gnoinye bakterial'nye meningity v Rossiiskoi Federatsii: Information and analytical review. Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor of the Russian Federation; 2010–2022. (In Russ).]
15. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». [Order of the Ministry of Health of Russia dated December 06, 2021 No. 1122n "Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemiicheskim pokazaniyam i poryadka provedeniya profilakticheskikh privivok". (In Russ).]
16. Менингококковая инфекция у детей: клинические рекомендации. — Минздрав России; 2023. — 72 с. [Meningokokkovaya infektsiya u detei: Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2023. 72 p. (In Russ).]
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024. — 364 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2023 godu: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2024. 364 p. (In Russ).]
18. WHO. Vaccination schedule for Meningococcal disease. Available online: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/vaccination-schedule-for-meningococcal-disease>. Accessed on June 26, 2025
19. WHO. Enhanced surveillance of meningitis in Africa. Meningite belt countries dashboard WHO-AFRO. In: *Microsoft Power BI*. Available online: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJlrljoiMzExZTUzZDAtMmQ5Ni00YjYkxLWFmZmltODIjOWZhOTMyM2Y3IiwidCI6ImY2MTBjMG13LWJkMjQtNGlzM0S04MTBilTNkYzI4MGFmYjU5MCIslmMiOjh9>. Accessed on May 25, 2025.
20. Meningococcal vaccines: WHO position paper on the use of multivalent meningococcal conjugate vaccines in countries of the African meningitis belt. *Wkly Epidemiol Rec.* 2024;99(1/2):1–10.
21. Borrow R, Findlow J. The important lessons lurking in the history of meningococcal epidemiology. *Expert Rev Vaccines.* 2024;23(1):445–462. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2024.2329618>
22. Cassioliato AP, Camargo CH, Piccoli Cecconi MC, et al. Genomic characterization of invasive meningococcal X isolates from Brazil, 1992–2022. *Int Microbiol.* 2023;26(3):611–618. doi: <https://doi.org/10.1007/s10123-023-00325-5>
23. Fazio C, Starnino S, Dal Soldà M, et al. Neisseria meningitidis serogroup X sequence type 2888, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(2):359–360. doi: <https://doi.org/10.3201/eid1602.091553>
24. Tanır G, Ozsurekci Y, Lucidarme J, et al. Neisseria meningitidis Serogroup X ST-5799 (ST-22 complex) in Turkey: A unique pediatric case. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(1):209–212. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1377380>
25. Pan J, Yao P, Zhang H, et al. The case of a new sequence type 7 serogroup X Neisseria meningitidis infection in China: may capsular switching change serogroup profile? *Int J Infect Dis.* 2014;29:62–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.07.022>
26. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme. Geneva: World Health Organization; 2014. Available online: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/111548/9789241506892_eng.pdf. Accessed on May 25, 2025.
27. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок // *Вопросы современной педиатрии.* — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 13–30. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i1.1988> [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Baranov AA. New Horizons of National Immunization Calendar. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2019;18(1):13–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i1.1988>]
28. Burchett HE, Mounier-Jack S, Griffiths UK, Mills AJ. National decision-making on adopting new vaccines: a systematic review. *Health Policy Plan.* 2012;27(Suppl 2):ii62–ii76. doi: <https://doi.org/10.1093/heapol/czr049>
29. Союз педиатров России. *Календарь вакцинации.* [The Union of Pediatricians of Russia. *Vaccination calendar.* (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/parents_information/vaktsinatsiya/kalendar-vaktsinatsii/index.php. Ссылка активна на 13.06.2025.
30. Костинов М.П., Зверев В.В., Свитич О.А., Мухачев И.С. Вакцинация лиц, подлежащих призыву на военную службу // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 58–62. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-5-58-62> [Kostinov MP, Zverev VV, Svitich OA, Mukhachev IS. Vaccination of Persons Subject to Call-up for Military Service. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(5):58–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-5-58-62>]
31. Вакцинопрофилактика лиц, подлежащих призыву и поступающих по контракту на военную службу: руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева, О.А. Свитич. — М.: Группа МДВ; 2024. — 48 с. [Vaktsinoprofilaktika lits, podlezhashchikh prizyvu i postupayushchikh po kontraktu na voennuyu sluzhbu: Guide for doctors. Kostinov MP, Zverev VV, Svitich OA, eds. Moscow: Gruppya MDV; 2024. 48 p. (In Russ).]
32. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. *Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>. Accessed on June 06, 2025.
33. Menactra. In: *U.S. Food & Drug Administration: Official website.* Available online: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/menactra>. Accessed on June 06, 2025.
34. Общая характеристика лекарственного препарата (вакцины) Менактра. Рег. уд. ЛП-№(001763)-(РГ-RU)) от 02.02.2023 // *Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС: официальный сайт.* [General characteristics of the drug (vaccine) Menactra. Registration certificate ЛП-№(001763)-(РГ-RU) dated February 02, 2023. In: *Register of general characteristics of medicinal products (GCHP) and package leaflets (PL) of the EAEU: Official website.* (In Russ).] Доступно по: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC. Ссылка активна на 28.08.2025.
35. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86(47):521–539.
36. Nimenrix: meningococcal groups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine. In: *European Medicines Agency (EMA): Official website.* Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nimenrix>. Accessed on June 10, 2025.

37. MenQuadfi. In: *U.S. Food & Drug Administration*: Official website. Available online: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/menquadfi>. Accessed on June 10, 2025.
38. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(12):2505–2523. doi: <https://doi.org/10.4161/hv.26109>
39. Khatun F, Stephenson RJ, Toth I. An Overview of Structural Features of Antibacterial Glycoconjugate Vaccines That Influence Their Immunogenicity. *Chemistry.* 2017;23(18):4233–4254. doi: <https://doi.org/10.1002/chem.201603599>
40. Fusco PC, Farley EK, Huang CH, et al. Protective meningococcal capsular polysaccharide epitopes and the role of O acetylation. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(5):577–584. doi: <https://doi.org/10.1128/CVI.00009-07>
41. Bröker M, Berti F, Costantino P. Factors contributing to the immunogenicity of meningococcal conjugate vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(7):1808–1824. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1153206>
42. Общая характеристика лекарственного препарата (вакцины) МенКвадфи. Рег. уд. ЛП-№(001514)-(РГ-РУ) от 07.12.2022 // Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС: официальный сайт. [General characteristics of the drug (vaccine) MenQuadfi. Registration certificate ЛП-№(001514)-(РГ-РУ) dated December 07, 2022. In: *Register of general characteristics of medicinal products (GCHP) and package leaflets (PL) of the EAEU*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC. Ссылка активна на 28.08.2025.
43. Coudeville, L., Bertrand-Gerentes, I., et al. Modeling antibody persistence after MenACYW-TT vaccination and comparative analysis with other quadrivalent meningococcal vaccines. *Sci Rep* 15, 24990 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-08112-0>
44. National library of Medicine. *ClinicalTrials.Gov*. Available online: <https://clinicaltrials.gov>. Accessed on June 10, 2025.
45. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine When Administered Concomitantly With Routine Pediatric Vaccines in Healthy Infants and Toddlers in the US. US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03537508 (MET42). In: *ClinicalTrials.Gov*: Website. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03537508>. Accessed on June 10, 2025.
46. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers When Administered Concomitantly With Routine Pediatric Vaccines in the United Kingdom. US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03632720 (MET52). In: *ClinicalTrials.Gov*: Website. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03632720>. Accessed on June 10, 2025.
47. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine When Administered Concomitantly With Routine Pediatric Vaccines in Healthy Infants and Toddlers in the Russian Federation and Mexico (MET33). US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03630705 (MET33). In: *ClinicalTrials.Gov*: Website. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03630705>. Accessed on June 10, 2025.
48. Immunogenicity and Safety Study of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Administered Concomitantly With Routine Pediatric Vaccines in Healthy Infants and Toddlers. US ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03691610 (MET61). In: *ClinicalTrials.Gov*: Website. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691610>. Accessed on June 10, 2025.
49. Vesikari T, Borrow R, Forsten A, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACWY-TT) in healthy toddlers: a Phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(6):1306–1312. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1733869>
50. van der Vliet D, Vesikari T, Sandner B, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACWY-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e50. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268821000261>
51. Knuf M, Råmet M, Breinholt Stærke N, et al. Comparing the meningococcal serogroup C immune response elicited by a tetanus toxoid conjugate quadrivalent meningococcal vaccine (MenACWY-TT) versus a quadrivalent or monovalent C tetanus toxoid conjugate meningococcal vaccine in healthy meningococcal vaccine-naïve toddlers: A randomised, controlled trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2052657. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2052657>
52. Dhingra MS, Namazova-Baranova L, Arredondo-Garcia JL, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine administered concomitantly with other paediatric vaccines in toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e90. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268821000698>.
53. Намазова-Баранова Л.С., Перминова О.А., Романова Т.А. и др. Иммуногенность и безопасность четырехвалентной менингококковой вакцины, конъюгированной со столбнячным анатоксином (MenACWY-TT), при одновременном введении с пневмококковой конъюгированной вакциной здоровым детям раннего возраста в Российской Федерации: рандомизированное исследование фазы II // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 6. — С. 65–81. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-65-81> [Namazova-Baranova LS, Perminova OA, Romanova TA, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Tetanus Toxoid — Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) Administered Concomitantly with Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Toddlers in the Russian Federation: a Phase III Randomized Study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(6):65–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-65-81>]
54. Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2-9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(10):955–960. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002832>
55. Piazza FM, Virta M, Paasilta M, et al. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered as a booster dose in children vaccinated against meningococcal disease 3 years earlier as toddlers: A Phase III, open-label, multi-center study. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1902701>
56. Martín-Torres F, Simko R, Ebert R, et al. Five-Year Immune Persistence of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACWY-TT) and Immunogenicity and Safety of a Booster Dose in Children. *Infect Dis Ther.* 2025;14(5):991–1010. doi: <https://doi.org/10.1007/s40121-025-01121-6>
57. Díez-Domingo J, Simkó R, Icardi G, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Versus Nimenrix in Healthy Adolescents: A Randomized Phase IIb Multicenter Study. *Infect Dis Ther.* 2024;13(8):1835–1859. doi: <https://doi.org/10.1007/s40121-024-01009-x>
58. Áñez G, Hedrick J, Simon MW, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACWY-TT) in adolescents and adults: a Phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(6):1292–1298. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.173386>
59. Zambrano B, Peterson J, Deseda C, et al. Quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate booster vaccination in adolescents and adults: phase III randomized study. *Pediatr Res.* 2023;94(3):1035–1043. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02478-5>
60. Robertson CA, Jacqmeir J, Selmani A, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-TT) administered as a booster to adults aged ≥59 years: A phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2160600. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2160600>
61. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2022. — Т. 12. — № S4. — С. 3–107. [Pokrovskii VV, Yurin OG, Kravchenko AV, et al. Rekomendatsii po lecheniyu VICH-infektsii i svyazannykh s nei zabolevaniy, khimioprofilaktike zarazheniya VICH. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2022;12(S4):3–107. (In Russ.)]
62. WHO. WHO recommendations for routine immunization — summary tables. 2024. In: *World Health Organization*: Official

website. Available online: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>. Accessed on May 10, 2025.

63. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. — М.: Минздрав России; 2019. — 56 с. [Metodicheskie rekomendatsii po vyavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochnykh proyavlenii posle immunizatsii. Moscow: Ministry of Health of Russian Federation; 2019. 56 p. (In Russ).]

64. Организация паломничества в Саудовскую Аравию: порядок и актуальные вопросы // Министерство иностранных дел

Российской Федерации: официальный сайт. [Organizatsiya palomnichestva v Saudovskuyu Araviyu: poryadok i aktual'nye voprosy. In: *Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation: Official website*. (In Russ).] Доступно по: https://mid.ru/ru/foreign_policy/economic_diplomacy/vnesneekonomiceskie-svazi-sub-ektov-rossijskoj-federacii/1578429. Ссылка активна на 28.03.2025.

65. De Coster I, Fournie X, Faure C, et al. Assessment of preparation time with fully-liquid versus non-fully liquid paediatric hexavalent vaccines. A time and motion study. *Vaccine*. 2015;33(32):3976–3982. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.030>.

Статья поступила: 21.05.2025, принята к печати: 16.08.2025

The article was submitted 21.05.2025, accepted for publication 16.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Костинов Михаил Петрович, д.м.н., профессор [**Mikhail P. Kostinov**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А [**address:** 5A, Maliy Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 741-35-23; **e-mail:** monolit.96@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5081-0740

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н. [**Marina V. Fedoseenko**, MD, PhD]; **e-mail:** titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

В.И. Попадюк¹, Е.С. Савельев^{1, 2}, Е.Е. Савельева³

¹ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии,
Москва, Российская Федерация

³ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

Подходы к диагностике и реабилитации детей с тугоухостью и глухотой в Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Савельев Евгений Сергеевич, аспирант кафедры оториноларингологии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, младший научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, e-mail: savelevzheny@yandex.ru

Снижение слуха у детей, включая тугоухость и глухоту, представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Ухудшение слуховой функции у ребенка может привести к задержкам в умственном и речевом развитии. Чтобы избежать сложностей с социальной адаптацией, крайне важны профилактические меры и своевременная диагностика снижения слуха. В статье рассматриваются ключевые методики диагностики глухоты и тугоухости у детей, уделяется внимание проблематике лечения детей с острой и хронической сенсоневральной (нейросенсорной) тугоухостью, обсуждаются вопросы хирургического лечения глухоты у детей методом кохлеарной имплантации. При значительной потере слуха или глухоте кохлеарная имплантация зарекомендовала себя как наиболее эффективный метод реабилитации и социальной адаптации ребенка. Дети с IV степенью тугоухости и глухотой могут полноценно развиваться и интегрироваться в общество при успешно проведенной операции кохлеарной имплантации и качественной послеоперационной реабилитации. Данная статья содержит основные сведения, которые должны быть известны педиатрам и оториноларингологам при работе с детьми с глубокой сенсоневральной потерей слуха. Кохлеарная имплантация представляет собой передовую и результативную методику, которая помогает детям, страдающим от сенсоневральной тугоухости IV степени и глухоты.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, сенсоневральная тугоухость, настройка процессора кохлеарного импланта

Для цитирования: Попадюк В.И., Савельев Е.С., Савельева Е.Е. Подходы к диагностике и реабилитации детей с тугоухостью и глухотой в Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(4):419–431. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2939>

Valentin I. Popadyuk¹, Evgenii S. Savel'ev^{1, 2}, Elena E. Savel'eva³

¹ RUDN University, Moscow, Russian Federation

² The National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russian Federation

³ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Diagnosis and Rehabilitation Approaches in Children with Hearing Loss and Deafness in Russian Federation

Impaired hearing in children such as hearing loss and deafness is crucial medical and social topic. Auditory function deterioration in a child can lead to mental and speech development delays. Preventive measures and timely diagnosis of defective hearing are extremely important to avoid any difficulties with social adaptation. This article covers key methods for diagnosis deafness and hearing loss in children, considers treatment of children with acute and chronic sensorineural hearing loss, and discusses issues of deafness surgical treatment via cochlear implantation in children. Cochlear implantation proved to be the most effective method for rehabilitation and social adaptation of children with significant hearing loss or deafness. Children with grade IV hearing loss and deafness can fully develop and integrate into society after successful cochlear implantation surgery and high-quality postoperative rehabilitation. This article contains basic data that pediatricians and otorhinolaryngologists should know when working with children with severe sensorineural hearing loss. Cochlear implantation is the advanced and effective technique helping children suffering from grade IV sensorineural hearing loss and deafness.

Keywords: cochlear implantation, sensorineural hearing loss, cochlear implant processor adjustment

For citation: Popadyuk Valentin I., Savel'ev Evgenii S., Savel'eva Elena E. Diagnosis and Rehabilitation Approaches in Children with Hearing Loss and Deafness in Russian Federation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):419–431. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2939>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тугоухость и глухота у детей — актуальная не только медицинская, но и социальная проблема. Тугоухость у детей сопровождается задержкой умственного и речевого развития, которые нарушают коммуникативные функции [1]. Глубокая и тяжелая тугоухость сказывается на обучении детей и их общении в социуме, влияет на социализацию ребенка и его развитие. Профилактика, правильная диагностическая и лечебная тактика необходимы для предотвращения проблем интеграции ребенка в обществе [2, 3, 4]. Дети с тугоухостью могут сильно отличаться от здоровых детей-сверстников [5]. У маленьких детей речь сильно зависит от порогов слуха и состояния интеллектуального развития. При хронической сенсоневральной (нейросенсорной) тугоухости (СНТ) оптимальным методом помощи является слухопротезирование, то есть применение цифровых слуховых аппаратов (СА). Выявление ребенка с незначительной тугоухостью бывает сложным, так как тугоухость порой малозаметна на начальных этапах для родителей ребенка. Детский и подростковый возраст — критичный период, когда как раз и развиваются когнитивные функции [6]. При выраженной потере слуха перцептивного характера кохлеарная имплантация (КИ) является самым эффективным способом реабилитации и социальной адаптации ребенка [7]. Технологии КИ активно развиваются. Причем прогресс идет по всем направлениям: ранняя диагностика и отбор детей для хирургического лечения, техническое усовершенствование внутренней и наружной частей кохлеарных имплантов, техники проведения оперативного вмешательства, а также реабилитационных мероприятий [6]. Для полноценного развития детей с глухотой и тугоухостью IV степени требуются не только хорошо выполненная операция КИ, но и сложный послеоперационный реабилитационный период, который включает в себя правильную настройку речевого процессора кохлеарного импланта, помощь, в которую входят занятия с сурдопедагогами, логопедами, психологами, родителями, музыкальными и социальными работниками. Большинство специалистов считают, что реабилитация является важнейшим этапом после проведенного хирургического лечения [8, 9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Доклад по проблемам слуха Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованный в 2021 г., показал, что в мире более 1,5 млрд людей имеют различные виды снижения слуха, из них более 430 млн человек нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий [1]. Нарушение слуха в раннем возрасте изменяет нейронные связи мозга и обработку в нем, что особенно выражено в возрасте до 3 лет [1]. ВОЗ констатирует, что около 6% населения Земли имеет снижение слуха. В России людей со снижением слуха более 13 млн, из них 1 млн составляют пациенты детского возраста. ВОЗ опубликовала прогноз, что число людей с тугоухостью будет не менее 2,5 млрд после 2050 г. Во время аудиологического скрининга выявляется 1 новорожденный с нарушением слуха из 1000 родившихся детей, и затем еще 2–3 ребенка утрачивают здоровый слух в последующие годы [2, 6]. Снижение слуха может быть врожденной патологией [10]. Среди новорожденных, находящихся в палатах реанимации, от 20 до 40 детей из 1000 имеют различные нарушения функции слухового анализатора [11–14]. Многие авторы констатируют, что число стойких нарушений слуха с ростом ребенка увеличивается [13–15].

Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный

научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2024 г. опубликовал статистические материалы по общей заболеваемости детского населения России, согласно которым в 2023 г. в нашей стране зарегистрировано 35 037 детей от 0 до 14 лет с двусторонней СНТ, что составляет 137,2 ребенка на 100 тыс. детского населения Российской Федерации [16].

Среди всех случаев врожденного снижения слуха СНТ составляет 80%. Случаи приобретенной тугоухости составляют до 12% [10, 13–15, 17, 18].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нейросенсорная потеря слуха (перцептивная, сенсоневральная тугоухость) — это поражение звуковоспринимающих анатомических структур от нейроэпителия органа Корти до центральных отделов головного мозга [11].

Коды МКБ: H90.3 Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя; H90.5 Нейросенсорная потеря слуха неуточненная; H90.4 Нейросенсорная потеря слуха односторонняя с нормальным слухом на противоположном ухе [14].

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По степени тяжести в соответствии со средним порогом воздушного проведения звуков на речевых частотах 0,5, 1, 2 и 4 кГц СНТ может быть: I степени — 26–40 дБ; II степени — 41–55 дБ; III степени — 56–70 дБ; IV степени — 71–90 дБ и глухота — 91 дБ и более; *по характеру возникновения:* врожденной и приобретенной; *по времени возникновения:* внезапной (до 12 ч); острой (до 1 мес); подострой (1–3 мес) и хронической (более 3 мес); *по развитию речи ребенка:* постлингвальной (после овладения речью); долингвальной (до развития речи) [14].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Детская СНТ бывает приобретенной и врожденной [19]. При врожденной тугоухости этиологический фактор действует на пренатального ребенка или на малыша сразу после рождения [19]. К причинным факторам, которые оказывают повреждающее действие на орган слуха, относят: инфекционные заболевания матери во время беременности, внутриутробную гипоксию, родовую травму и асфиксию в родах, гипербилирубинемия, низкую массу тела новорожденного (менее 1500 г), низкий балл по шкале APGAR, применение ототоксичных лекарств во время беременности, в том числе аминогликозидов, цитотоксических или противомаларийных препаратов и диуретиков [20, 21]. В перинатальный период могут оказать влияние следующие факторы: низкая масса тела при рождении; недоношенность с гестационным возрастом ≤ 32 нед; гипоксия или асфиксия при рождении; низкая оценка по шкале APGAR (менее 6 баллов); длительная искусственная вентиляция легких; тяжелая желтуха и гипербилирубинемия в неонатальный период [2, 22–26].

Длительное выхаживание недоношенных детей и их незрелость в сочетании с различной сопутствующей патологией приводят к СНТ или глухоте [23, 27, 28]. Врожденная тугоухость зачастую обусловлена генетическими мутациями [29]. 70% детей с врожденной долингвальной тугоухостью имеют изменение генотипа. Несиндромальные формы встречаются в 70–85% случаев, и они не сочетаются с изменением других органов [17, 23].

Не менее 100 генов отвечают за белки улитки, и их мутации нарушают работу волосковых клеток улитки в органе Корти. Часто встречается мутация в гене *GJB2*, который отвечает за синтез коннексина 26, ответствен-

ного за обмен ионов K^+ в улитке [21]. В России наиболее часто встречается делеция 35delG хромосомы, гетерозиготное носительство которой составляет от 2 до 6% [17, 23]. Такая форма врожденной тугоухости в нашей стране имеется у половины детей со стойкой тугоухостью. Врожденная двусторонняя СНТ тяжелой степени и глухота часто являются результатом этой рецессивной мутации. Эти дети имеют неотягощенный семейный анамнез, и у них отсутствуют факторы риска, родители такого ребенка имеют нормальный слух. В этом случае у ребенка имеется перцептивное нарушение слуха, тогда как родители имеют нормальный слух и не подозревают о данной мутации и наличии тугоухости у своего малыша.

При синдромальных формах снижения слуха сочетаются с поражением других органов. В клинической практике встречаются синдромы: Пендреда, Ваарденбурга [23, 30], Ушера, бронхио-ото-ренальный синдром [31–33] и другие.

Причиной ненаследственной тугоухости может быть цитомегаловирусная инфекция, которая встречается у 25% недоношенных [23, 34], зачастую являясь причиной врожденной СНТ. Эта инфекция может протекать бессимптомно. Внутриутробные инфекции, такие как токсоплазмоз и краснуха, способны приводить к развитию СНТ у детей [35]. Что касается герпетической инфекции, то в настоящее время нет убедительных доказательств ее роли в развитии врожденной СНТ [23, 36].

Приобретенные причины могут воздействовать и приводить к поражению органа слуха в любом возрасте. Причинами у детей могут быть перенесенные грипп, парагрипп, менингит, эпидемический паротит, цитомегаловирусная инфекция, краснуха, скарлатина, аденовирусная инфекция, применение антибиотиков ототоксического ряда, некоторых диуретиков, салицилатов, препаратов хинина и цитотоксических лекарств. Первое место среди антибиотиков ототоксического действия занимают антибиотики из группы аминогликозидов (гентамицин, амикацин и другие). Ототоксичностью обладают также многие другие антибиотики (эритромицин, хлортетрациклин, тетрациклин). У детей причинами СНТ могут являться нейродегенеративные заболевания, травмы головы, действие на улитку громких звуков во время частого использования наушников, посещения концертов, дискотек, шумных заведений [37]. Также встречается изменение внутреннего уха после перенесенных отитов.

Факторы патогенеза СНТ у детей следующие: изменение гемодинамических показателей улитки, воспаление, интоксикация, нарушение метаболизма во внутреннем ухе, отек структур. Развитие сенсорных поражений органа Корти зависит от этиологической причины. Так, при гриппе наблюдаются геморрагии в улитке. Вирусы могут вызвать гемагглютинацию, изменение эндотелия капилляров и ангиоспазм. При рассеянном склерозе может наблюдаться СНТ центрального типа без поражения волосковых клеток улитки [38]. Антибиотики способны вызывать дегенерацию структур внутреннего уха и центральных проводящих путей [2, 23, 39].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина характеризуется снижением или отсутствием у ребенка реакции на звуки речевого и неречевого спектра, и, как правило, имеется задержка развития речи. При постлингвальной СНТ может наблюдаться хорошее развитие речи, однако после воздействия причинного фактора появляется снижение слуха, которое может сопровождаться шумом в ушах высокочастотного спектра и нарушением разборчивости речи, особенно шепотной. Тугоухость может сопровождаться

вестибулярными расстройствами в виде головокружений. У детей с долингвальной СНТ отставание в речевом развитии вначале может быть недооценено родителями. С задержкой речи такие дети часто наблюдаются у психологов, неврологов, логопедов, педагогов. Слабые потери слуха (I, II степени) могут долгое время оставаться незамеченными, маскируясь под неусидчивость, невнимательность или низкую успеваемость в школе. Значительное увеличение выявления СНТ и глухоты детей до года связано с внедрением в Российской Федерации аудиологического скрининга.

При сборе анамнеза врачу необходимо оценить наследственность родителей по тугоухости и глухоте, проанализировать факторы риска и особенности течения беременности, родов и перинатального периода. Очень важно выяснить сроки возникновения СНТ, так как при остро возникшей тугоухости требуется срочная интенсивная медикаментозная терапия согласно утвержденным Минздравом России клиническим рекомендациям [14].

ДИАГНОСТИКА

При осмотре ребенка необходимо оценить лицевой скелет для выявления генетических синдромов. Проводят стандартный оториноларингологический осмотр и отоскопию. При наличии СНТ у ребенка определяется неизменная подвижная барабанная перепонка перламутрового цвета. Любой острый средний отит может вызвать поражение внутреннего уха с развитием острой СНТ. Наиболее высокая нейротропность у вирусов гриппа, парагриппа, паротита. В этих случаях СНТ у ребенка протекает на фоне отита, а при отоскопии наблюдается картина, соответствующая отиту. При выявлении СНТ необходима консультация врача-генетика.

Широкая линейка методов исследования слуховой функции позволяет провести качественную оценку слуха любого ребенка с рождения [40].

Методы исследования бывают субъективными (психоакустическими) и объективными (электрофизиологическими). Субъективные методы основаны на поведенческом ответе на тестирующий сигнал, данные тесты требуют активного участия ребенка. Объективные же методы не нуждаются в активном участии ребенка в исследовании и проводятся в состоянии физиологического или медикаментозного сна. Среди субъективных методов у малышей до полугода на практике применяются безусловные рефлекторные реакции — рефлекс Моро и другие.

Поведенческая аудиометрия проводится в возрасте от 4 до 36 мес [23, 41]. В возрасте от 6 до 36 мес ребенка рекомендована аудиометрия с визуальным подкреплением (visual reinforcement audiometry) [23, 41–44].

В возрасте 2–5 лет при хорошем развитии ребенка и отсутствии неврологической симптоматики в большинстве случаев удается выполнить игровую аудиометрию, привлекая внимание яркими цветными игрушками. Большинство детей после 2,5 лет проходят процедуру игровой тональной аудиометрии, то есть ребенок выполняет действие, например собирает пирамидку в ответ на подаваемый в ухо через головной наушник тональный сигнал. При этом возможно получить график слуха (аудиограмму). Детям после 5 лет можно проводить классическую тональную пороговую аудиометрию без использования игровых методик. Полученные графики слуха в случае поражения органа Корти показывают повышение порогов восприятия воздушно-проведенных звуков, подаваемых через головной телефон, и повышение порогов восприятия звуков, подаваемых через костный телефон, что отражено на представленной аудиограмме (рис. 1).

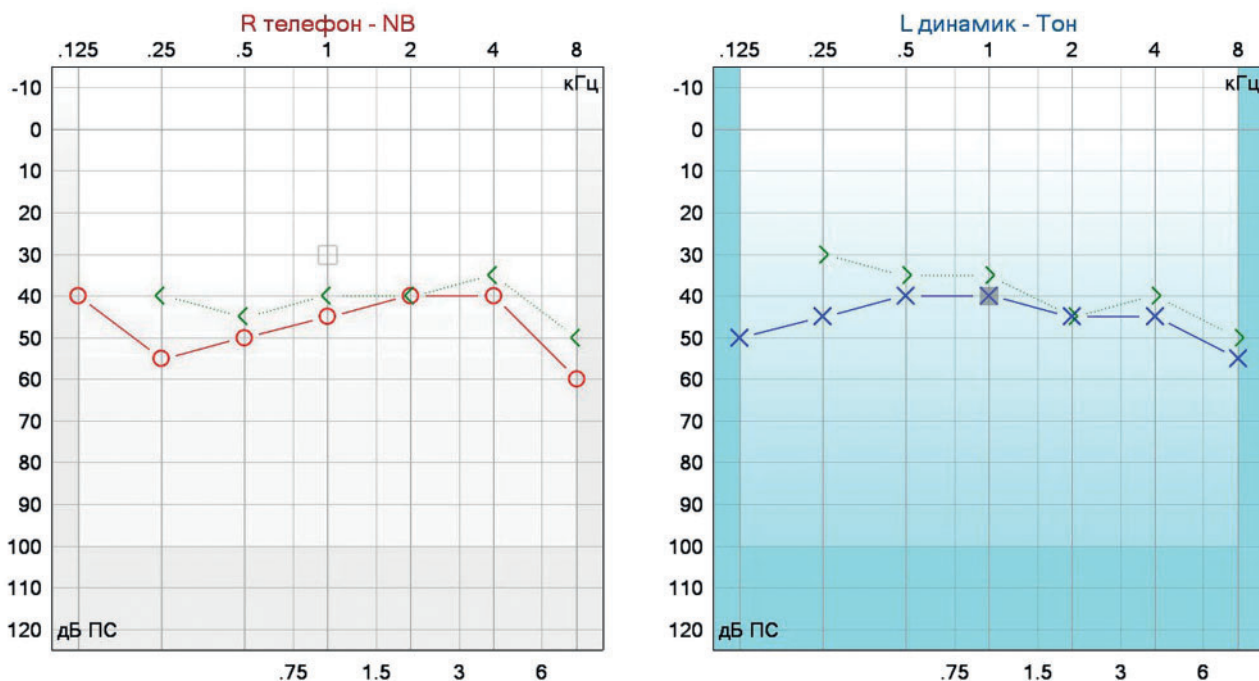


Рис. 1. Аудиограмма ребенка с СНТ II степени
Fig. 1. Audiogram of a child with grade II SNHL

Примечание. Красная линия — воздушная проводимость правого уха; синяя линия — воздушная проводимость левого уха; зеленая линия — костная проводимость.
Note. Red line — right ear air-conduction; blue line — left ear air-conduction; green line — bone-conduction.

Детям школьного возраста уже можно выполнить весь арсенал субъективных тестов: акуметрию с проведением камертональных проб, тональную пороговую и речевую аудиометрию, надпороговые тесты и другие.

При СНТ звучание камертонов укорочено, опыты Ринне и Федериче положительные, а в пробе Вебера имеется латерализация звука в лучше слышащее ухо. При СНТ средней и глубокой степени порог 100% разборчивости речи по данным речевой аудиометрии не достигается. К объективным методам относят импедансометрию, регистрацию отоакустической эмиссии (ОАЭ) и слуховых вызванных потенциалов [40].

Импедансометрия включает в себя два теста: тимпанометрию и рефлексометрию [42, 45]. Метод отражает состояние среднего уха, давление в барабанной полости и уровень подвижности (податливости) перепонки и рычажной системы слуховых косточек. При СНТ у детей регистрируется классическая тимпанограмма «А», характерная для здорового среднего уха (рис. 2).

Рефлексометрия позволяет определить пороги акустического рефлекса мышц среднего уха. Для детей младше 6 мес рекомендуется применять высокочастотную тимпанометрию с частотой зондирующего тона 1 кГц. Задержанная вызванная отоакустическая эмиссия (ЗВОАЭ) и на частоте продукта искажения (DP-грамма) помогают оценить функцию наружных волосковых клеток органа Корти (рис. 3, 4). В России метод регистрации ОАЭ применяется как скрининговый тест в родильных домах [46–49].

Если снижение слуха у ребенка превышает 30 дБ, то ЗВОАЭ перестает регистрироваться. При снижении слуха более 50–60 дБ исчезает и другой вид эмиссии — отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения [15, 41, 43].

Основным методом объективной аудиометрии является регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) ствола мозга [43, 50–56]. Для этого

используют специальное оборудование, которое позволяет записать КСВП (auditory brainstem responses; ABR) (рис. 5–8).

При исследовании используются широкополосные щелчки (см. рис. 5–7), тональные послышки или частотно-специфические chirp-стимулы.

При регистрации стационарных слуховых потенциалов на постоянно модулированный тон (auditory steady-

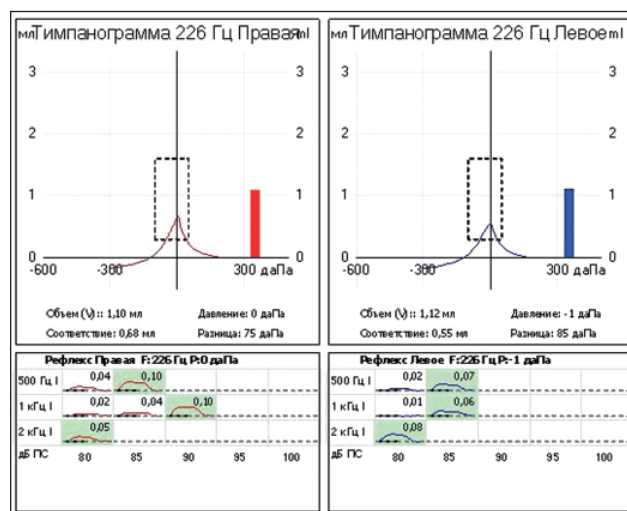


Рис. 2. Импедансометрия ребенка с СНТ I степени
Fig. 2. Impedance measurement of a child with grade I SNHL

Примечание. Красная линия — тимпанограмма правого уха, тип «А»; синяя линия — тимпанограмма левого уха, тип «А»; рефлексы зарегистрированы; в случае СНТ III степени и более рефлексы перестают регистрироваться.
Note. Red line — right ear tympanogram, type «А»; blue line — left ear tympanogram, type «А»; reflexes are registered; no reflexes can be registered in case of grade III SNHL or higher.

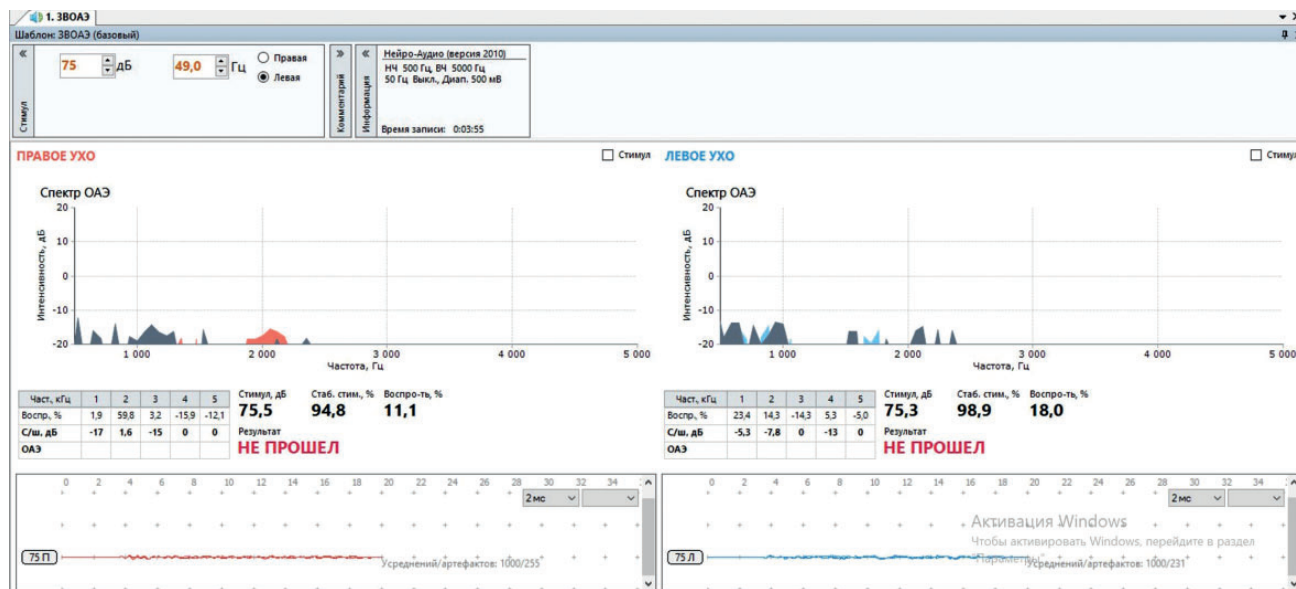


Рис. 3. Результат регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) ребенка с СНТ III степени
Fig. 3. The result of transiently evoked otoacoustic emissions (TEOAE) registration in a child with grade III SNHL

Примечание. Задержанная вызванная отоакустическая эмиссия не регистрируется с обеих сторон, тест не пройден.
Note. Delayed transiently evoked otoacoustic emission is not registered on both sides, test failed.

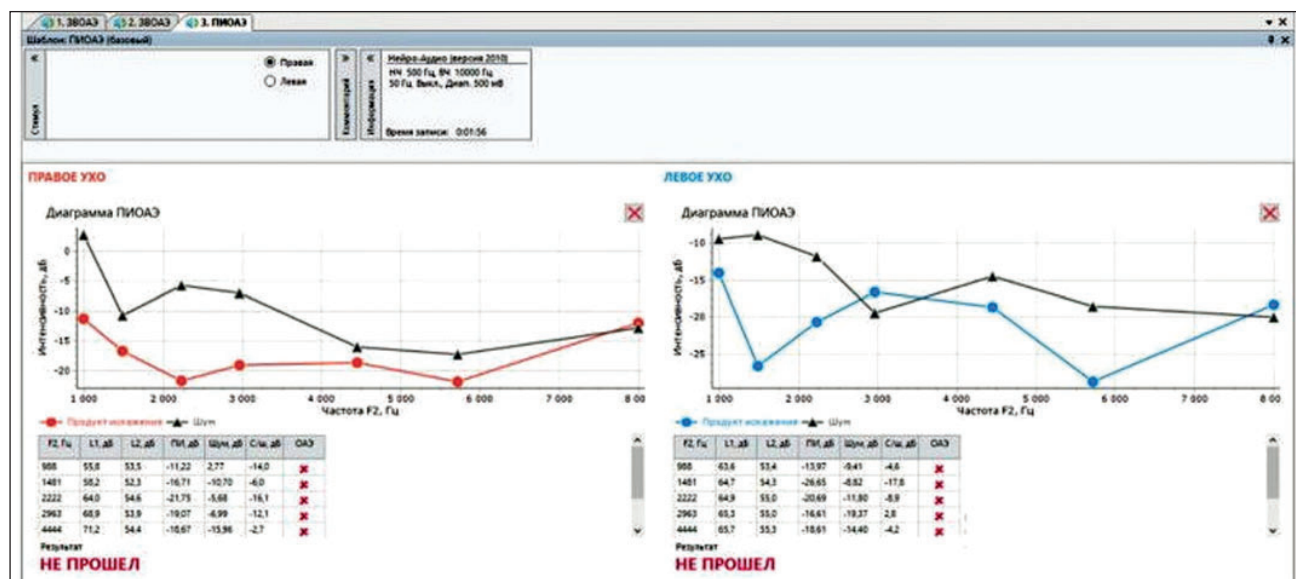


Рис. 4. Результат регистрации отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения
Fig. 4. The result of distortion product otoacoustic emission registration

Примечание. Отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения не регистрируется с обеих сторон, тест не пройден.
Note. Distortion product otoacoustic emission is not registered on both sides, test failed.

state response; ASSR) (см. рис. 8) оценивают частотную аудиограмму для каждого уха отдельно (см. рис. 8).

Тест ASSR позволяет проводить стимуляцию очень громкими стимулами (120 дБ порога слуха), в отличие от КСВП, где максимальная интенсивность составляет до 103 дБ нормального порога слуха. Для точного определения порогов слуха у детей любого возраста необходимо использовать перекрестный контроль с применением как объективных, так и субъективных тестов [57–59].

Для детей с СНТ важно проводить диагностику развития речи, артикуляционного аппарата, когнитивных и психических функций. Таким детям необходимы консультации и наблюдение сурдопедагога, логопеда, дефектолога, психолога, невролога и, при необходимости, отоневролога.

ЛЕЧЕНИЕ

Детям с острой и внезапной СНТ необходимы госпитализация по экстренным показаниям и комплексная интенсивная терапия с целью наиболее максимального восстановления слуха — «терапия спасения». Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, терапию проводят в стационаре неврологического или оториноларингологического отделения, препараты вводят внутривенно или внутримышечно. Глюкокортикостероиды назначают независимо от этиологии острой СНТ, лечение должно быть начато как можно раньше в период обратимых изменений нервной ткани органа Корти.

Эффективность лечения острой СНТ путем транстимпанального введения глюкокортикостероидов отличается от таковой при системном введении кортикостероидов

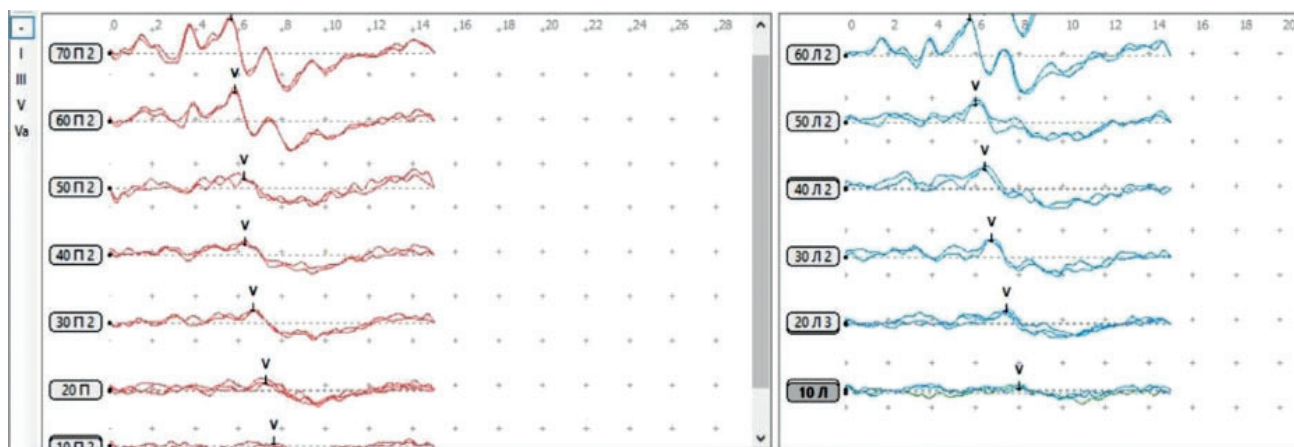


Рис. 5. Результат регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) у ребенка с нормальным слухом
Fig. 5. The result of short-latency auditory evoked potentials (SLAEP) registration in a child with normal hearing

Примечание. Красный цвет — правое ухо; синий цвет — левое ухо.
 Note. Red — right ear; blue — left ear.

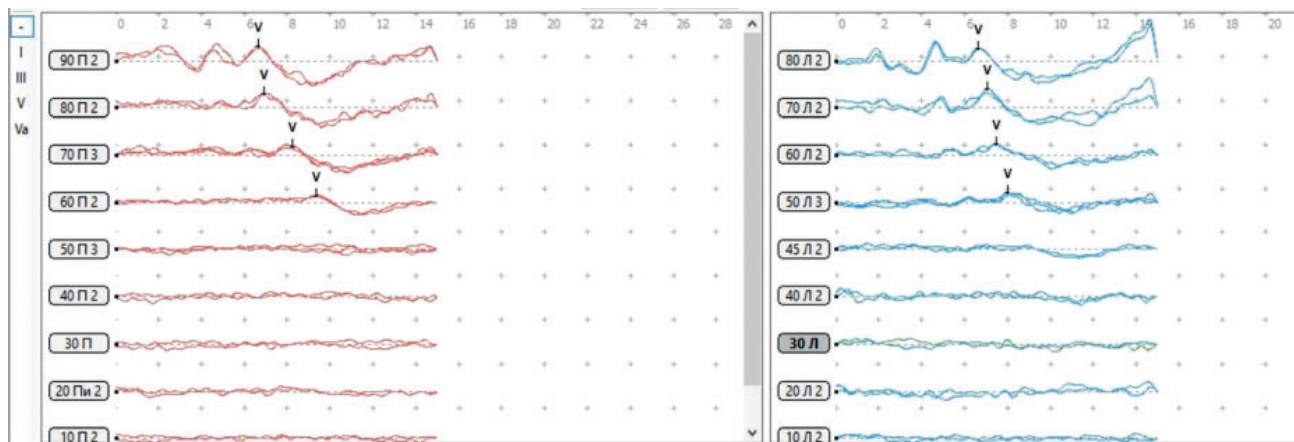


Рис. 6. Результат регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) у ребенка с СНТ II степени
Fig. 6. The result of short-latency auditory evoked potentials (SLAEP) registration in a child with grade II SNHL

Примечание. Красный цвет — правое ухо; синий цвет — левое ухо.
 Note. Red — right ear; blue — left ear.

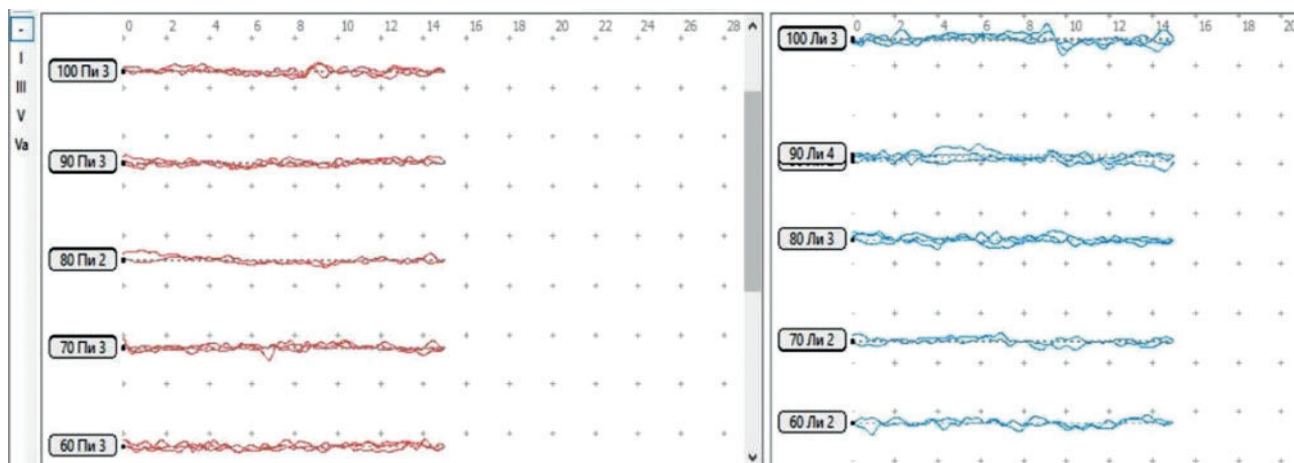


Рис. 7. Результат регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) у ребенка с двусторонней сенсоневральной глухотой
Fig. 7. The result of short-latency auditory evoked potentials (SLAEP) registration in a child with bilateral sensorineural deafness

Примечание. Красный цвет — правое ухо; синий цвет — левое ухо.
 Note. Red — right ear; blue — left ear.

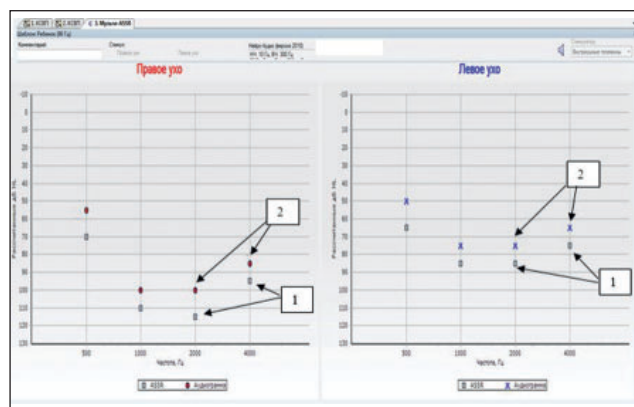


Рис. 8. Результат регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов (мульти-ASSR) ребенка с СНТ IV степени справа и III степени слева
Fig. 8. Result of auditory steady-state response (multi-ASSR) registration in a child with grade IV SNHL on the right and grade III SNHL on the left

Примечание. Красный цвет — правое ухо; синий цвет — левое ухо; 1 — пороги chirp-ASSR-теста; 2 — пороги слуха ребенка с учетом поправочного коэффициента.
Note. Red — right ear; blue — left ear; 1 — chirp-ASSR test thresholds; 2 — hearing thresholds in the child considering the correction factor.

и стандартной терапии ранним началом действия, более длительным терапевтическим эффектом и низкой дозировкой вводимого препарата [60]. Интратимпанальное введение глюкокортикостероидов может быть альтернативой для тех пациентов, у которых имеются противопоказания к системной стероидной терапии или же нет от нее эффекта. Возможно применение интратимпанального введения препарата у детей с сахарным диабетом [61].

В качестве метода воздействия на транспорт кислорода и гемодинамику улитки, уменьшающего гипоксию, отек и потенцирующего коррекцию ишемии, возможно применение гипербарической кислородной терапии (гипербарической оксигенации).

В процессе терапии острой СНТ у детей целесообразно использовать препараты, которые положительно влияют на микроциркуляцию и реологические характеристики крови, а также антиоксидантные и антигипоксикантные средства [23, 61].

При составлении плана лечения любой формы СНТ важно включить в него медикаменты, способствующие активизации обменных процессов и регенерации нейроэпителия, а также препятствующие прогрессированию нейropaтии. Для достижения этих целей часто прибегают к применению витаминов группы В, положительно зарекомендовавших себя в комплексной терапии заболеваний периферической нервной системы [12]. При стойкой хронической СНТ необходимо проводить лечение сочетанных заболеваний и постоянное мониторирование порогов слуха ребенка. Детям с хронической СНТ требуется консультация педиатра, офтальмолога, невролога, кардиолога, нефролога, генетика, медицинского психолога, по показаниям — психиатра [14].

В соответствии с официальными клиническими рекомендациями, разработанными профессиональным сообществом и одобренными Минздравом России, консервативные методы лечения хронической стойкой СНТ у детей не находят одобрения. Вместо этого внимание акцентируется на необходимости терапии сопутствующих заболеваний под наблюдением соответствующих медицинских специалистов [14].

Для оптимизации слуха у детей, страдающих хронической СНТ, и стимуляции их слухоречевого развития рекомендуется применение *слухопротезирования*. Это подразумевает использование современных цифровых СА [14].

Для детей, страдающих хронической СНТ, рекомендуют использовать СА, если среднее значение порогов слуха на частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц при воздушной проводимости на лучшем ухе достигает 31 дБ и выше [14]. При выборе СА для ребенка с СНТ предпочтение отдается заушным моделям. Если тугоухость затронула оба уха, то использование СА с обеих сторон, известное как бинауральное слухопротезирование, показывает заметные преимущества. Внутриушные СА, в свою очередь, могут быть использованы после достижения совершеннолетия. Существуют определенные противопоказания к использованию СА. К ним относятся острая СНТ, требующая лечения, гнойно-воспалительные заболевания уха в стадии обострения и головокружение [14].

Слухопротезирование врожденной тугоухости до 3 мес жизни ребенка способствует наилучшему развитию его слухоречевых способностей. В современных СА имеются специальные детские функции (детские формулы настройки, блокировка батарейного отсека, световая индикация работы устройства, цветные корпуса и др.).

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

На сегодняшний день КИ — это наиболее эффективный способ помочь детям, страдающим СНТ IV степени и глухотой. Решение о необходимости проведения КИ принимается после того, как будет установлено, что слухопротезирование с использованием СА бинаурально в течение 3–6 мес не принесло ожидаемого эффекта, и при этом ребенок нуждается в улучшении его слуховой функции, а семья ребенка проявляет мотивацию к дальнейшему лечению и реабилитации.

Некоторые дети могут быть направлены на КИ без предварительного слухопротезирования. Это касается пациентов с двусторонней СНТ IV степени или глухотой, у которых диагностирована наследственная тугоухость с мутацией в гене *GJB2* или других генах, а также тех, кто перенес менингит или менингоэнцефалит [14].

КИ представляет собой хирургическую процедуру, в ходе которой во внутреннее ухо (улитку) вживляются электроды. Они позволяют восстановить слух за счет прямой электрической стимуляции волокон слухового нерва. Современные кохлеарные импланты — это высокотехнологичные устройства, которые прошли долгий путь развития от простых систем прямой электрической стимуляции до сложных аппаратов, возвращающих слух многим взрослым и детям [54].

Система кохлеарного импланта включает в себя следующие части: наружная часть (речевой процессор) (рис. 9) и внутренняя (собственно кохлеарный имплант).

Преимущество использования кохлеарных имплантов при глубокой степени тугоухости и глухоте по сравнению с использованием СА показано в многочисленных международных исследованиях [54].

Показания к КИ у детей. КИ для детей рекомендуется в соответствии с обновленными клиническими протоколами Минздрава России (КР 2024) при следующих условиях:

- при обнаружении у ребенка хронической двусторонней СНТ IV степени или глухоты, когда средние пороги слуха составляют 80 дБ и выше в диапазоне частот

от 500 до 4000 Гц. Это устанавливается на основании всестороннего аудиологического обследования, включая результаты объективных тестов;

- если при использовании бинауральных СА, подобранных с учетом индивидуальных особенностей, пороги слухового восприятия в свободном звуковом поле превышают 40 дБ на частотах от 500 до 4000 Гц;
- в случае отсутствия значительного улучшения восприятия речи при использовании оптимально подобранных СА, особенно при высокой степени двусторонней тугоухости;
- при выявлении хронической двусторонней СНТ по типу аудиторной нейропатии любой степени, если применение СА не приносит ожидаемого эффекта;
- решение принимается на основании заключения сурдопедагогической комиссии медицинского центра, специализирующегося на хирургическом лечении подобных состояний.

Противопоказания. В соответствии с официальными клиническими рекомендациями Минздрава России, существуют определенные условия, при которых проведение КИ у детей категорически не рекомендуется.

К таким условиям относятся:

- полное отсутствие структур внутреннего уха, характерное для аномалии Michel;
- полная облитерация улитки;
- наличие серьезных соматических, нервных или психических заболеваний, которые могут помешать проведению операции под общим наркозом, установке кохлеарного импланта и последующей слухоречевой реабилитации [14].

Исследования A.D. Warner-Czyz и соавт. (2022) показали, что использовать кохлеарные импланты у детей возможно, если ребенок соответствует критерию 50/>70, где 50 — это процент определения слов (разборчивости слов), а 70 — порог слуха, то есть врач должен рассматривать ребенка как кандидата на КИ, если процент разборчивости слов речи менее 50%, а тональные пороги слуха без СА — более 70 дБ, и имеются плохие результаты от использования СА, а также плохой прогресс в слухоречевом развитии ребенка [54, 62–64].

Внутренняя часть кохлеарного импланта устанавливается хирургом во время операции. A. Das и соавт. в 2024 г. сделали вывод, что использование микроскопа является предпочтительным для проведения КИ, но в случаях с затрудненной визуализацией эндоскоп может быть дополнением к микроскопу для лучшего обзора, что увеличивает шансы на качественную установку импланта в нишу круглого окна и способствует сохранению слуха [65].

S.K. Swain в 2022 г. провел обзор статей за 20-летний период, в которых указывалось на наличие вестибулярной дисфункции у пользователей кохлеарных имплантов. Автор сделал вывод, что введение электрода в улитку может привести к морфологическим и функциональным изменениям во внутреннем ухе, что способно вызывать головокружение. В связи с этим является важным проведение исследования вестибулярной функции ребенка после КИ. Автор предполагает, что нарушение работы периферических вестибулярных рецепторов приводит к головокружению только при недостаточности центральных компенсаторных механизмов [66].

Наружный компонент — речевой процессор (РП) — подключается обычно через 3–4 нед после операции [54, 62, 67]. Некоторые клиники первое подключение



Рис. 9. Наружная часть (речевой процессор с передатчиком) системы кохлеарного импланта на ухе пациента
Источник: Савельев Е.С., 2024.

Fig. 9. External part (speech processor with transmitter) of the cochlear implant system on the patient's ear
Source: Savelyev E.S., 2024.

РП проводят на 2–3-й день после операции. РП передает сигнал через кожу внутреннему компоненту системы — кохлеарному импланту. РП разных производителей отличаются и бывают карманными, заушными или внеушными [54]. При определении показаний к КИ важными факторами являются наличие серьезной поддержки со стороны родителей ребенка с готовностью к послеоперационному реабилитационному периоду, понимание родителями необходимости коррекции параметров РП, то есть проведения периодических настроек РП, необходимости постоянных занятий с сурдопедагогами, логопедами, дефектологами в послеоперационный период.

Для качественной коррекции параметров настройки РП кохлеарных имплантов применяются различные методы, в результате которых определяют пороги комфортного и порогового уровней стимуляции слухового нерва, конфигурацию настроечных карт, уровни дискомфорта и другие параметры [54, 68].

Существует два основных метода настройки РП: субъективный, или психоакустический, и объективный, или электрофизиологический, основанный на регистрации электрофизиологических ответов нерва [54, 69]. Субъективные методы различны, наиболее часто применяют оценку реакции пациента во время настроечной сессии на различные звуки речевого и неречевого спектра, а также тестирование живой речью, в свободном поле, анкеты и опросники, тональную пороговую и речевую аудиометрию в свободном звуковом поле.

Сурдопедагоги играют важную роль при тестировании ребенка как во время настройки РП, так и при динамическом наблюдении [69, 70]. Речевая аудиометрия в свободном звуковом поле в тишине и шуме является простым и эффективным дополнительным методом для коррекции параметров стимуляции РП кохлеарного импланта [69, 71].

Среди объективных методов, которые могут быть использованы в программировании речевых процессов кохлеарного импланта, основным является определение порога электрически вызванного потенциала действия слухового нерва методом телеметрии нервного ответа [69, 72].

Электрически вызванный потенциал действия слухового нерва (electrically evoked compound action potential; eCAP), или телеметрия нервного ответа слухового нерва, является ответом группы нервных волокон слухового нерва, его регистрация проводится с использованием электродов внутри улитки [54, 72, 73]. Этот метод является наиболее оптимальным для применения у маленьких детей, так как он является полностью автоматическим и не требует обратной связи с пациентом.

Проведение измерения стапедального рефлекса на электрическую стимуляцию также является объективной методикой для настройки параметров РП, поскольку пороги стапедального рефлекса можно использовать при выборе комфортных порогов слуха [74].

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Реабилитация детей после установки электродов и настройки РП — важнейшая и неотъемлемая часть КИ. Необходимо обеспечить ребенку после КИ наличие речевой «слышащей среды», постоянных занятий по развитию слуховых навыков и речи с целью усвоения общеобразовательных программ, соответствующих его возрасту. Доказано, что дети, прооперированные в возрасте до 2 лет, могут развивать речевые навыки как у здоровых слышащих детей [75].

Н.М. Farag и соавт. в 2024 г. провели анализ речевых навыков у 46 детей от 4 до 5 лет, использующих системы кохлеарных имплантов, прооперированных в возрасте с 2 до 4,3 года, при помощи шкалы APPLE TOOL (A Proficient Preschooler Language Evaluation), которая предназначена для оценки речи у детей от 3 до 5 лет. Авторы сделали вывод, что дети, с которыми проводились постоянные лингвистические занятия более 2 лет, демонстрировали более высокие показатели, чем дети, занимающиеся менее 1 года [76].

N.A.M. Mosaed и соавт. опубликовали данные о том, что двумя наиболее важными факторами, влияющими на результат КИ, являются возраст на момент имплантации и длительность слухового опыта. Другие факторы были важны, но не оказывали существенного влияния на результаты восприятия речи [77].

Интересны данные, которые представили A. Ramadhanti и соавт. [78]. Они провели онлайн-опрос 157 специалистов Индонезии в области оториноларингологии на предмет кохлеарных имплантов (знание о кохлеарных имплантах, отношение к ним и готовность специалистов ЛОР изучать и участвовать в жизни пациентов с кохлеарными имплантами). По результатам опроса авторы выяснили, что лишь 41% специалистов в области оториноларингологии имели хорошие знания о кохлеарных имплантах, а 43% — средний уровень знаний. Удивительным был факт, что 62% специалистов продемонстрировали негативное отношение к ним, однако 99% выразили

хорошую готовность к дальнейшему изучению данного вопроса [78]. В связи с низкой осведомленностью врачей по вопросам кохлеарных имплантов важными являются знания оториноларингологов, не работающих с такими системами, и педиатров о тактике диагностики и показаниях к направлению детей для оказания данного вида высокотехнологичной помощи. Также важны вопросы правильного ведения детей, которые перенесли операцию КИ.

Ниже приводятся основные сведения, о которых необходимо помнить педиатру при взаимодействии с пользователями систем кохлеарных имплантов.

При наличии у ребенка системы кохлеарного импланта необходимо помнить:

- 1) ребенку рекомендовано избегать травматичных видов спорта, избегать статического электричества, которые могут привести к выходу кохлеарного импланта из строя;
- 2) запрещено использовать электрические и электрохирургические устройства в зоне головы и шеи, так как это может привести к повреждению внутреннего компонента импланта;
- 3) важно скрупулезно придерживаться указаний, предоставленных производителем кохлеарного импланта;
- 4) при назначении физиотерапевтических процедур ребенку с кохлеарным имплантом следует неукоснительно следовать рекомендациям производителя;
- 5) применение электрошоковой или электроконвульсивной терапии в области головы и шеи категорически запрещено, поскольку такие методы могут нанести серьезный вред импланту;
- 6) в области расположения импланта строго не рекомендуется проводить нейростимуляцию, ультразвуковую терапию, диатермию, ионофорез и любые другие медицинские или косметические процедуры, которые могут индуцировать ток. Это может привести к нежелательным электрическим воздействиям на электроды импланта и, как следствие, к его повреждению;
- 7) различные медицинские процедуры (магнитно-резонансная томография, физиотерапевтические процедуры и др.) могут вызвать повреждение кохлеарного импланта, в связи с этим необходимо четко следовать инструкции производителя, которая подробно описывает все особенности воздействия на систему различных медицинских процедур;
- 8) в случае возникновения вопросов необходимо обращение в клинику, где была проведена операция, а также в официальное представительство компании-производителя кохлеарного импланта [79].

ВКЛАД АВТОРОВ

В.И. Попадюк — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Е.С. Савельев — сбор и обработка материала, написание текста.

Е.Е. Савельева — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Valentin I. Popadyuk — study concept and design, manuscript editing.

Evgenii S. Savel'ev — data collection and processing, manuscript writing.

Elena E. Savel'eva — study concept and design, manuscript writing, manuscript editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Таварткиладзе Г.А. Нарушения слуха и глухота — глобальная проблема современного здравоохранения // *Альманах Института коррекционной педагогики*. — 2021. — № 45. — С. 1–8. [Tavartkiladze G.A. Hearing loss and deafness — global problem of the modern health care. *Almanac of the Institute of Special Education*. 2021;(45):1–8. (In Russ).]
2. Глухота и потеря слуха. 26 февраля 2025 // *Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт*. [Deafness and hearing loss. 26 February 2025. In: *World Health Organization: Official website*. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>. Ссылка активна на 31 июля 2025.
3. Harrison Bush AL, Lister JJ, Lin FR, et al. Peripheral hearing and cognition: evidence from the Staying Keen in Later Life (SKILL) study. *Ear Hear*. 2015;36(4):395–407. doi: <https://doi.org/10.1097/AUD.000000000000142>
4. O'Donoghue GM, Pisoni D. Auditory and linguistic outcomes in pediatric cochlear implantation. In: *Cochlear implants*. Waltzman SB, Roland JT, Jr, eds. 3rd edn. New York: Thieme; 2014. pp.158–165.
5. Brody JE. Hearing loss costs far more than the ability to hear. September 28, 2015. In: *The New York Times: Website*. Available online: https://archive.nytimes.com/well.blogs.nytimes.com/2015/09/28/hearing-loss-costs-far-more-than-ability-to-hear/?_r=0. Accessed on August 1, 2025.
6. Пашков А.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А. и др. Влияние тугоухости на образовательный процесс у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 272–278. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i4.2134> [Pashkov AV, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Hearing Loss Effect on the Educational Process in Children and Adolescents. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(4):272–278. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i4.2134>]
7. Дайхес Н.А., Мачалов А.С., Балакина А.В. и др. Аудиологические особенности ведения пациентов, перенесших хирургические вмешательства на структурах среднего уха, во время использования системы кохлеарной имплантации // *Российская оториноларингология*. — 2022. — № 4. — С. 103–112. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-103-112> [Daikhes NA, Machalov AS, Balakina AV, et al. Audiological features of the management of patients who underwent surgical interventions on the structures of the middle ear during the use of the cochlear implantation system. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2022;21(4):103–112. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-103-112>]
8. Королева И.В., Кузовков В.Е. Кохлеарная имплантация — высокотехнологичный метод восстановления слуха у глухих детей // *Consilium Medicum. Педиатрия*. — 2015. — № 2. — С. 46–50. [Koroleva IV, Kuzovkov VE. Cochlear Implantation — a High-Tech Method of Hearing Restoration in Deaf Children. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;(2):46–50. (In Russ).]
9. Альтман Я.А. Руководство по аудиологии. — М.: ДМК-Пресс; 2003. — 359 с. [Altman YaA. *Rukovodstvo po audiologii*. Moscow: DMK-Press; 2003. 359 p. (In Russ).]
10. Чибисова С.С., Маркова Т.Г., Алексеева Н.Н. и др. Эпидемиология нарушений слуха среди детей 1-го года жизни // *Вестник оториноларингологии*. — 2018. — Т. 83. — № 4. —

ORCID

В.И. Попадюк

<https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>

Е.С. Савельев

<https://orcid.org/0000-0002-1388-5675>

Е.Е. Савельева

<https://orcid.org/0000-0002-2009-8469>

- С. 37–42. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201883437> [Chibisova SS, Markova TG, Alekseeva NN, et al. Epidemiology of hearing loss in children of the first year of life. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2018;83(4):37–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201883437>]
11. Бобошко М.Ю., Савенко И.В., Гарбарук Е.С. и др. *Практическая сурдология*. — СПб.: Диалог; 2021. — 420 с. [Boboshko MYu, Savenko IV, Garbaruk ES, et al. *Prakticheskaya surdologiya*. St. Petersburg: Dialog; 2021. 420 p. (In Russ).]
12. Таварткиладзе Г.А., Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. Методики эпидемиологического исследования нарушений слуха: методические рекомендации. — М.; 2006. — 27 с. [Tavartkiladze GA, Zagoryanskaya ME, Rumyantseva MG. *Metodiki epidemiologicheskogo issledovaniya narushenii slukha: Methodological recommendations*. Moscow; 2006. 27 p. (In Russ).]
13. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, et al. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *BMJ*. 2001;323(7312):536–540. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7312.536>
14. *Нейросенсорная тугоухость у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов*. — Минздрав России; 2024. — 65 с. [Neirosensornaya tugoukhost' u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; National Medical Association of Otolaryngologists. Ministry of Health of Russia; 2024. 65 p. (In Russ).]
15. Watkin P, Baldwin M. The longitudinal follow up of a universal neonatal hearing screen: the implications for confirming deafness in childhood. *Int J Audiol*. 2012;51(7):519–528. doi: <https://doi.org/10.3109/14992027.2012.673237>
16. Деев И.А., Кобыкова О.С., Стародубов В.И. и др. *Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2023 году: статистические материалы*. — М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2023. — С. 156. [Deev IA, Kobyakova OS, Starodubov VI, et al. *Obshchaya zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii (0–14 let) v 2023 godu: Statistical materials*. Moscow: Central Research Institute of Public Health of the Russian Ministry of Health; 2023. 156 p. (In Russ).]
17. Маркова Т.Г. *Наследственные нарушения слуха // Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна*. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. — С. 723–732 [Markova TG. *Nasledstvennye narusheniya slukha*. In: *Otorinolaringologiya: National guidelines*. Palchun VT, ed. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. pp. 723–732. (In Russ).]
18. Туфатулин Г.Ш., Королева И.В. *Организация сурдологической помощи детям*. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2021. — 188 с. [Tufatulin GSh., Koroleva IV. *Organizatsiya surdologicheskoi pomoshchi detyam*. St. Petersburg: Publishing house of NWSMU named after I.I. Mechnikov; 2021. 188 p. (In Russ).]
19. *Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / под ред. М.Р. Богомилского*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. — 1010 с. [Bolezni ukha, gorla, nosa v detskom vozraste: National guidelines. Bogomilsky MR, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 1010 p. (In Russ).]

20. Пашков А.В., Савельева Е.Е., Полунина Т.А. и др. Объективные методы диагностики нарушения слуха у детей первых лет жизни // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 2. — С. 82–85. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i2.963> [Pashkov AV, Savelyeva EE, Polunina TA, et al. Objective methods of diagnosing hearing impairment in children of the first years of life. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2014;11(2):82–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i2.963>]
21. Константинова Н.П. Ототоксичность лекарственных средств // *РМЖ*. — 2001. — № 16 — С. 715. [Konstantinova N.P. Ototoxicity of Medications. *RMJ*. 2001;(16):715. (In Russ).]
22. Гарбарук Е.С., Калмыкова И.В., Вершинина Е.А. Сенсоневральная тугоухость и слуховая нейропатия у недоношенных детей // *Российская оториноларингология*. — 2008. — № S1. — С. 228–232. [Garbaruk ES, Kalmykova IV, Vershinina EA. Sensonevral'naya tugoukhost' i slukhovaya neiropatiya u nedonoshennykh detei. *Rossiiskaya otorinolaringologiya* = *Russian Otorhinolaryngology*. 2008;(S1):228–232. (In Russ).]
23. Бобшко М.Ю., Гарбарук Е.С., Маркова Т.Н. и др. Сенсоневральная тугоухость у детей: клинические рекомендации. — СПб.; 2016. — 29 с. [Boboshko MYu, Garbaruk ES, Markova TN, et al. *Sensonevral'naya tugoukhost' u detei*: Clinical recommendations. St. Petersburg; 2016. 29 p. (In Russ).]
24. Akinpelu OV, Waissbluth S, Daniel SJ. Auditory risk of hyperbilirubinemia in term newborns: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(6):898–905. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.03.029>
25. Borkoski-Barreiro SA, Falcon-González JC, Liminana-Canal JM, Ramos-Macias A. Evaluation of very low birth weight ($\leq 1,500$ g) as a risk indicator for sensorineural hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013;64(6):403–408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2013.05.002>
26. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol*. 2003;29(5):410–421. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2003.09.011>
27. Рахманова И.В., Дьяконова И.Н., Ишанова Ю.С. Слуховая функция недоношенных детей первого года жизни в зависимости от сроков гестации по данным регистрации отоакустической эмиссии // *Вестник оториноларингологии*. — 2011. — № 6. — С. 20–23. [Rakhmanova IV, Dyakonova IN, Ishanova YuS. The hearing function in prematurely born children during the first year of life depending on the duration of gestation estimated by the otoacoustic technique. *Vestnik otorinolaringologii* = *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2011;(6):20–23. (In Russ).]
28. Савенко И.В., Бобшко М.Ю. Слуховая функция у детей, родившихся недоношенными // *Вестник оториноларингологии*. — 2015. — Т. 80. — № 6. — С. 71–76. [Savenko IV, Boboshko MYu. The hearing function in the prematurely infant. *Vestnik otorinolaringologii* = *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(6):71–76. (In Russ).]
29. Таваркиладзе Г.А., Маркова Т.Г., Цыганкова Е.Р. и др. *Диагностика наследственной патологии в практике врача-сурдолога: учебно-методическое пособие*. — М.: РМАПО; 2011. — С. 46. [Tavartkiladze GA, Markova TG, Tsygankova ER, et al. *Diagnostika nasledstvennoi patologii v praktike vracha-surdologa*: Tutorial guide. Moscow: RMAPO; 2011. 46 p. (In Russ).]
30. Афанасьева Н.А., Каладзе Н.Н., Досикова Г.В., Рыбалко О.Н. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с синдромом Ваарденбурга. — Симферополь; 2017. — 13 с. [Afanas'eva NA, Kaladze NN, Dosikova GV, Rybalko ON. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s sindromom Vaardenburga*. Simferopol; 2017. 13 p. (In Russ).]
31. Маркова Т.Г., Гептнер Е.Н., Лалаянц М.Р. и др. Синдром Пендреда (обзор литературы и клинические наблюдения) // *Вестник оториноларингологии*. — 2016. — № 6. — С. 25–31. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201681625-31> [Markova TG, Geptner EN, Lalayants MR, et al. The clinical definition and etiology of Pendred syndrome (a review of the literature and clinical observations). *Vestnik otorinolaringologii* = *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;(6):25–31. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201681625-31>]
32. Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, et al. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2003;11(12):916–922. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201073>
33. Brophy PD, Alasti F, Darbro BW, et al. Genome-wide copy number variation analysis of a Branchio-oto-renal syndrome cohort identifies a recombination hotspot and implicates new candidate genes. *Hum Genet*. 2013;132(12):1339–1350. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1338-8>
34. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(5):972–982. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1173>
35. Andrade GM, Resende LM, Goulart EM, et al. Hearing loss in congenital toxoplasmosis detected by newborn screening. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(1):21–28. doi: [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30746-1](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30746-1)
36. Westerberg BD, Atashband S, Kozak FK. A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to herpes simplex virus (HSV). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(7):931–937. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.03.001>
37. Абдулкеримов Х.Т., Карташова К.И., Абдулкеримов З.Х. и др. Воздействие повышенного уровня акустической нагрузки на функциональное состояние слухового анализатора молодых людей при использовании аудиоплееров. Направления развития предупреждающих и корректирующих мероприятий // *Современная медицина*. — 2019. — № 3. — С. 115–117. [Abdulkerimov KhT, Kartashova KI, Abdulkerimov ZKh, et al. The impact of an increased level of acoustic load on the functional state of the auditory analyzer of young people using audio players. Directions of development of preventive and corrective measures. *Modern Medicine*. 2019;(3):115–117. (In Russ).]
38. Кириченко И.М. Комплексная диагностика кохлеовестибулярных синдромов у больных рассеянным склерозом и вертебро-базиллярной недостаточностью: дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2012. — 270 с. [Kirichenko IM. *Kompleksnaya diagnostika kokhleovestibulyarnykh sindromov u bol'nykh rasseyannym sklerozom i vertebro-bazilyarnoi nedostatochnost'yu*. [dissertation]. Moscow; 2012. 270 p. (In Russ).]
39. Савельева Е.Е. Нейросенсорная тугоухость // *Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство* / под ред. М.Р. Богомилский. — ГЭОТАР-Медиа; 2021. — С. 665–684. [Savel'eva EE. *Neirosensornaya tugoukhost'*. In: *Bolezni ukha, gorla, nosa v detskom vozraste*: National guidelines. Bogomilsky MR, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. pp. 665–684. (In Russ).]
40. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кулагина М.И. Возрастные особенности исследования слуха у детей // *РМЖ*. — 2011. — Т. 19. — № 6. — С. 386–389. [Kryukov AI, Kunelskaya NL, Kulagina MI. *Vozrastnye osobennosti issledovaniya slukha u detei*. *RMJ*. 2011;19(6):386–389. (In Russ).]
41. Guidelines for the early audiological assessment and management of babies referred from the newborn hearing screening programme. Brennan S, ed. BSA; 2021. 55 p. Available online: <https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2022/10/OD104-98-BSA-Practice-Guidance-Early-Assessment-Management.pdf>. Accessed on August 01, 2025.
42. Таваркиладзе Г.А. *Руководство по клинической аудиологии*. — М.: Медицина; 2013. — 674 с. [Tavartkiladze G.A. *Rukovodstvo po klinicheskoi audiologii*. Moscow: Medicine; 2013. 674 p. (In Russ).]
43. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*.

- 2007;120(4):898–921. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2333>
44. *Visual Reinforcement Audiometry: Recommended Procedure*. BSA; 2024. 36 p. Available online: <https://www.thebsa.org.uk/wp-content/uploads/2014/10/OD104-37-BSA-RP-Visual-Reinforcement-Audiometry.pdf>. Accessed on August 01, 2025.
45. Таваркиладзе Г.А. Функциональные методы исследования слухового анализатора // *Оториноларингология: национальное руководство* / под ред. В.Т. Пальчуна. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. — С. 118–155 с. [Tavartkiladze GA. Funktsional'nye metody issledovaniya slukhovogo analizatora. In: *Otorinolaringologiya: National guidelines*. Palchun VT, ed. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. pp. 118–155. (In Russ).]
46. Гарбарук Е.С. Аудиологический скрининг глубоконедоношенных детей методом задержанной вызванной отоакустической эмиссии // *Российская оториноларингология*. — 2005. — № 1. — С. 47–50. [Garbaruk ES. Audiologicheskii skрининг glubokonedonoshennykh detei metodom zaderzhannoi vyzvannoi otoakusticheskoi emissii. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2005;(1):47–50. (In Russ).]
47. Богомилский М.Р., Рахманова И.В., Сапожников Я.М., Лазаревич А.А. Динамика созревания слуховой функции у недоношенных новорожденных по данным вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения // *Вестник оториноларингологии*. — 2008. — № 3. — С. 4–7. [Bogomilsky MR, Rakhmanova IV, Sapozhnikov YaM, Lazarevich AA. Dynamics of acoustic function maturation in premature neonates according to evoked distortion product otoacoustic emission. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2008;3:4–7. (In Russ).]
48. Рахманова И.В., Сапожников Я.М., Дьяконова И.Н. и др. Методика аудиологического обследования недоношенных детей различного гестационного возраста методом регистрации вызванной отоакустической эмиссии. — М.; 2010. — 30 с. [Rakhmanova IV, Sapozhnikov YaM, D'yakonova IN, et al. *Metodika audiologicheskogo obsledovaniya nedonoshennykh detei razlichnogo gestatsionnogo vozrasta metodom registratsii vyzvannoi otoakusticheskoi emissii*. Moscow; 2010. 30 p. (In Russ).]
49. Дайхес Н.А., Яблонский С.В., Пашков А.В., Наумова И.В. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных и детей первого года жизни. — М.; 2012. — 33 с. [Daikhes NA, Yablonskii SV, Pashkov AV, Naumova IV. *Universal'nyi audiologicheskii skрининг novorozhhdennykh i detei pervogo goda zhizni*. Moscow; 2012. 33 p. (In Russ).]
50. Арефьева Н.А., Савельева Е.Е. Нарушения слуха у детей, возможности диагностики и реабилитации // *Медицинский Совет*. — 2014. — № 3. — С. 51–54. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-51-54> [Savelyeva EE, Arefyeva NA. Hearing loss in children, options in diagnosis and rehabilitation. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2014;(3):51–54. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-51-54>]
51. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). — Иваново: ПресСто; 2011. — 532 с. [Gnezditskii VV, Korepina OS. *Atlas po vyzvannym potentsialam mozga (prakticheskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnykh klinicheskikh nablyudenii)*. Ivanovo: PresSto; 2011. 532 p. (In Russ).]
52. Дайхес Н.А., Кербабаяев С.Э., Пашков А.В. и др. Особенности объективной оценки функции слухового анализатора у детей // *Российская оториноларингология*. — 2003. — № 3 — С. 53–55. [Daikhes NA, Kerbabaev SE, Pashkov AV, et al. Osobennosti ob'ektivnoi otsenki funktsii slukhovogo analizatora u detei. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2003;(3):53–55. (In Russ).]
53. Сапожников Я.М., Минасян В.С., Лазаревич А.А. Исследование слуха у грудных детей и детей раннего возраста // *Медицинская помощь*. — 2005. — № 2. — С. 10–12. [Sapozhnikov YaM, Minasyan VS, Lazarevich AA. Hearing studies in newborns and infants. *Meditsinskaya pomoshch'*. 2005;(2):10–12. (In Russ).]
54. Таваркиладзе Г.А. *Клиническая аудиология: национальное руководство*: в 3 т. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. [Tavarkiladze GA. *Klinicheskaya audiologiya: National guidelines*: In 3 vol. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russ).]
55. Katz J. *Handbook of clinical audiology*. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1994. 839 p.
56. *Pediatric Amplification: Clinical practice guidelines*. American Academy of Audiology; 2013. 60 p. Available online: http://audiology-web.s3.amazonaws.com/migrated/PediatricAmplificationGuidelines.pdf_539975b3e7e9f1.74471798.pdf. Accessed on August 01, 2025.
57. Сапожников Я.М., Богомилский М.Р. *Современные методы диагностики, лечения и коррекции тугоухости и глухоты у детей*. — М.: Икар; 2001. — 250 с. [Sapozhnikov YaM, Bogomil'skii MR. *Sovremennye metody diagnostiki, lecheniya i korrektsii tugoukhosti i glukhoty u detei*. Moscow: Ikar; 2001. 250 p. (In Russ).]
58. Таваркиладзе Г.А., Гвелисиани Т.Г. *Клиническая аудиология*. — М.; 2003. — 74 с. [Tavartkiladze GA, Gvelisiani TG. *Klinicheskaya audiologiya*. Moscow; 2003. 74 p. (In Russ).]
59. *Guidelines for the audilogic assessment of children from birth to 5 years of age*. American Speech-Language-Hearing Association; 2024. Available online: http://www.infantheating.org/coordinator_orientation/section2/10_asha_guidelines.pdf. Accessed on August 01, 2025.
60. Вишняков В.В., Сорокина М.В. Транстимпанальное введение стероидов при лечении острой нейросенсорной тугоухости // *Вестник оториноларингологии*. — 2014. — № 4. — С. 55–58. [Vishniakov VV, Sorokina MV. The transtympanic administration of steroids for the treatment of acute sensorineural hearing impairment. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;(4):55–58. (In Russ).]
61. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(3):S1–S35. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599812436449>
62. Jachova Z, Ristovska L. Cochlear implantation in children with hearing impairment. *Годишен зборник на Филозофскиот факултет = Annuaire de la Faculté de Philosophie*. 2022;75:483–496. doi: <https://doi.org/10.37510/godzbo2275483j>
63. Warner-Czyz AD, Roland JT, Jr, Thomas D, et al. American Cochlear Implant Alliance Task Force guidelines for determining cochlear implant candidacy in children. *Ear Hear*. 2022;43(2):268–282. doi: <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001087>
64. Wolfe J. *Cochlear implants: Audiologic management and considerations for implantable hearing devices*. San Diego: Plural Publishing; 2020. 858 p.
65. Das A, Choudhary A, Hazra S, Sengupta A. Endoscope assisted versus microscopic cochlear implantation — a double blinded randomized trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-025-09290-3>
66. Swain SK. Vertigo following cochlear implantation: a review. *Int J Res Med Sci*. 2022;10(2):572–577. doi: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20220310>
67. MedStar Health. *Cochlear implants*. 2022. Available online: <https://www.medstarhealth.org/services/cochlear-implants>. Accessed on August 01, 2025.
68. Banda González RI, Castillo Castillo S, Roque Lee G. Parámetros de programación del implante coclear. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(1):65–69 doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmhime.2017.11.016>
69. Савельев Е.С., Попадюк В.И., Савельева Е.Е. и др. Кохлеарная имплантация — эффективный способ реабилитации детей с глубокой степенью потери слуха // *Медицинский Совет*. — 2025. — Т. 19. — № 5. — С. 60–66. [Savelev ES, Popadyuk VI, Saveleva EE, et al. Cochlear implantation is an effective way to rehabilitate children with severe hearing loss. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2025;19(5):60–66. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/ms2025-094j>]
70. Королева И.В., Огородникова Е.А., Левин С.В. и др. Использование психоакустических тестов для перцептивной оценки настройки процессора кохлеарного импланта у глухих пациентов // *Вестник оториноларингологии*. — 2021. — Т. 86. — № 1. — С. 30–35. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20218601130> [Koroleva IV, Ogorodnikova EA, Levin SV,

et al. Psychoacoustic tests for perceptual assessment of processor fitting in patients with cochlear implants. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2021;86(1):30–35. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20218601130>

71. Бобошко М.Ю., Риехакайнен Е.И. Речевая аудиометрия в клинической практике. — СПб.: Диалог; 2019. — 80 с. [Boboshko MYu, Riekhakainen EI. *Rechevaya audiometriya v klinicheskoi praktike*. St. Petersburg: Dialog; 2019. 80 p. (In Russ).]

72. Клячко Д.С., Пашков А.В., Гадалева С.В., Наумова И.В. Электрически вызванный потенциал действия слухового нерва. Обзор литературы // *Российская оториноларингология*. — 2018. — № 4. — С. 99–120. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-99-120> [Klyachko DS, Pashkov AV, Gadaleva SV, Naumova IV. The electrically evoked compound action potential of the auditory nerve. Literature review. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2018;(4):99–120. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-4-99-120>]

73. Бахшинян В.В. Современные тенденции и перспективы применения метода телеметрии нервного ответа в реабилитации пациентов после кохлеарной имплантации // *Вестник оториноларингологии*. — 2014. — № 2. — С. 21–25. [Bakhshinyan VV. The current tendencies and prospects of the neural response telemetry in the rehabilitation of the patients after cochlear implantation. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;(2):21–25. (In Russ).]

74. Янов Ю.К., Пудов В.И., Клячко Д.С. Использование интраоперационных стапедальных рефлексов для настройки речевых процессоров // *Российская оториноларингология*. — 2012. — № 5. — С. 140–143. [Yanov YuK, Pudov VI, Klyachko DS.

Intraoperative stapedial reflexes usage for speech processors set up. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2012;(5):140–143. (In Russ).]

75. Zhou H, Chen Z, Shi H, et al. Categories of Auditory Performance and Speech Intelligibility Ratings of Early-Implanted Children without Speech Training. *PLoS One*. 2013;8(1):e53852. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053852>

76. Farag HM, Osman DM, Safwat RF. Language profile of children with cochlear implants: comparative study about the effect of age of cochlear implantation and the duration of rehabilitation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(8):4393–4399 doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08689-8>

77. Mosaed NAM, Mohamed ES, Youssif M, et al. Preoperative variables affecting outcome of cochlear implant. *Egypt J Otolaryngol = EJO*. 2024;40(1):113. doi: <https://doi.org/10.1186/s43163-024-00563-y>

78. Ramadhanti A, Lasminingrum L, Mahdiani S, et al. Level of Knowledge, Attitude, and Behavior among Specialists of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery in West Java Towards Cochlear Implants. *Althea Medical Journal*. 2023;10(1):43–50. doi: <https://doi.org/10.15850/amj.v10n1.2684>

79. MEDEL Elektromedizinische Geräte GmbH. Проведение медицинских процедур у пользователей системы кохлеарной имплантации MED-EL. — 32 с. [MEDEL Elektromedizinische Geräte GmbH. *Conducting medical procedures on users of the MED-EL cochlear implant system*. 32 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.medel.com/docs/default-source/isi-important-safety-information/languages/ru-ru-russian-russia/ci-cochlear-implants/aw41575_20_manual-medical-procedures-ci-abi-systems-ru-russia-rus_web.pdf?auto=format&sfvrsn=9f669f42_6. Ссылка активна на 28.07.2025.

Статья поступила: 19.07.2025, принята к печати: 16.08.2025

The article was submitted 19.07.2025, accepted for publication 16.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Савельев Евгений Сергеевич [Evgenii S. Savelev, MD]; адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation]; e-mail: savelevzheny@yandex.ru; eLibrary SPIN: 2515-8710

Попадюк Валентин Иванович, д.м.н, профессор [Valentin I. Popadyuk, MD, PhD, Professor]; e-mail: popadyuk_vi@pfur.ru; eLibrary SPIN: 6284-8040

Савельева Елена Евгеньевна, д.м.н, доцент [Elena E. Saveleva, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: surdolog@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1323-3372

С.Н. Авдеев^{1, 2}, З.Р. Айсанов³, В.В. Архипов⁴, Н.Г. Астафьева⁵, А.А. Баранов^{2, 6}, А.С. Белевский³, И.В. Бухтияров⁷, О.С. Васильева³, Е.А. Вишнева^{3, 6}, Н.А. Геппе², И.В. Демко⁸, А.В. Емельянов⁹, Г.Л. Игнатова¹⁰, Н.И. Ильина¹¹, Н.П. Княжеская³, О.М. Курбачева^{11, 12}, Ю.Г. Левина^{3, 6}, И.В. Лещенко¹³, А.Б. Малахов², Н.Н. Мещерякова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{3, 6}, Н.М. Ненашева⁴, Г.А. Новик¹⁴, К.С. Павлова¹¹, А.Н. Пампура³, Л.Р. Селимзянова^{2, 3, 6}, Л.А. Стрижаков², Д.С. Фомина^{2, 15}, М.Р. Хаитов^{3, 11}, А.Г. Чучалин³, И.Н. Шишиморов¹⁶, Л.А. Шпагина¹⁷, К.Е. Эфендиева^{3, 6}

- ¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация
- ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
- ⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
- ⁵ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- ⁶ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- ⁷ Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова, Москва, Российская Федерация
- ⁸ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация
- ⁹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁰ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация
- ¹¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация
- ¹² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация
- ¹³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация
- ¹⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁵ Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация
- ¹⁶ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация
- ¹⁷ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Современные рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой

Автор, ответственный за переписку:

Селимзянова Лилия Робертовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», врач-пульмонолог

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: lilysir@mail.ru

Клинические рекомендации по бронхиальной астме представляют собой изложение систематизированного подхода к диагностике и лечению этого хронического воспалительного заболевания дыхательных путей для достижения контроля над ним. В статье подробно описаны современные методы диагностики, включая анамнез, физикальное обследование, функциональные пробы легких и определение уровня воспаления. Особое внимание уделяется индивидуализации терапии с учетом степени тяжести и контроля над заболеванием, а также наличия сопутствующих состояний. Авторами подчеркивается важность использования ингаляционных глюкокортикоидов как основы долгосрочного контроля и назначения бронхолитиков быстрого действия для симптоматического облегчения. Также рассматриваются нефармакологические меры: избегание контакта с аллергенами, изменение образа жизни, обучение пациентов правильному использованию ингаляторов и самостоятельному контролю за симптомами. Важной частью являются стратегия «поддерживающей терапии»

и план действий при обострениях, что способствует своевременному реагированию и снижению риска тяжелых состояний. Авторы подчеркивают необходимость регулярного мониторинга эффективности лечения и коррекции терапии в зависимости от динамики заболевания. Данные клинические рекомендации направлены на повышение качества медицинской помощи пациентам с бронхиальной астмой, снижение частоты обострений болезни и улучшение качества жизни больных за счет внедрения современных доказательных методов диагностики и терапии.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, клинические рекомендации, терапия, диагностика

Для цитирования: Авдеев С.А., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Белевский А.С., Бухтияров И.В., Васильева О.С., Вишнева Е.А., Геппе Н.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Левина Ю.Г., Лещенко И.В., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Ненасева Н.М., Новик Г.А., Павлова К.С., Пампура А.Н., Селимзянова Л.Р., Стрижаков Л.А., Фомина Д.С., Хаитов М.Р., Чучалин А.Г., Шишиморов И.Н., Шпагина Л.А., Эфендиева К.Е. Современные рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(4):432–494. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2938>

Sergey N. Avdeev^{1, 2}, Zaurbek R. Aysanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Nataliya G. Astaphieva⁵, Aleksander A. Baranov^{2, 6}, Andrey S. Belevskiy³, Igor V. Bukhtiyarov⁷, Olga S. Vasilyeva³, Elena A. Vishneva^{3, 6}, Nataliya A. Geppe², Irina V. Demko⁸, Aleksander V. Emel'yanov⁹, Galina L. Ignatova¹⁰, Nataliya I. Il'ina¹¹, Nadezhda P. Knyazheskaya³, Oksana M. Kurbacheva^{11, 12}, Yulia G. Levina^{3, 6}, Igor V. Leshchenko¹³, Aleksander B. Malakhov², Nataliya N. Meshcheryakova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{3, 6}, Nataliya M. Nenasheva⁴, Gennadiy A. Novik¹⁴, Kseniya S. Pavlova¹¹, Aleksander N. Pampura³, Liliya R. Selimzyanova^{2, 3, 6}, Leonid A. Strizhakov², Dariya S. Fomina^{2, 15}, Musa R. Haitov^{3, 11}, Aleksander G. Chuchalin³, Ivan N. Shishimorov¹⁶, Lubov A. Shpagina¹⁷, Kamilla E. Efendieva^{3, 6}

¹ Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

⁶ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁷ Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russian Federation

⁸ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

¹¹ Government Research Centre "Institute of Immunology", Moscow, Russian Federation

¹² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

¹³ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

¹⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁵ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

¹⁶ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

¹⁷ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Asthma Management Current Guidelines

The clinical guidelines for asthma provide a systematic approach to the diagnosis and treatment of this chronic inflammatory disease of the respiratory tract. The article provides a detailed description of current diagnostic methods, including history taking, physical examination, pulmonary function tests, and inflammation measurements. The focus is on individualizing therapy based on the severity and control of the disease, as well as the presence of comorbidities. The authors emphasize the importance of using inhaled corticosteroids as the foundation for long-term control and the use of fast-acting bronchodilators for symptomatic relief. The guidelines also cover non-pharmacological measures, such as avoiding allergens, lifestyle changes, and teaching patients how to properly use inhalers and monitor their symptoms. An important aspect of the guidelines is the "supportive therapy" strategy and the plan of action for exacerbations, which helps to respond promptly and reduce the risk of severe conditions. The guidelines emphasize the need for regular monitoring of treatment effectiveness and the adjustment of therapy based on the progression of the disease. The goal of these clinical guidelines is to improve the quality of care for patients with asthma, reduce the frequency of exacerbations, and enhance their quality of life through the implementation of evidence-based diagnostic and treatment methods.

Keywords: children, asthma, clinical guidelines, management, diagnostics

For citation: Avdeev Sergey N., Aysanov Zaurbek R., Arkhipov Vladimir V., Astaphieva Nataliya G., Baranov Aleksander A., Belevskiy Andrey S., Bukhtiyarov Igor V., Vasilyeva Olga S., Vishneva Elena A., Geppe Nataliya A., Demko Irina V., Emel'yanov Aleksander V., Ignatova Galina L., Il'ina Nataliya I., Knyazheskaya Nadezhda P., Kurbacheva Oksana M., Levina Yulia G., Leshchenko Igor V., Malakhov Aleksander B., Meshcheryakova Nataliya N., Namazova-Baranova Leyla S., Nenasheva Nataliya M., Novik Gennadiy A., Pavlova Kseniya S., Pampura Aleksander N., Selimzyanova Liliya R., Strizhakov Leonid A., Fomina Dariya S., Haitov Musa R., Chuchalin Aleksander G., Shishimorov Ivan N., Shpagina Lubov A., Efendieva Kamilla E. Asthma Management Current Guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):432–494. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2938>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике (см. раздел «Классификация»).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Факторы, которые могут влиять на развитие и проявления БА, приведены в табл. 1.

Мультифакторность патогенеза БА обусловлена вкладом целого ряда факторов — как генетических (наследственность), так и эпигенетических (реализуемых при множественном экспосомальном воздействии). Патогенез БА представляет собой сложный и все еще не до конца изученный механизм, включающий участие генетических факторов, клеток и гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунитета, эпителиальных барьеров, цитокинов и хемокинов, нейромедиаторов и многих других клеточных и медиаторных элементов, формирующих разные фенотипы и эндотипы болезни. Сложное взаимодействие между иммунными ответами 1-го и 2-го типов способствует возникновению различных биологических фенотипов астмы. Основные иммуновоспалительные механизмы БА включают эндотипы с высоким Т2-воспалением (Т2-астма), низким Т2-воспалением (не-Т2-астма) и смешанные, которые могут иметь общие генетические, эпигенетические, метаболические, нейрогенные и ремоделирующие характеристики [1]. В соответствии с этой концепцией, в основе аллергической БА, поздней эозинофильной БА, «аспирин-индуцированного» респираторного заболевания лежит преимущественно Т2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, БА курильщиков и БА с очень поздним дебютом составляет не-Т2-воспаление. Это могут быть нейтрофильное или малогранулоцитарное воспаление, в формировании которых роль цитокинов Т2-профиля (интерлейкин (IL) 4, IL-5, IL-13) не столь значима. Доминирование Т2-иммунного ответа, развиваю-

щегося в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в абсолютном большинстве случаев БА. Повторное воздействие аллергенов у генетически предрасположенных лиц индуцирует развитие Th2-клеток, которые продуцируют IL-4, IL-5 и IL-13. Эти цитокины 2-го типа могут также продуцироваться альтернативными механизмами с участием клеток врожденной иммунной системы 2-го типа (ВЛК2). Таким образом, название этого типа воспаления и эндотипа БА было изменено с Th2, что подразумевало продукцию этих цитокинов исключительно Th2-лимфоцитами, на воспаление 2-го типа (Т2-воспаление), которое, соответственно, лежит в основе Т2-астмы [2]. Патогены, включая бактерии, вирусы и грибки, а также аллергены и поллютанты могут вызывать повреждение эпителия, приводя к повышенной экспрессии и высвобождению аларминов — IL-33, IL-25 и тимического стромального лимфопоэтина (thymic stromal lymphopoietin; TSLP), которые стимулируют ВЛК2 к продукции IL-5 и IL-13, а также активируют пролиферацию Th2, приводя в конечном итоге к развитию эозинофильного воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей. Значение эозинофильного воспаления при БА сложно переоценить. Повышение числа эозинофилов в дыхательных путях — характерный признак данного заболевания, а инфильтрация бронхиальной стенки активированными эозинофилами опосредует повреждение эпителия дыхательных путей у больных БА.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По имеющимся оценкам, по крайней мере 348 млн пациентов во всем мире страдают БА, в 2019 г. была зарегистрирована 461 тыс. случаев смерти по причине БА [3, 4]. В Российской Федерации, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [5], а среди детей и подростков — около 10% [6]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention; CDC), на 2020 г. в США 25,25 млн (7,8%) человек страдали БА, из них 4,2 млн (5,8%) — дети, при этом 2,0% — пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 6,6% — дети от 5 до 14 лет; 9,1% — от 15 до 17 лет. Согласно данному отчету, показатель смертности от БА у детей составил 2,8 на 1 млн (204 пациента) [7]. Динамические данные по 2021 г. отличаются незначительно: в 2021 г. в США БА страдали 20,29 млн взрослых (8%) и 4,68 млн детей (6,5%), из них в возрасте от 0 до 4 лет — 1,9%, от 5 до 14 лет — 7,7% и от 15 до 17 лет — 8,1%; показатель смертности от БА

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие и проявления бронхиальной астмы
Table 1. Factors affecting the development and manifestations of asthma

Факторы	Описание
Внутренние факторы	<ul style="list-style-type: none"> Генетическая предрасположенность к атопии Генетическая предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом — у женщин) Ожирение
Факторы окружающей среды	<ul style="list-style-type: none"> Аллергены: клещи домашней пыли, аллергены домашних животных, аллергены тараканов, грибковые аллергены, пыльца растений, пищевые (например, молоко, арахис, рыба) Инфекционные агенты (преимущественно вирусные) Профессиональные факторы Аэрополлютанты: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива, табачный дым (активное и пассивное курение) Диета: повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6-полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное — антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3-полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы)

Примечание. БА — бронхиальная астма.
Note. SA (BA) — spasmodic asthma.

среди детей составил 2,0% (145 пациентов) [7]. В России на 2022 г., по данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития Минздрава России и ФГБУ «ЦНИИОЗ» Минздрава России, с диагнозом БА числились 1,591 млн больных (1,569 млн на 2021 г.), из них подростков 15–17 лет — 84 тыс. и детей от 0 до 14 лет — 229 тыс. [8].

Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию. Однако существенная часть пациентов (20–30%) имеют трудную для достижения контроля над симптомами БА, что может быть обусловлено:

- присутствием триггеров (курением);
- наличием сопутствующего ожирения (что определяет метаболические особенности ответа на фармакотерапию);
- фенотипом (например, эозинофильная БА);
- выраженным ремоделированием дыхательных путей при среднетяжелой и тяжелой БА (как следствие — фиксированной бронхиальной обструкцией);
- низкой приверженностью лечению;
- неправильной техникой ингаляции.

У них отмечается высокая частота обострений и обращения за неотложной медицинской помощью [4].

В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю пациентов с обострением БА приходится до 12% всех обращений, из них 20–30% нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и около 4–7% — в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [9–12]. Около 5% всех пациентов с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при этом в случае проведения ИВЛ летальность среди пациентов с БА достигает почти 7% [13].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

Бронхиальная астма (J45)

- J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента
- J45.1 Неаллергическая бронхиальная астма
- J45.8 Смешанная бронхиальная астма
- J45.9 Бронхиальная астма неуточненная

Астматический статус (J46)

- Z57.2 Неблагоприятное воздействие производственной пыли
- Z57.3 Неблагоприятное воздействие других производственных загрязнителей воздуха
- Z57.4 Неблагоприятное воздействие токсичных веществ, используемых в сельском хозяйстве
- Z57.5 Неблагоприятное воздействие токсичных веществ в других производствах

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация бронхиальной астмы по фенотипам

Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА) предусматривает использование ряда диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа — таргетную терапию и индивидуализированные методы профилактики [2, 14, 15].

Аллергическая (атопическая) БА — наиболее легко распознаваемый фенотип, при котором БА обычно начинается в детстве, связана с наличием других аллергических болезней (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или его родственников. Для этого фенотипа характерны эозинофильное воспаление дыхательных путей и хороший ответ на терапию ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК). Атопическая БА является показанием для проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

Неаллергическая БА (в том числе «аспирин-чувствительная» и профессиональная) встречается преимущественно у взрослых, не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у пациентов с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления ответ на ИГК у пациентов с неаллергической БА может быть недостаточным.

БА с поздним дебютом. У некоторых пациентов, особенно у женщин, БА дебютирует во взрослом возрасте. Эти пациенты чаще не имеют аллергии и, как правило, являются относительно рефрактерными к терапии системными глюкокортикоидами (сГК), или им требуются более высокие дозы ИГК.

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей. У некоторых пациентов с длительным анамнезом БА, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки развивается фиксированная обструкция дыхательных путей.

БА у пациентов с ожирением. Пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

У индивидуума, страдающего БА, могут присутствовать несколько фенотипов БА одновременно, более того, один фенотип может трансформироваться в другой.

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести

Степень тяжести БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно и определяется объемом терапии (проводимой в течение предшествующих нескольких месяцев), необходимой для достижения контроля над симптомами [16–19].

Легкая БА — хорошо контролируется на фоне терапии в объеме 1-й или 2-й ступени по GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma), например низкими дозами ИГК + формотерол или ИГК вместе короткодействующими β₂-агонистами (КДБА) по потребности либо низкими дозами ИГК или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) в качестве базисной терапии с КДБА по потребности.

Среднетяжелая БА — хорошо контролируется на фоне терапии 3-й или 4-й ступени по GINA.

Тяжелая БА — БА, которая для достижения контроля требует терапии, соответствующей 5-й ступени по GINA, при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля над симптомами БА, или БА остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (средние или высокие дозы ИГК совместно с АЛТР, и/или длительнодействующими антихолинергиками (ДДАХ), и/или сГК, и/или препаратами иммунобиологической терапии). Во многих случаях тяжелая БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как неправильная техника ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, или из-за неправильного диагноза.

Поскольку течение БА крайне вариабельно, степень тяжести заболевания может меняться на протяжении месяцев и лет.

У пациентов с впервые выявленной БА классификация по степени тяжести проводится на основании клинической картины (табл. 2).

Классификация бронхиальной астмы по уровню контроля

По уровню контроля БА классифицируется на:

- контролируемую;
- частично контролируемую;
- неконтролируемую.

Уровень контроля БА определяется по частоте дневных и ночных приступов, потребности в симптоматической терапии и ограничения в активности по причине БА. Неконтролируемая БА может наблюдаться у пациентов с любой степенью тяжести в силу различных причин: неадекватности базисной терапии (недостаточный объем фармакологической нагрузки, неправильное выполнение техники ингаляций, несоблюдение режима лечения), наличия сопутствующих заболеваний, течение и терапия которых негативно сказываются на состоянии пациента, а также продолжающегося воздействия триггерных факторов (аллергенов, табачного дыма) и др.

Контроль БА означает отсутствие клинических проявлений заболевания. Критериями полного контроля являются:

- отсутствие дневных симптомов чаще 2 раз в неделю (для детей до 6 лет — чаще 1 раза в неделю);
- отсутствие ночных пробуждений из-за БА;
- отсутствие потребности в препарате для купирования симптомов чаще 2 раз в неделю* (для детей до 6 лет — чаще 1 раза в неделю);
- отсутствие любого ограничения активности из-за БА (для детей до 6 лет — бегают, играют меньше, чем другие дети; быстро устает от ходьбы/игры).

Для оценки контроля БА в клинической практике могут быть использованы:

* За исключением использования бронходилататоров перед физической нагрузкой.

- Тест по контролю над астмой (АСТ — Asthma control test) — инструмент для оценки контроля БА у взрослых пациентов и подростков старше 12 лет (Приложение 1);
- Тест по контролю над астмой у детей (с-АСТ — Children asthma control test) — инструмент для оценки контроля БА у детей в возрасте от 4 до 11 лет (Приложение 2);
- Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5 — Asthma control questionnaire) — инструмент для оценки контроля БА у пациентов 6 лет и старше (Приложение 3);
- Опросник по шкале симптомов БА у детей в возрасте до 5 лет (TRACK — Test for Respiratory and Asthma Control in Kids) — инструмент для оценки контроля БА у детей до 5 лет (Приложение 4).

Для анализа врачом совокупности наиболее значимых клинических критериев контроля над БА с учетом факторов риска используются опросники, указанные в Приложениях 5–7.

Классификация бронхиальной астмы по стадиям заболевания

Понятие ремиссии БА, его интерпретация и применимость к конкретным клиническим ситуациям продолжают обсуждаться практическим и научным сообществами.

Обострение БА представляет собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, учащения приступов затруднения дыхания и удушья с повышенной потребностью в использовании КДБА, сопровождающиеся снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), требующие изменений обычного режима терапии. Выраженное снижение ПСВ и ОФВ₁ являются надежными показателями тяжести обострения. Однако необходимо помнить, что у небольшого количества пациентов значительное снижение функции легких в периоде обострения не сопровождается изменением/появлением симптомов [20, 21].

Обострение может не только развиваться у пациентов с уже установленным диагнозом БА, но и быть первым проявлением заболевания вне зависимости от его тяжести. Чаще всего оно возникает при трудно контролируемой БА и может развиваться в считанные минуты/часы

Таблица 2. Классификация впервые выявленной бронхиальной астмы по степени тяжести

Table 2. Classification of newly diagnosed spasmodic asthma by severity

Характеристики	Интермиттирующая БА	Легкая персистирующая БА	Персистирующая БА средней тяжести	Тяжелая персистирующая БА
Дневные симптомы	Реже 1 раза в неделю	Чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день	Ежедневные симптомы; ежедневное использование КДБА	Ежедневные симптомы; ограничение физической активности
Ночные симптомы	Не чаще 2 раз в месяц	Не чаще 2 раз в месяц	Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю	Частые ночные симптомы
Обострения	Обострения короткие	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон	Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна	Частые обострения
Функциональные показатели	ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного	ОФВ ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного	ОФВ ₁ или ПСВ 60–80% от должного	ОФВ ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ от должного
Разброс ПСВ или ОФВ ₁	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ $< 20\%$	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ 20–30%	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ $> 30\%$	Разброс ПСВ или ОФВ ₁ $> 30\%$

Примечание. БА — бронхиальная астма; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПСВ — пиковая скорость выдоха.

Note. SA (БА) — spasmodic asthma; SABA (КДБА) — short-acting beta2-agonists; FEV₁ (ОФВ₁) — forced expiratory volume in 1 second; PEF (ПСВ) — peak expiratory flow.

или в течение нескольких дней. Разрешение симптомов происходит, как правило, в сроки 5–14 дней.

Классификация обострений бронхиальной астмы по степени тяжести

Пациенты с любой степенью тяжести БА могут иметь легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У ряда пациентов с легкой БА наблюдаются тяжелые и жизнеугрожающие обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией.

Степень тяжести обострений БА у пациентов 6 лет и старше устанавливается по клиническим критериям, приведенным в табл. 3. Для определения тяжести обострения достаточно наличия хотя бы одного из соответствующих критериев. У пациентов с БА в возрасте младше 5 лет для оценки степени тяжести обострения используют критерии, приведенные в табл. 4.

Под астматическим статусом понимают эпизод острой дыхательной недостаточности (ОДН) вследствие обострения БА. Термин «астматический статус» эквивалентен понятиям «жизнеугрожающая астма» и «астма, близкая к фатальной».

Формулировка диагноза

Примеры формулировки диагноза указаны в Приложении 8.

При формулировке диагноза необходимо указывать степень дыхательной недостаточности (ДН).

ДН — неспособность системы дыхания обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови. По скорости развития различают ОДН и хроническую ДН (ХДН) [22].

ОДН развивается в течение нескольких дней, часов или даже минут и требует проведения интенсивной терапии, так как может представлять непосредственную угрозу для жизни больного. При быстром развитии ДН не успевают включиться компенсаторные механизмы со стороны систем дыхания, кровообращения и кислотно-щелочного состояния крови. Классификация ОДН по степени тяжести основана на газометрических показателях (табл. 5).

ХДН развивается в течение месяцев или лет. Начало ХДН может быть незаметным, постепенным, или она может развиться при неполном восстановлении после ОДН. Длительное существование ХДН позволяет вклю-

Таблица 3. Определение степени тяжести обострений

бронхиальной астмы у пациентов 6 лет и старше
Table 3. Determining the severity of spasmodic asthma exacerbations in patients aged 6 years and older

Степень тяжести	Критерии
Легкое обострение БА или обострение БА средней степени тяжести	<ul style="list-style-type: none"> Усиление симптомов ПСВ ~50–75% от лучшего или расчетного результата Повышение частоты использования препаратов скорой помощи $\geq 50\%$ или дополнительное их применение в форме небулайзера Ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое обострение БА	<ul style="list-style-type: none"> ПСВ ~33–50% от лучших значений Частота дыхания — 25/мин Пульс — 110 уд./мин Невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающая БА	<ul style="list-style-type: none"> ПСВ < 33% от лучших значений SpO_2 < 92% PaO_2 < 60 мм рт. ст. Нормокапния ($PaCO_2$ 35–45 мм рт. ст.) «Немое легкое» Цианоз Слабые дыхательные усилия Брадикардия Гипотензия Утомление Оглушение Кома
БА, близкая к фатальной	<ul style="list-style-type: none"> Гиперкапния ($PaCO_2$ > 45 мм рт. ст.) и/или Потребность в проведении механической вентиляции легких

Примечание. БА — бронхиальная астма; ПСВ — пиковая скорость выдоха; SpO_2 — насыщение гемоглобина крови кислородом; PaO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; $PaCO_2$ — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови.

Note. SA (БА) — spasmodic asthma; PEF (ПСВ) — peak expiratory flow; SpO_2 — blood oxygen saturation; PaO_2 — partial pressure of arterial oxygen; $PaCO_2$ — partial pressure of arterial carbon dioxide.

Таблица 4. Оценка тяжести обострения бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет

Table 4. Assessment of the severity of spasmodic asthma exacerbation in children under 5 years of age

Симптомы	Степень тяжести обострения	
	Легкое/умеренное	Тяжелое ¹
Измененное сознание	Нет	Возбуждение, спутанность сознания или сонливость
Сатурация (SpO_2) ²	> 95%	< 92%
Речь ³	Предложениями	Словами
Пульс	< 100 уд./мин	> 180 уд./мин (0–3 года) > 150 уд./мин (4–5 лет)
ЧДД	≤ 40 /мин	> 40/мин
Центральный цианоз	Отсутствует	Чаще всего присутствует
Интенсивность хрипов	Вариабельна	Возможно наличие «немой грудной клетки»

Примечание. <¹> — каждый из этих симптомов указывает на наличие тяжелого обострения; <²> — измерение сатурации проводится до приема КДБА и/или кислородотерапии; <³> — необходимо учитывать возраст и возможности ребенка. SpO_2 — насыщение гемоглобина крови кислородом; ЧДД — частота дыхательных движений.

Note. <¹> — each of these symptoms indicates a severe exacerbation; <²> — the saturation measurement is performed before administering SABA and/or oxygen therapy; <³> — the child's age and capabilities should be taken into account. SpO_2 — blood oxygen saturation; RF (ЧДД) — respiratory frequency.

Таблица 5. Классификация острой дыхательной недостаточности по степени тяжести**Table 5.** Classification of acute respiratory failure by severity

Степень ДН	PaO ₂ , мм рт. ст.	SpO ₂ , %
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60–79	90–94
II	40–59	75–89
III	< 40	< 75

Примечание. ДН — дыхательная недостаточность; PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SpO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом.

Note. RF (ДН) — respiratory failure; PaCO₂ — partial pressure of arterial carbon dioxide; SpO₂ — blood oxygen saturation.

читься компенсаторным механизмам, среди которых полицитемия, повышение сердечного выброса, задержка почками бикарбонатов (приводящая к коррекции респираторного ацидоза). ОДН может развиваться и у пациентов с уже существующей ХДН — так называемая ОДН на фоне ХДН.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, основным патогенетическим механизмом которого является гиперреактивность бронхов, а основным клиническим проявлением — частично или полностью обратимая (спонтанно или в результате лечения) обструкция вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов, сопровождающаяся характерной аускультативной картиной в виде удлинения выдоха и сухих высокотональных хрипов над всей поверхностью грудной клетки, обычно дистанционных, то есть слышимых на расстоянии.

Определение параметров функции внешнего дыхания (ФВД) во время приступа (обострения) выявляет обструктивный тип нарушения дыхания. Характерна динамичность этих нарушений в зависимости от лечения (облегчение затруднения дыхания, уменьшение вплоть до полного исчезновения сухих хрипов при аускультации, прирост показателей ФВД и ПСВ после применения бронходилататоров и противовоспалительных препаратов) или без него.

Характерными симптомами БА являются приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка (преимущественно экспираторная), чувство заложенности в груди и кашель. Симптомы варьируются по времени и интенсивности и часто ухудшаются ночью или рано утром. Клинические проявления БА могут провоцировать респираторные вирусные инфекции, физические упражнения, воздействие аллергенов, изменения погоды, контакт с неспецифическими раздражителями [4].

Течение БА вариативно по времени — от длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией (под действием проводимого лечения или без него) до обострений с нарастающими одышкой, частотой приступов удушья, повышением потребности в симптоматической терапии и признаками ДН.

К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление дыхательных путей или провоцирующие острый бронхоспазм. Данные триггеры могут существенно различаться у разных пациентов. К основным из них относятся инфекции респираторного тракта (в основном вирусы, чаще всего — риновирусы), аллергены, аэрополлютанты, физическая нагрузка, метеорологические факторы, прием некоторых лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторы, у пациентов с «аспириновой БА» (современная терминология — «индуциро-

ванное ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) респираторное заболевание») — прием НПВП, эмоциональные реакции и др. Другие факторы, которые способны привести к обострению БА, — обострение риносинусита, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), беременность и недостаточная терапия.

К факторам риска развития обострений относятся [4]:

- симптомы неконтролируемой БА;
- ИГК не назначены, плохая приверженность терапии;
- чрезмерное использование КДБА;
- низкий ОФВ₁, особенно < 60% от должного;
- значительные психологические или социально-экономические проблемы;
- внешние воздействия (курение, воздействие аллергена);
- сопутствующие заболевания (риносинусит, ГЭРБ, подтвержденная пищевая аллергия, ожирение);
- эозинофилия мокроты или крови;
- беременность;
- наличие одного и более тяжелых обострений за последние 12 мес.

Типичными клиническими симптомами БА у детей являются свистящие хрипы, кашель, одышка, часто усиливающиеся в ночное время или при пробуждении. При развитии обострения БА у детей появляются навязчивый сухой или малопродуктивный кашель (иногда до рвоты), экспираторная одышка, шумное свистящее дыхание.

У детей младше 5 лет (особенно в возрасте от 0 до 2 лет) могут отмечаться рецидивирующие эпизоды бронхиальной обструкции, проявляющиеся симптомами свистящего дыхания / свистящих хрипов, которые сопровождаются кашлем, одышкой. Данные симптомы — довольно распространенное явление при острых респираторных инфекциях (ОРИ), поэтому они не являются абсолютно патогномоничными в отношении диагноза БА для детей этой возрастной группы. Подтвердить ограничение воздушного потока или провести пробу с бронходилататором у детей раннего возраста зачастую невозможно, что также затрудняет постановку диагноза. Такие эпизоды бронхиальной обструкции — фенотип свистящего дыхания (wheezing) — могут быть классифицированы на основании симптоматики (клинической картины) и временного фактора [19].

С учетом особенностей симптоматики выделены:

- периодические эпизоды свистящего дыхания, ассоциированные с ОРИ, когда в остальное время симптомы полностью отсутствуют;
- мультитриггерные эпизоды свистящего дыхания, когда, помимо симптомов на фоне ОРИ, свистящее дыхание может возникать во сне, при физической нагрузке, смехе, плаче и пр.

На основании временного фактора выделяют:

- преходящие эпизоды свистящего дыхания, начало и исчезновение которого относится к возрасту до 3 лет;
- персистирующие эпизоды свистящего дыхания — симптомы впервые возникают в возрасте до 3 лет и сохраняются после 6-летнего возраста;
- с поздним началом — свистящие хрипы возникают после 3-летнего возраста.

Течение БА у подростков характеризуется возможными частыми и длительными ремиссиями, во многом обусловленными возрастными особенностями (у лиц мужского пола в возрасте 14–20 лет наблюдается снижение синтеза специфических IgE, повышение продукции тестостерона, стимулирующего функцию симпатoadреналовой системы, снижение гиперреактивности бронхов) [23–26], при этом часто после ремиссии в подростковом возрасте у взрослых течение заболевания ухудшается [25]. Особенности психоэмоционального статуса, нежелание постоянно применять препараты, недооценка тяжести болезни, курение (активное и пассивное, в том числе электронных сигарет) являются факторами, предрасполагающими к неконтролируемому течению БА [23, 26].

Особенности течения БА у пожилых заключаются в:

- трудности диагностики (снижение восприятия одышки, снижение чувствительности инспираторных, главным образом диафрагмальных, проприорецепторов к изменениям объема легких, хеморецепторов к гипоксии);
- наличии сопутствующих заболеваний (течение и терапия которых негативно сказываются на состоянии пациента);
- трудности исследования и интерпретации функции легких, низкой приверженности терапии, трудности при выполнении техники ингаляции (нарушение координации — важно для дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ), низкий инспираторный поток — важно для дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ));
- необходимости тщательного выбора лекарственного средства с учетом возможных взаимодействий с препаратами сопутствующей терапии, оценки потенциальных нежелательных явлений;
- частых обострениях;
- высоком риске смерти [27].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз БА устанавливается на основании анализа жалоб и анамнеза пациента, характера клинических симптомов, данных физикального и функциональных методов обследования, результатов специфического аллергологического обследования, исключения других заболеваний, эффекта пробной терапии [19].

При диагностике БА у детей следует учитывать клинические симптомы (наличие рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, связанного как с респираторными вирусными инфекциями, так и с другими триггерами), данные физикального обследования, наличие факторов риска развития БА (отягощенный семейный анамнез, наличие других аллергических заболеваний у пациента, например атопического дерматита, аллергического ринита) при исключении других возможных причин бронхиальной обструкции [19].

Критерии, которые следует учитывать для установления диагноза/состояния*:

- наличие характерных жалоб: приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка (преимущественно экспираторная), чувство заложенности в груди и/или приступообразный кашель (у пациента имеется хотя бы одна из этих жалоб, особенно это касается взрослых);
- повторяющиеся эпизоды обратимой бронхиальной обструкции;
- подтвержденные врачом сухие высокотональные (свистящие) хрипы при аускультации, меняющие характер вплоть до полного исчезновения после применения бронхолитических и противовоспалительных средств;
- снижение ПСВ и/или ОФВ₁ (ретроспективно или в серии исследований) и положительный тест на обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ₁ более 12% и 200 мл после применения бронхолитического средства);
- наличие анамнестических данных, указывающих на возникновение жалоб после контакта с предполагаемым причинно-значимым аллергеном;
- наличие других аллергических заболеваний (атопический дерматит; аллергический ринит, пищевая аллергия);
- наличие отягощенного семейного аллергологического анамнеза;
- наличие положительных результатов аллергологического обследования (для атопической БА);
- наличие анамнестических данных, указывающих на связь возникновения жалоб с физической нагрузкой, воздействием холодного воздуха, вдыханием резких запахов, табачного дыма;
- эозинофилия периферической крови и/или мокроты, не объяснимая иными причинами;
- положительная динамика (улучшение состояния, улучшение показателей ПСВ и ОФВ₁) на фоне пробной терапии низкодозными ИГК в сочетании с КДБА или формотеролом по требованию и (возможно) ухудшение состояния на фоне ее отмены.

Согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов-рекомендаций УУР и УДД будут иметь низкий уровень по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза, определения фенотипа БА и выбора тактики лечения.

Диагностика БА у детей раннего возраста представляет определенные трудности ввиду сложности сбора анамнеза, возможной неправильной интерпретации звуков, издаваемых ребенком при дыхании (свистящее дыхание / свистящие хрипы должны быть подтверждены специалистом), вариабельности бронхообструкции (в межприступный период при аускультации хрипы могут не выслушиваться), невозможности проведения исследования ФВД (иногда дети даже старше 5 лет не способны адекватно выполнить команды при проведении исследования). При опросе родителей детей младше 5 лет для выявления клинических симптомов, позволяющих заподозрить наличие БА, следует уточнять наличие проявлений как на фоне ОРИ, так и между эпизодами респираторных инфекций, а также наследственную отягощенность и данные аллергоанамнеза. При сборе анамнеза следует выявить весь спектр проявлений за последние

* Наличие всех критериев не обязательно для установления диагноза БА.

3–4 мес, обратив особое внимание на те, которые беспокоили в течение 2 предшествующих недель [28].

Клинические признаки, увеличивающие и уменьшающие вероятность наличия БА, представлены в Приложениях 9, 10.

Жалобы и анамнез

Рекомендуется всем пациентам как при подозрении на БА, так и при установленном диагнозе проводить сбор анамнеза и жалоб при болезнях верхних дыхательных путей и сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях легких и бронхов с целью подтверждения диагноза, определения степени тяжести и выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [4]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Характерными являются приступы затруднения дыхания, удушья, свистящее дыхание, одышка, кашель, ощущение заложенности в грудной клетке. Наличие всех симптомов не обязательно. Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения, продолжительность и разрешение симптомов, наличие аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений с учетом основных клинических признаков, повышающих вероятность наличия БА у пациента.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на наличие типичного симптомокомплекса: повторяющиеся приступы кашля, свистящее дыхание, затрудненное дыхание или чувство стеснения в груди, вызванные различными триггерами (такими как респираторная инфекция, табачный дым, контакт с животными или пылью и т.д.; физической нагрузкой, стрессом) и проявляющиеся в основном ночью или ранним утром. Важным клиническим маркером БА является исчезновение симптомов спонтанно или после применения лекарственной терапии.

У детей старше 5 лет наличие свистящего дыхания, одышка, кашель, затруднение дыхания являются ключевыми симптомами БА. Повторные свистящие хрипы, в особенности подтвержденные врачом во время аускультации и отраженные в медицинской документации, являются наиболее значимым маркером [29]. Однако не следует устанавливать диагноз БА, опираясь лишь на наличие у ребенка вышеуказанных симптомов [29]. Наличие симптомов уточняют как на фоне ОРИ, так и вне ее. Предположить диагноз БА у детей младше 5 лет могут помочь вопросы, суммированные в Приложении 7.

Для детей младшего возраста с БА, в том числе плохо контролируемой в отсутствие диагноза и терапии, физическая активность является очень важным провоцирующим фактором появления симптомов, при воздействии которого ребенок начинает ограничивать себя в повседневной деятельности (движение, игры), становится раздражительным, быстро утомляется.

Для детей младше 5 лет диагноз БА наиболее вероятен при наличии клинических признаков, указанных в Приложении 9, а также если в течение 2–3-месячного курса низкодозной терапии ИГК в сочетании с КДБА по требованию наступает клиническое улучшение, а при отмене терапии — ухудшение состояния. При этом должны быть исключены альтернативные заболевания [19].

Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам как при подозрении на БА, так и при установленном диагнозе проводить физикальное обследование, включающее оценку общего состояния, визуальное исследование верхних дыхательных путей, визуальный осмотр терапевтической и аускультацию терапевтическую с целью определения клинико-динамических особенностей заболевания, выявления признаков сопутствующей патологии и создания ориентиров в определении тяжести состояния [4].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

В случае тяжелого обострения при физикальном осмотре можно выявить признаки ДН: шумное дыхание с дистантными свистящими хрипами, вынужденное положение (ортопноэ), тахипноэ, диффузный цианоз, в акте дыхания участвуют дополнительные группы мышц. Аускультативно дыхание может быть ослабленным вплоть до «немного легкого» (вследствие генерализованного бронхоспазма и закупорки просвета мелких бронхов вязким секретом), выслушиваются сухие высокотональные (свистящие) хрипы, которые у ряда пациентов могут выслушиваться только при форсированном выдохе. Однако такие изменения со стороны дыхательной системы могут отсутствовать (в межприступный период, при адекватном контроле над симптомами БА). При осмотре также можно выявить характерные признаки аллергического ринита или полипоза носа (затруднение носового дыхания; приоткрытый рот).

Следует помнить, что одышка, выявленная при осмотре, может быть обусловлена не только БА, но и обструкцией на уровне верхних дыхательных путей, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ; преимущественно у взрослых), а у детей — возникнуть при респираторной инфекции, трахеомалации или при аспирации инородного тела. Крепитация и влажные хрипы нехарактерны для БА, но не исключены при наличии БА и сопутствующей иной патологии нижних дыхательных путей (острый бронхит, острая пневмония и др.).

Рекомендуется пациентам при тяжелом обострении БА и признаках ОДН (SpO_2 менее 90%) осмотр (консультация) врачом анестезиологом-реаниматологом первичный не позднее 30 мин от момента поступления в стационар [10–13, 18, 19, 22, 30–32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется всем пациентам при первичном обращении исходно, через 2–4 нед после назначения терапии и каждые 3 мес при диспансерном наблюдении оценить уровень контроля над симптомами БА с помощью специализированных опросников (Приложения 1–4) с целью определения степени тяжести, а в динамике — с целью оценки эффективности назначенной ранее терапии и целесообразности ее изменения [4]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Современные подходы к ведению пациентов с БА требуют обязательной оценки уровня контроля над симптомами, риска развития обострений (в том числе тяжелых), необратимой бронхиальной обструкции и побочных эффектов от лекарственных препаратов с целью определения эффективности терапии и выявления потребности в ее коррекции [6, 16, 17, 19, 33, 34].

Использование валидированных опросников (Приложения 1–4) дает возможность врачу установить на приеме уровень контроля над БА у пациентов различных возрастных групп (см. раздел «Классификация бронхиальной астмы по уровню контроля»).

У пациентов, получающих в соответствии со ступенчатой терапией комбинацию низкой дозы будесонид + формотерол по потребности, при оценке уровня контроля следует учитывать частоту применения лекарственного препарата и принимать ее во внимание при рассмотрении вопроса о необходимости коррекции дозы ИГК [19], даже если риск обострения БА значительно ниже, чем при использовании КДБА для снятия симптомов [35, 36].

При выявлении недостаточного контроля / отсутствия контроля над симптомами БА необходимо проверить приверженность пациента терапии (соблюдает ли он режим и дозы ранее назначенного лечения), правильность техники использования ингалятора, наличие факторов риска (например, продолжающееся воздействие причинно-значимого аллергена, табачного дыма, применение бета-адреноблокаторов и других препаратов, которые могут оказывать влияние на контроль БА).

Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется проведение пациентам исследования общего (клинического) анализа крови развернутого при постановке диагноза БА, в период тяжелого обострения БА, перед проведением АСИТ, перед назначением генно-инженерной иммунобиологической терапии и в продолжение проведения таргетной терапии с целью выявления возможного повышения уровня эозинофилов, или выявления маркеров инфекционного воспаления для дифференциальной диагностики с другой патологией, или выявления осложнений для определения тактики терапии либо с целью исключения противопоказаний для проведения АСИТ или для выбора препарата таргетной терапии и контроля безопасности проводимого лечения [19, 37–42]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Повышение уровня эозинофилов возможно в период обострения БА. Однако эозинофилия периферической крови может иметь и другие причины (паразитарные инвазии, грибковую инфекцию и др.), а уровень эозинофилов до 450 кл/мкл — вариант нормы. Нормальный уровень эозинофилов периферической крови не является доказательством отсутствия БА. Необходимо также учитывать, что на данный параметр влияет прием некоторых медикаментов (антигистаминных средств системного действия, АЛТР и сГК), терапия анти-IL5 и анти-IL5R моноклональными антителами может приводить к снижению уровня эозинофилии периферической крови.

Повышение уровня маркеров бактериального воспаления (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево) является поводом для поиска очага инфекционного воспаления (инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, пневмония и др.). Низкий уровень гемоглобина может свидетельствовать о железодефицитной анемии, одним из симптомов которой, так же как и при БА, является одышка. Повышение уровня гемоглобина может наблюдаться при ХДН, носит компенсаторный характер на фоне хронической гипоксемии, ассоциировано с вторичным эритроцитозом и гипервязкостью, которые могут нарушать микроциркуляцию и ухудшать течение заболевания. Частота исследования в динамике определяется индивидуально.

Эозинофилы периферической крови в настоящее время используют также в качестве биомаркера при определении фенотипа БА (косвенный показатель эозинофильного воспаления дыхательных путей), индикатора ответа на терапию ИГК, сГК и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Характерными

биомаркерами эозинофильного эндотипа тяжелой БА на сегодняшний день принято считать количество эозинофилов в периферической крови ≥ 150 кл/мкл, и/или количество эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$, и/или уровень оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) ≥ 20 ppb [43]. При этом необходимо учитывать, что применение сГК, анти-IL5 и особенно анти-IL5R приводит к резкому и продолжительному снижению количества эозинофилов. В данном случае подтверждение эозинофильного типа воспаления проводится ретроспективно, при наличии анамнестических данных до применения этих классов препаратов. В свою очередь, крайне высокий уровень эозинофилии (более 1500 кл/мкл) требует исключения иных причин (наличия эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА), гиперэозинофильного синдрома и других вариантов онкопатологии, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) и др.).

В свою очередь, применение анти-IL4R моноклональных антител (дупилумаб) может приводить к росту количества эозинофилов периферической крови, в большинстве случаев клинически незначимому. Однако с учетом хоть и очень редких, но описанных случаев стремительного роста количества эозинофилов до крайне высоких значений (выше 5000 кл/мкл) в процессе терапии дупилумабом необходимо регулярно мониторировать уровень эозинофилов периферической крови с оценкой клинических исходов.

Необходимо учитывать возрастные особенности. Так, если у взрослых пациентов с БА периферическая эозинофилия и эозинофилия дыхательных путей коррелируют между собой, то у детей, в особенности дошкольного возраста, согласно проведенному исследованию [42], при абсолютном значении эозинофилов менее 100 кл/мкл может отмечаться выраженное воспаление дыхательных путей, в то же время эозинофилия может диагностироваться у некоторых здоровых детей [41].

Также для детской популяции в числе причин эозинофилии периферической крови чаще, чем у взрослых, выявляются различные паразитарные инфекции (аскаридоз, анисакидоз, токсокароз, стронгиллоидоз и др. (с учетом эндемичности региона проживания и пищевых привычек), для диагностики которых возможно выполнение молекулярно-биологического исследования фекалий на соответствующего возбудителя (на аскариды (*Ascaris lumbricoides*), на возбудителя описторхоза (*Opisthorchis felinus*), на возбудителя стронгиллоидоза (*Strongyloides stercoralis*)), определение ДНК соответствующего возбудителя в фекалиях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (аскарид (*Ascaris lumbricoides*), возбудителя описторхоза (*Opisthorchis felinus*), возбудителя стронгиллоидоза (*Strongyloides stercoralis*), а также выявление в крови антител классов IgE, IgM, IgG к данным возбудителям (определение антител к токсокаре собак (*Toxocara canis*), к возбудителю описторхоза (*Opisthorchis felinus*), к аскаридам (*Ascaris lumbricoides*), к возбудителям стронгиллоидоза (*Strongyloides stercoralis*)).

Рекомендуется проведение цитологического исследования мокроты пациентам с гиперпродукцией мокроты или в период тяжелого обострения БА и перед назначением генно-инженерной иммунобиологической терапии с целью выявления эозинофилии мокроты, или выявления маркеров инфекционного воспаления, или обнаружения мицелия грибов с целью определения фенотипа БА, дифференциальной диагностики с другой патологией нижних дыхательных путей [44–48]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).**

Эозинофилия мокроты $\geq 3\%$ является одним из биомаркеров эозинофильного воспаления, характерного наряду с другими признаками для эозинофильного фенотипа БА [44–48]. Одновременно с этим эозинофилия мокроты может иметь другие причины (ЭГПА, АБЛА, микозы). У пациентов, получающих ИГК в качестве базисной терапии, сохраняющаяся высокая эозинофилия мокроты (50–70% и более) свидетельствует о недостаточном эффекте ИГК (возможно, в результате неправильного использования устройства для ингаляции или низкого комплаенса), а также является неблагоприятным фактором, увеличивающим риск последующих обострений [49].

Рекомендуется исследование уровня общего IgE в крови пациентам при постановке диагноза БА, перед назначением генно-инженерной иммунобиологической терапии с целью определения фенотипа заболевания, а также для определения показаний (в случае необходимости) к терапии омализумабом, определения его терапевтической дозы и выбора режима терапии [50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Нормальный или повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови не является доказательством отсутствия или наличия аллергического заболевания, в том числе аллергического (атопического) фенотипа БА. Нормальный уровень общего IgE может сочетаться с повышенным уровнем специфических IgE к причинно-значимым аллергенам, в то же время повышенный уровень общего IgE может наблюдаться в отсутствие сенсibilизации и атопии (иными причинами повышенного уровня общего IgE могут быть паразитарная инвазия, грибковая инфекция, онкопатология, гипер-IgE-синдром и др.).

Эффект омализумаба реализуется при максимальном связывании свободного IgE. Расчет дозы омализумаба и определение режима терапии осуществляют индивидуально, при наличии показаний, в зависимости от массы тела и исходного (до первого введения омализумаба) уровня общего IgE [50, 51].

Рекомендуется исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (определение уровня аллерген-специфических IgE-антител) пациентам при первичной диагностике БА, в процессе динамического наблюдения и при наличии противопоказаний или иных причин, препятствующих проведению кожного тестирования (накожные исследования реакции на аллергены), при сомнительных результатах кожного тестирования, расхождении данных, полученных при сборе анамнеза, с результатами кожного тестирования, с целью подтверждения аллергического фенотипа БА, выявления причинно-значимых аллергенов для выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения АСИТ [29, 41, 52–54].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Определение уровня аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке особенно важно при неубедительных результатах кожных проб либо при невозможности их постановки (например, в период обострения аллергического заболевания или наличии иных противопоказаний), при отсутствии необходимых диагностических аллергенов. Отчет по тесту выглядит как количественный результат и считается позитивным при значении $\geq 0,70$ kU/l.

При динамическом наблюдении в течение года возможно повторное проведение исследования при подо-

зрении на появление новой клинически значимой сенсibilизации.

Интерпретация полученных результатов аллергообследования проводится в сопоставлении с данными анамнеза и клинической картиной, так как сенсibilизация может быть клинически значимой или латентной.

Наличие сенсibilизации к аллергенам у ребенка с эпизодами бронхиальной обструкции является надежным прогностическим признаком развития БА в дальнейшем [55].

Сенсibilизация к аэроаллергенам наблюдается у большинства детей с БА в возрасте старше 3 лет. Однако нормальные показатели специфических IgE к распространенным аэроаллергенам не исключают диагноза БА [41].

Рекомендуется исследование кислотно-основного состояния и газов крови (парциального напряжения кислорода — PaO_2 ; парциального напряжения углекислого газа — $PaCO_2$), pH и уровня бикарбонатов (HCO_3^-) в артериальной крови в период тяжелого обострения БА, сопровождающегося развитием тяжелой ДН, для оценки рисков исходов, объективного понимания целесообразности оксигенотерапии или ИВЛ [22, 56].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Требуется динамическое исследование данных показателей для контроля состояния и оценки эффективности проводимой терапии.

Рекомендуется исследование уровня IgA, IgM, IgG в крови пациентам с БА, часто страдающим повторными бактериальными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (гнойные риносинуситы, отиты, бронхиты, пневмонии), для выявления нарушений со стороны гуморального звена иммунитета [57–59].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Иммунодефициты (как первичные, что наиболее характерно для детской популяции, так и вторичные) с преимущественным нарушением синтеза антител проявляются рецидивирующими инфекциями органов дыхания с повышенной чувствительностью к инкапсулированным бактериям, торпидностью к стандартным схемам антибиотикотерапии, в конечном итоге приводящим к структурным изменениям легочной ткани (бронхоэктазы, пневмосклероз, пневмофиброз). Раннее выявление нарушений синтеза антител при соответствующей клинической картине и других диагностических критериях может свидетельствовать о наличии первичного или вторичного иммунодефицита с преимущественной недостаточностью синтеза антител, позволяет оценить целесообразность проведения заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека нормального с целью снижения рисков повторных инфекций и неблагоприятных исходов [57–59]. Кратность исследования определяется индивидуально.

Рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови пациентам с тяжелым обострением БА, особенно пациентам с сопутствующим сахарным диабетом, перед назначением СГК и в дальнейшем в ходе лечения для оценки исходного уровня и мониторинга с целью снижения риска нежелательных явлений от проводимой терапии [60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

СГК имеют широкий перечень побочных реакций, в том числе повышение уровня глюкозы. Пациентам с сопутствующим сахарным диабетом и факторами риска его развития (нарушение толерантности к углеводам)

очень важно контролировать уровень глюкозы крови во время лечения ГК [60, 61]. Возможно, это потребует дополнительного назначения сахароснижающих препаратов или увеличения дозировок ранее назначенных. Кратность выполнения определяется индивидуально.

Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения дополнительных исследований (по показаниям, с учетом жалоб и клинической картины): исследование уровня свободного трийодтиронина (сТ3) в крови, уровня свободного тироксина (сТ4) в крови, тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, общего кортизола в крови, исследование уровня свободного кортизола в моче, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, антинейтрофильных цитоплазматических антител (определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (с-ANCA), МПО (р-ANCA)); определение концентрации D-димера в крови, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на дрожжевые грибы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на мицелиальные грибы с целью проведения дифференциальной диагностики БА с другой патологией или в случае неконтролируемого течения тяжелой БА (при сохранении высокого комплаенса) для выявления сопутствующих заболеваний, утяжеляющих течение основного [4, 6, 19, 29, 59, 62–74]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Перечень исследований может быть дополнен в зависимости от клинической ситуации.

Инструментальные диагностические исследования

Рекомендуется проведение спирометрии (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) всем пациентам старше 5 лет при постановке диагноза БА при первичном обращении, через 2–4 нед после назначения терапии, каждые 6–12 мес при диспансерном наблюдении перед назначением генно-инженерной иммунобиологической терапии и на протяжении проведения таргетной терапии — для оценки степени выраженности бронхиальной обструкции, в динамике — с целью оценки эффективности назначенной ранее терапии и целесообразности ее изменения, а также перед проведением АСИТ с целью исключения противопоказаний для ее проведения [19, 75–84]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Основные показатели спирометрии, оцениваемые в клинической практике при диагностике БА и являющиеся диагностическими при бронхиальной обструкции: ОФВ₁, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Генслара) или ОФВ₁/ЖЕЛ (индекс Тиффно) [19, 75–84]. Сужение дыхательных путей приводит к падению скорости воздушного потока из-за возросшего бронхиального сопротивления, что функционально проявляется уменьшением скоростных параметров форсированного выдоха. Из всех показателей наиболее важным является ОФВ₁, поскольку его измерение стандартизовано наилучшим образом, и он в меньшей степени, нежели другие характеристики форсированного выдоха, зависит от приложенного усилия.

Так, физиологическим определением обструкции воздушного потока является уменьшение отношения ОФВ₁ к ФЖЕЛ, что приводит к снижению отношений

ОФВ₁/ЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ) менее 70%. По уровню отклонения ОФВ₁ от должных величин оценивают степень тяжести обструктивных нарушений. В качестве фиксированного значения для нижней границы нормальных значений ФЖЕЛ и ОФВ₁ практика использования 80% от должных величин приемлема у детей [63]. Однако в таком случае возможны существенные ошибки при интерпретации функции легких у взрослых, поскольку ОФВ₁ также зависит от величины ЖЕЛ. При этом снижение ОФВ₁ более 80% от должных величин с одномоментным снижением индекса Тиффно (менее 70%) с большей долей вероятности будет свидетельствовать об обструктивных нарушениях [78–80, 82].

Поскольку у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких ФЖЕЛ может быть существенно меньше ЖЕЛ, для диагностики обструктивных нарушений предпочтительнее использовать отношение ОФВ₁/ЖЕЛ, измеренной при спокойном дыхании. У взрослого здорового человека это соотношение составляет 75–85%. У детей ОФВ₁/ФЖЕЛ в норме около 90% (за счет высокой скорости воздушных потоков). В связи с трудностями воспроизведения форсированного выдоха показатель ОФВ₁/ФЖЕЛ не является столь надежным критерием бронхиальной обструкции у детей в сравнении со взрослыми [85, 86].

Дети младше 5 лет, как правило, не способны выполнять воспроизводимые маневры с форсированным выдохом, поэтому функциональное исследование легких для данной возрастной группы пациентов не имеет большого диагностического значения.

К интерпретации результатов функционального исследования должны применяться принципы клинического принятия решения, где вероятность болезни после проведения исследования оценивается с учетом вероятности ложноположительной и ложноотрицательной интерпретации и, наконец, непосредственно результатов исследования и должных значений. Так, у пациента с БА в межприступный период после применения бронхолитических средств либо в результате достижения контроля БА за счет адекватно подобранной терапии показатели ФВД могут быть в пределах нормы. Таким образом, нормальные показатели спирометрии не исключают диагноза БА.

Повторные исследования функции легких более информативны, чем единичное исследование. Показатели легочной функции при БА у одного и того же пациента могут варьировать — от нормальных до выраженных обструктивных. Чем хуже контролируется БА, тем больше выражена вариабельность легочной функции [87]. Обратимость бронхиальной обструкции можно зафиксировать при устойчивом улучшении показателей легочной функции на фоне нескольких дней/недель терапии ИГК или другими противовоспалительными препаратами [83].

Критерии подтверждения обструкции и ее вариабельности при диагностике БА изложены в Приложении 11.

Одним из противопоказаний для проведения АСИТ является снижение ОФВ₁ менее 70% от должных величин, следовательно, спирометрия в обязательном порядке должна выполняться перед проведением АСИТ и в процессе лечения (при клиническом ухудшении для мониторинга состояния) [88].

Рекомендуется проведение бронходилатационного теста — спирометрии с фармакологической пробой всем пациентам старше 5 лет при постановке (подтверждении) диагноза БА, включая пациентов с нормальными показателями исходной спирометрии, для установления

обратимости бронхиальной обструкции; при дальнейшем наблюдении пациентов с установленным диагнозом БА — для определения потенциального эффекта бронхолитической терапии и мониторингирования динамики легочной функции [19, 41, 63, 79, 80, 82–85, 89, 90]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Бронходилатационный тест считается положительным в случае прироста ОФВ₁ не менее 12% и не менее 200 мл от исходного значения.

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей при проведении данного теста применяются вне инструкции, но согласно методическим рекомендациям по проведению спирометрии [79]. Для достижения максимально возможной бронходилатации рекомендуется использование КДБА, например сальбутамола в виде ДАИ для подростков (от 14 лет) и взрослых в максимальной разовой дозе 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг с интервалом 30 с), для детей от 5 до 14 лет — в разовой дозе 200 мкг (применение сальбутамола здесь вне инструкции, но согласно Федеральным методическим рекомендациям по проведению спирометрии [79]) с соблюдением всех правил ингаляционной техники ДАИ, предпочтительнее (обязательно для детей) с помощью спейсера.

Повторная спирометрия проводится через 15 мин. При использовании в качестве бронходилататора ДДАХ (ипратропия бромид) максимальная разовая доза для взрослых составляет 80 мкг (4 дозы по 20 мкг), комбинации ипратропия бромид + фенотерол раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл с помощью небулайзера детям от 6 до 12 лет — 10 капель (0,5 мл), подросткам от 12 лет и взрослым — 20 капель (1 мл) разводить в 3–4 мл 0,9% раствора натрия хлорида (применение ипратропия бромида и комбинации ипратропия бромид + фенотерол здесь вне инструкции, но согласно Федеральным методическим рекомендациям по проведению спирометрии [79]). Повторная спирометрия в данном случае выполняется через 30 мин. При использовании небулайзеров необходимо помнить, что для разных их типов могут потребоваться разные дозы бронходилататоров и разное время доставки [19, 41, 63, 79, 97, 82–85, 89, 90]. Для струйных небулайзеров 5 мг сальбутамола в ингаляционном растворе номинально эквивалентны ингаляции 400 мкг с помощью ДАИ, а 1 мг ипратропия бромида в ингаляционном растворе номинально эквивалентен ингаляции 80 мкг с помощью ДАИ [91].

У пациентов с исходными нормальными показателями ОФВ₁ (более 80% от должных величин) прирост по абсолютным значениям на 200 мл и более, но не достигающий 12% в относительном измерении (но хотя бы более 10%) при соответствии анамнезу и клинической картине может быть расценен как положительный (прирост после применения бронходилататора в пределах естественной вариабельности ОФВ₁ и ФЖЕЛ — 150 мл и 8% — не может расцениваться как положительный тест; чем выше разница с исходными показателями, тем более достоверным считается наличие вариабельной обструкции, характерной для БА).

Отрицательный бронходилатационный тест не исключает диагноза БА, может наблюдаться как при тяжелом обострении, так и у пациентов с длительной стойкой ремиссией (при исходных максимальных показателях ОФВ₁ \geq 100% от должных величин) либо в результате длительного лечения ИГК [63, 87].

Возможные критерии вариабельности обструкции при диагностике БА изложены в Приложении 11.

Рекомендуется рассмотреть возможность проведения бронхоконстрикторного теста с физической нагрузкой (исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой) пациентам старше 12 лет с подозрением на БА при нормальных исходных показателях спирометрии и отрицательном бронходилатационном тесте для выявления (исключения) бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [19, 92–94]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).**

Бронхоконстрикторный тест с физической нагрузкой считается положительным в случае снижения ОФВ₁ не менее 10% для взрослых и не менее 12% для детей от исходного значения [81–84]. Согласно международным руководствам, тест считается более специфичным для диагностики БА, но менее чувствительным, чем тест с метахолином (в Российской Федерации не проводится ввиду отсутствия зарегистрированного на территории страны метахолина). Отрицательный бронхоконстрикторный тест с физической нагрузкой не исключает диагноза БА.

Возможно проведение бронхоконстрикторного теста — спирометрии с фармакологической пробой (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных средств) пациентам старше 18 лет с подозрением на БА при нормальных исходных показателях спирометрии, отрицательном бронходилатационном тесте и отрицательном бронхоконстрикторном тесте с физической нагрузкой — для выявления бронхиальной гиперреактивности [19, 91–93, 95–98]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Обычно выявление бронхиальной гиперреактивности основано на измерении ответа показателя ОФВ₁ на ингаляцию вещества (в том числе в повышающих концентрациях), вызывающего бронхоконстрикцию (например, 4,5% раствора натрия хлорида). Согласно международным руководствам, рекомендуется проведение бронхоконстрикторного теста с метахолином, что невозможно в Российской Федерации ввиду отсутствия зарегистрированного на территории страны метахолина. Возможно проведение теста с 4,5% раствором натрия хлорида, который не имеет такого показателя согласно инструкции). Исследование с 4,5% раствором натрия хлорида (приготовленного массо-объемным способом в условиях аптеки, лицензированной для отпуска готовых лекарственных форм: 4,5 г субстанции натрия хлорида растворяют в 100 мл воды для инъекций, закупоривают) проводят с использованием небулайзера компрессионного типа. Ингаляционное воздействие 4,5% раствором натрия хлорида (спокойное дыхание с зажимом для носа) проводят последовательно, в течение 0,5; 1; 2; 4; 8 мин (суммарное время — 15,5 мин). Через 1 мин после каждой ингаляции проводят измерение ОФВ₁ (2 попытки, фиксируя лучший результат), после которого делают 2-минутный перерыв. Тест считается положительным при снижении показателя ОФВ₁ на 15% и более (тест останавливают); при снижении ОФВ на 10% между двумя последовательными измерениями воздействие повторяют. При отсутствии изменений после 15,5 мин воздействия 4,5% раствором натрия хлорида провокационный тест считается отрицательным [98]. Бронхоконстрикторные тесты обладают ограниченной специфичностью при постановке диагноза БА, так как гиперреактивность дыхательных путей может встречаться у пациентов с аллергическим ринитом, муковисцидозом, бронхолегочной дисплазией и ХОБЛ

[92, 99–103]. Отрицательный бронхоконстрикторный тест не исключает диагноза БА.

Рекомендуется проведение пикфлоуметрии (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с использованием пикфлоуметра) пациентам старше 5 лет при невозможности проведения спирометрии при постановке диагноза БА для подтверждения variability скорости воздушного потока, при диспансерном наблюдении — для оценки контроля и выявления рисков обострения [41, 63, 78, 84, 85]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Вариабельность воздушного потока определяется при наличии разницы между средними суточными показателями ПСВ при двукратном (утром и вечером) измерении. У пациентов с типичными респираторными симптомами выявление повышенной средней суточной variability ПСВ ($> 13\%$ у детей и $> 20\%$ у взрослых) подтверждает диагноз БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести течения болезни. Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ИГК [19]. Многими исследователями была выявлена корреляция между значениями утреннего ПСВ и $ОФВ_1$, полученного при спирометрии. Пикфлоуметрия не может заменить спирометрию, но неоценима для ежедневного мониторинга функции легких в домашних условиях при длительном наблюдении и лечении БА. Увеличение среднесуточных колебаний ПСВ на $\geq 30\%$ или снижение индивидуального лучшего показателя на $\geq 20\%$ свидетельствуют об ухудшении контроля БА и повышенном риске обострения [104, 105].

В некоторых работах описывается проведение осцилометрии импульсной или бронхофонографии пациентам младше 5 лет с подозрением на БА с целью выявления бронхиальной обструкции [106–109].

Рекомендуется рассмотреть возможность определения уровня FeNO пациентам старше 5 лет при постановке диагноза и определения фенотипа БА для выявления признаков эозинофильного воспаления дыхательных путей, при дальнейшем наблюдении с установленным диагнозом — для оценки эффективности ИГК, контроля БА и выявления рисков обострения [41, 63, 110–112]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Уровень FeNO ≥ 20 –25 ppb наряду с эозинофилией мокроты и эозинофилией периферической крови является характерным биомаркером активного эозинофильного воспаления. Повышенный уровень FeNO ассоциирован с хорошим и быстрым ответом на ИГК. У детей дошкольного возраста с рецидивирующими эпизодами кашля и свистящего дыхания повышенный уровень FeNO, зафиксированный в сроки более 4 нед после перенесенной ОРВИ, может быть рассмотрен как один из предикторов развития БА [113].

Рекомендуется проведение пульсоксиметрии всем пациентам с БА при обострении для выявления степени ДН [22, 114]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется проведение рентгенографии легких или компьютерной томографии органов грудной полости пациентам при постановке диагноза БА или с ранее установленным диагнозом БА при наличии симптомов и/или маркеров инфекционного воспаления, нехарактерной для БА аускультативной картины, тяжелом течении БА, торпидном к традиционной терапии, с целью выявле-

ния сопутствующих заболеваний, влияющих на течение и выбор терапии БА или с целью дифференциальной диагностики с другой патологией нижних дыхательных путей [4, 6, 19, 113, 114]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется рассмотреть проведение бронхоскопии пациентам с тяжелым течением БА, торпидным к традиционной терапии, с целью выявления сопутствующих заболеваний, усугубляющих течение БА, или с целью дифференциальной диагностики с другой патологией нижних дыхательных путей [19, 40, 115–117]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется проведение эзофагогастроскопии пациентам с установленным ранее диагнозом БА при наличии жалоб и симптомов ГЭРБ с целью выявления сопутствующих заболеваний, влияющих на течение и выбор терапии БА, или с целью дифференциальной диагностики [4, 6, 19, 118–123]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется регистрация электрокардиограммы и расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных пациентам при постановке диагноза БА и с ранее установленным диагнозом при обострении БА с целью выявления сопутствующих заболеваний, влияющих на течение и выбор терапии БА, и проведения дифференциальной диагностики с кардиопатологией [4, 6, 19, 22, 124–127]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Иные диагностические исследования

Проведение аллергообследования необходимо для подтверждения аллергической природы БА, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни и питанию, а также для определения целесообразности проведения АСИТ. Аллергологическое обследование может проводиться методом кожного тестирования с небактериальными аллергенами (накожные исследования реакции на аллергены) и/или определения уровня специфических IgE в сыворотке крови (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови). Выбор метода аллергологического обследования определяется доступностью и оснащенностью аллергологического кабинета и наличием/отсутствием противопоказаний к проведению кожного тестирования.

Рекомендуется проводить кожные тесты с аллергенами (накожные исследования реакции на аллергены) пациентам старше 5 лет при отсутствии противопоказаний к тестированию при первичной диагностике БА и в процессе динамического наблюдения с целью подтверждения аллергического фенотипа БА, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни и питанию, а также для определения целесообразности проведения АСИТ [52, 128–132]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Кожные пробы проводят в условиях аллергологического кабинета специально обученная медицинская сестра или врач аллерголог-иммунолог. Наиболее часто применяют prick-тесты (тесты уколом) или скарификационные тесты. Результаты тестирования с аллергенами соотносят с результатами отрицательного и положитель-

ного тест-контроля. Результаты кожных проб очень важны для диагностики atopических заболеваний, однако они не являются абсолютными, имеют противопоказания [52]. На достоверность результатов могут влиять ранний детский (до 5 лет) или, наоборот, преклонный (старше 60 лет) возраст пациента, прием сГК, антигистаминных средств системного действия, психотропных средств — снижают кожную чувствительность, дермографизм (ложноположительный результат), непродолжительный период после острой аллергической реакции (ложноотрицательный результат) и др. При динамическом наблюдении в течение года возможно повторное проведение исследования при подозрении на появление новой клинически значимой сенсибилизации.

Диагностика профессиональной бронхиальной астмы

Диагностическое тестирование профессиональной БА рекомендуется проводить с учетом основных ее фенотипов (Приложение 12): аллергическая БА (от воздействия высоко- или низкомолекулярных сенситизаторов) и/или ирритативная — неаллергическая БА (от воздействия веществ токсического и раздражающего действия) [133, 134].

Диагностику профессиональной БА рекомендуется проводить в 3 основных этапа:

- 1-й этап — верификация диагноза БА;
- 2-й этап — установление причинно-следственной связи между развитием симптомов БА и условиями труда;
- 3-й этап — выявление специфического агента или комплекса факторов развития профессиональной БА.

«Золотым стандартом» диагностики профессиональной БА являются:

- анкетный скрининг;
- иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* с предполагаемыми производственными агентами;
- мониторинг ПСВ (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с использованием пикфлоуметра) в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды [133–137];
- специфический бронхопровокационный тест (исследование дыхательных объемов с применением аэрозолей, присутствующих на рабочем месте) с модификацией экспозиции производственных агентов [133]. Согласно международным руководствам, рекомендуется проведение исследования с бронхоконстриктором (ацетилхолиновый/метахолиновый тест) как альтернатива тесту специфической бронхопровокации, что невозможно в Российской Федерации ввиду того, что метахолин не зарегистрирован на территории страны.

Рекомендуется проводить мониторинг ПСВ (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с использованием пикфлоуметра) в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды не менее 4 раз в течение рабочей смены на протяжении 3–4 рабочих недель с последующим сравнением показателей в выходные дни и/или отпускной период пациентам с подозрением на наличие профессиональной БА с целью диагностики и подтверждения диагноза [133–137]. **Уровень убедительности рекомендации — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется проводить специфический бронхопровокационный тест (исследование дыхательных объемов с применением аэрозолей, присутствующих на рабочем

месте) с модификацией экспозиции производственных агентов пациентам с подозрением на наличие профессиональной БА с целью диагностики и подтверждения диагноза [133]. **Уровень убедительности рекомендации — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Тест рекомендуется проводить только в специализированных центрах с использованием экспозиционных камер при отсутствии возможности подтвердить диагноз профессиональной БА другими методами. Исследование проводят в первые часы после рабочей смены и в первый день после продолжительного перерыва в работе. Результаты теста, как правило, коррелируют с дозой ингалированных веществ и ухудшением течения БА на рабочем месте. Отсутствие бронхиальной гиперреактивности не позволяет исключить диагноз профессиональной БА. Для уточнения наличия бронхиальной гипервосприимчивости к профессиональным факторам показано повторное проведение теста в периоды элиминации агентов (после 7–14-дневного перерыва в работе) [133–137].

Подтверждение диагноза бронхиальной астмы у лиц, подлежащих призыву на военную службу

Обследование и освидетельствование пациентов при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу (военные сборы), поступлении на военную службу по контракту и в военно-учебные заведения, а также у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву или по контракту, на предмет выявления ограничений к прохождению военной службы регламентировано Постановлением Правительства Российской Федерации от 04 июля 2013 г. № 565 (ред. от 23 ноября 2023 г.) «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе», в том числе относительно БА (табл. 6).

Основополагающими являются сбор и анализ медицинской документации, сбор жалоб и анамнеза, проведение спирометрии (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков), бронходилатационного теста и при необходимости — бронхоконстрикторного теста с физической нагрузкой. Следует учитывать физиологические особенности течения БА и частую спонтанную ремиссию в пубертатном периоде, ассоциированную с нормальными показателями при исследовании ФВД. Нормальные исходные показатели ФВД, отрицательные бронхолитические и бронхоконстрикторные тесты при наличии медицинской документации о ранее установленном диагнозе БА не являются основанием для снятия диагноза БА.

Освидетельствование при впервые выявленных признаках БА проводится только после обследования в стационарных условиях. При наличии БА, подтвержденной медицинскими документами о лечении в стационарных условиях и обращениях за медицинской помощью, заключение о категории годности к военной службе граждан, освидетельствуемых по графам I, II, III расписания болезней (за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по призыву), может быть вынесено без обследования в стационарных условиях. При отсутствии документального подтверждения анамнеза заболевания верифицируемыми тестами диагноза БА при стойкой ремиссии являются фармакологические и/или физические бронхопровокационные тесты (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов и исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой).

Таблица 6. Категории годности к военной службе у пациентов, страдающих бронхиальной астмой
Table 6. Categories of military service eligibility for patients with asthma

Статья расписания болезней	Наименование болезней, степень нарушения функции	Категория годности к военной службе		
		I графа	II графа	III графа
52	Бронхиальная астма:			
	а) тяжелой степени	Д	Д	Д
	б) средней степени тяжести	В	В	Б (В — ИНД)
	в) легкой степени, а также при отсутствии симптомов в течение 5 лет и более при сохраняющейся измененной реактивности бронхов	В	В	Б

Примечание: I графа — граждане при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу и др.; II графа — военнослужащие, не имеющие воинского звания офицера, проходящие или прошедшие военную службу по призыву, и др.; III графа — граждане, проходящие или прошедшие военную службу по контракту, офицеры запаса (подробнее данные категории см. Положение о военно-врачебной службе). Категории годности к военной службе: Б — годен к военной службе с незначительными ограничениями; В — ограниченно годен к военной службе; Д — не годен к военной службе.

Note. Column I — citizens upon initial military registration, conscription, etc.; Column II — military personnel who do not have the military rank of an officer, undergoing or having completed military service on conscription, etc.; Column III — citizens undergoing or having completed military service under contract, reserve officers (for more information, see these categories Regulations on military medical service). Categories of military service eligibility: Б — eligible for military service with minor restrictions; В — limited eligibility for military service; Д — ineligible for military service.

**Дифференциальная диагностика
бронхиальной астмы**

Дифференциальную диагностику БА у детей младше 5 лет рекомендовано проводить со следующими заболеваниями: рецидивирующие респираторные инфекции, ГЭРБ, коклюш, аспирация инородного тела, персистирующий бактериальный бронхит, врожденные структурные аномалии (например, трахеомалияция, врожденная бронхогенная киста), туберкулез, кистозный фиброз, врожденные пороки сердца, первичная цилиарная дискинезия, сосудистое кольцо, бронхолегочная дисплазия, первичный иммунодефицит, ларингеальная дисфункция. У детей старше 6 лет, кроме вышеуказанных, также проводят дифференциальную диагностику с индуцированной ларингеальной обструкцией, гипервентиляцией, дисфункциональным дыханием, дефицитом альфа-1-антитрипсина, ЭГПА. У лиц старше 18 лет, кроме вышеуказанных, — с ХОБЛ, гиперэозинофильным синдромом, АБЛА, тромбозом болевой легочной артерии, сердечной недостаточностью, интерстициальными заболеваниями легких, центральной обструкцией дыхательных путей, кашлем, связанным с приемом лекарств (например, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). Типичные проявления некоторых патологических процессов, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику, представлены в Приложениях 13, 14.

ЛЕЧЕНИЕ

Основной целью современной терапии БА являются достижение и поддержание контроля над симптомами БА в течение длительного времени и минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции и нежелательных побочных эффектов от проводимой терапии.

**Медикаментозная терапия бронхиальной астмы
Лечение стабильной бронхиальной астмы**

При лечении БА рекомендуется использовать ступенчатый подход, корректируя объем терапии в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений (рис. 1–3, табл. 7, 8).

Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми

по эффективности (см. рис. 1–3). Первоначальный выбор ступени терапии зависит от выраженности клинических проявлений БА и наличия факторов риска обострений заболевания (см. табл. 7, 8).

Предлагается две схемы выбора препаратов для контролирующей (базисной) и симптоматической (для купирования симптомов) терапии. Первая схема является предпочтительной (см. рис. 1–3).

Увеличение объема терапии (шаг вверх, согласно ступенчатому подходу к лечению) следует проводить, если БА остается неконтролируемой, несмотря на хорошую приверженность лечению и правильную технику использования ингалятора. Прежде чем пересмотреть объем лечения, необходимо убедиться, что пациент выполняет все рекомендации, не допускает ошибок при использовании устройства доставки лекарственного средства, симптомы пациента вызваны именно БА, отсутствуют воздействие причинно-значимого аллергена и фактор мультиморбидности.

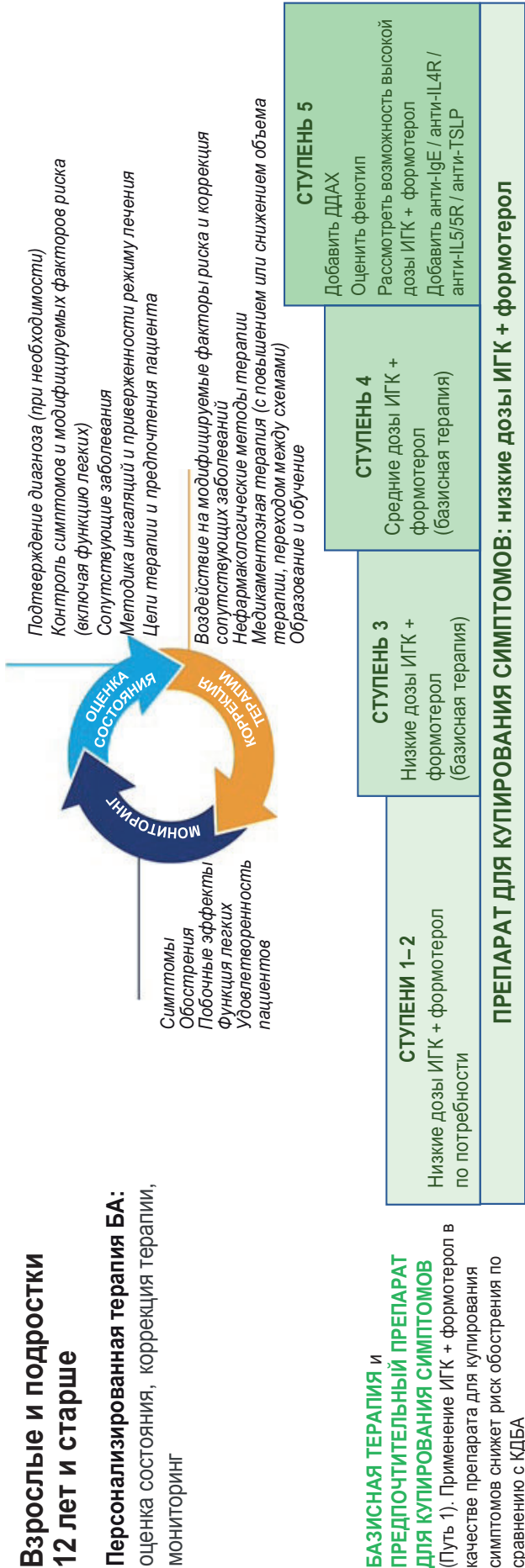
Снижение объема терапии показано при достижении и сохранении стабильного контроля ≥ 3 мес и отсутствии факторов риска с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля. При принятии решения, какой препарат снижать первым и с какой скоростью, рекомендуется принять во внимание тяжесть БА, побочные эффекты лечения, продолжительность приема текущей дозы, достигнутый положительный эффект и предпочтения пациента. Снижение дозы ИГК должно быть медленным в связи с возможностью развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые 3 мес примерно на 25–50%.

К факторам риска обострений после уменьшения объема терапии относят наличие обострений в анамнезе и/или госпитализаций по поводу обострения БА в течение предыдущих 12 мес, низкий исходный уровень ОФВ₁ [138–144]. Бронхиальная гиперреактивность и эозинофилия в мокроте также являются предикторами возможной потери контроля над БА при снижении дозы поддерживающего лечения [145].

План действий по уменьшению объема терапии — снижению ступени лечения — у взрослых и подростков с хорошо контролируемой БА представлен в Приложении 15.

Взрослые и подростки 12 лет и старше

Персонализированная терапия БА: оценка состояния, коррекция терапии, мониторинг



БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ и ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ для КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ
(Путь 1). Применение ИГК + формотерол в качестве препарата для купирования симптомов снижает риск обострения по сравнению с КДБА

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ и АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ для КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ
(Путь 2). До назначения КДБА в качестве препарата для купирования симптомов убедитесь в приверженности пациента базисной терапии

Другая базисная терапия для любой из схем
(ограниченные показания к применению и/или меньший уровень доказательности для эффективности или безопасности)

Низкие дозы ИГК каждый раз при применении КДБА, или ежедневно АЛТР, или СЛИТ КДП	Средние дозы ИГК, или АЛТР, или + СЛИТ КДП на высокие дозы ИГК	+ ДДАХ или АЛТР, или + СЛИТ КДП, или перейти на высокие дозы ИГК	+ азитромицин (взрослые) или АЛТР. В крайнем случае рассмотрение + низкие дозы СГК, но учитывать НЯ
--	--	--	---

Рис. 1. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы для подростков с 12 лет и взрослых

Fig. 1. Step-by-step therapy for spasmodic asthma in adolescents from 12 years old and adults

Примечание. БА — бронхиальная астма; КДБА — короткодействующие β2-агонисты; ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; СЛИТ КДП — сублингвальная иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли; IgE — иммуноглобулин E; ДДБА — длительнодействующие β2-агонисты; сГК — системные глюкокортикоиды; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; НЯ — нежелательные явления; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Note. SA (BA) — spasmodic asthma; SABA (КДБА) — short-acting beta2-agonists; ICS (ИГК) — inhaled glucocorticoids; LAAC (ДДБА) — long-acting anticholinergic drugs; LABA (ДДБА) — long-acting beta2-agonists; sGC (сГК) — systemic glucocorticoids; SLIT HDM (СЛИТ КДП) — sublingual immunotherapy with house dust mite allergens; IgE — immunoglobulin E; IL — interleukin; TSLP — thymic stromal lymphopoietin; AE (НЯ) — adverse events; LTRA (АЛТР) — leukotriene receptor antagonist.

Дети 6–11 лет

Персонализированная терапия БА:
оценка состояния, коррекция терапии, мониторинг

Возможные варианты терапии астмы:
корректируйте терапию в зависимости от индивидуальных потребностей ребенка

**ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ
БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ**

(для снижения риска обострений и улучшения контроля симптомов)

**АЛЬТЕРНАТИВНАЯ
БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ**

(ограниченные показания или меньше доказательств эффективности или безопасности)

**ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ
СИМПТОМОВ**

Рис. 2. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы для детей от 6 до 11 лет
Fig. 2. Step-by-step therapy for spasmodic asthma in children aged 6 to 11

Примечание. БА — бронхиальная астма; КДБА — короткодействующие β2-агонисты; ДДБА — длительнодействующие β2-агонисты; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИГК — ингаляционные глюкокортикостероиды; сГК — системные глюкокортикостероиды (очень низкие дозы: будесонид + формотерол 100/6 мкг; низкие дозы: будесонид + формотерол 200/6 мкг (отмеренные дозы)); IgE — иммуноглобулин E; IL — интерлейкин; HА — нежелательные явления; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; MART — режим единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования симптомов. <*> — в настоящее время у детей 6–11 лет будесонид + формотерол не зарегистрирован для комбинированной терапии в режиме единого ингалятора легкой БА и для купирования симптомов.

Note. SA (BA) — spasmodic asthma; SABA (KDBA) — short-acting beta2-agonists; LAAC (DDAX) — long-acting anticholinergic drugs; LTRA (ALTR) — leukotriene receptor antagonist; IGC (IGK) — inhaled glucocorticoids; sGC (cGK) — systemic glucocorticoids (very low doses: budesonide + formoterol 100/6 mcg; low doses: budesonide + formoterol 200/6 mcg (metered doses)); IgE — immunoglobulin E; IL — interleukin; TSLP — thymic stromal lymphopoietin; AE (HA) — adverse events; LTRA (ALTRP) — leukotriene receptor antagonist; MART — Maintenance and Reliever Therapy, single inhaler mode for maintenance therapy and symptom relief. <*> — currently, budesonide + formoterol is not registered for combination therapy in single inhaler mode for mild asthma and symptom relief in children aged 6–11 years.

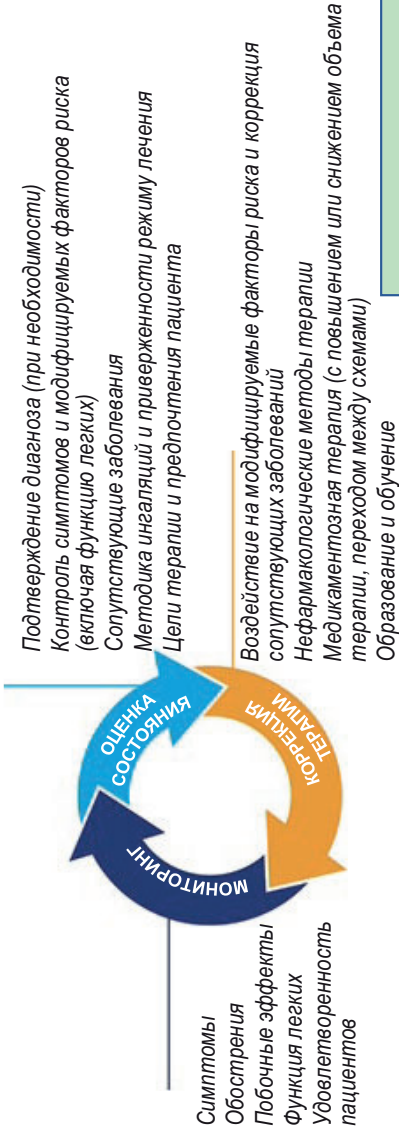


СТУПЕНЬ 1	СТУПЕНЬ 2	СТУПЕНЬ 3	СТУПЕНЬ 4	СТУПЕНЬ 5
Низкие дозы ИГК каждый раз при применении КДБА	Ежедневное применение низких доз ИГК	Низкие дозы ИГК + ДДБА, или средние дозы ИГК, или очень низкие дозы ИГК + формотерол* в режиме MART	Средние дозы ИГК + ДДБА, или низкие дозы ИГК + формотерол* в режиме MART Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту	Направить на оценку фенотипа Высокие дозы ИГК + ДДБА Добавить анти-IgE, или анти-IL4R, или анти-IL5
Ежедневно АЛТР или низкие дозы ИГК каждый раз при применении КДБА	Низкие дозы ИГК каждый раз при применении КДБА	Низкие дозы ИГК + АЛТР	Средние дозы ИГК + тiotропия бромид или Средние дозы ИГК + АЛТР	Рассмотреть возможность добавления низких доз СГК, учитывая HА
ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ: КДБА (или ИГК + формотерол* на ступенях 3 и 4)				

Дети 5 лет и младше

Персонализированная терапия БА: оценка состояния, коррекция терапии, мониторинг

Возможные варианты терапии астмы: корректируйте терапию в зависимости от индивидуальных потребностей ребенка



ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ (для снижения риска обострений и улучшения контроля симптомов)

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ (ограниченные показания или меньше доказательств эффективности или безопасности)

ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ

РАССМОТРЕТЬ ДАННУЮ СТУПЕНЬ У ДЕТЕЙ С

СТУПЕНЬ 1	СТУПЕНЬ 2	СТУПЕНЬ 3	СТУПЕНЬ 4
Низкие дозы ИГК каждый раз при применении КДБА	Ежедневное применение низких доз ИГК (см. таблицу подбора доз для детей дошкольного возраста)	Удвоить низкую дозу ИГК	Продолжить базисную терапию и направить на консультацию к специалисту
Рассмотреть короткие курсы ИГК при развитии вирусной инфекции	Ежедневно АЛТР Либо интермиттирующие короткие курсы ИГК при развитии респираторных инфекций	Низкие дозы ИГК + АЛТР Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту	АЛТР Или повысить частоту применения ИГК, или добавить ИГК в интермиттирующем режиме
ПРЕПАРАТ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ: КДБА по потребности			
<div><div><div>– нечастыми эпизодами свистящего дыхания, индуцированными вирусными инфекциями, если в промежутках между ними жалобы отсутствуют или носят единичный характер</div><div>– характером симптомов, соответствующих БА, и если отсутствует адекватный контроль БА либо имеется ≥ 3 обострений в год</div><div>– характером симптомов, не соответствующих БА, но если часто развиваются эпизоды свистящего дыхания, по поводу которых требуются КДБА, например, ≥ 3 раз в год. Попробовать 3-месячный курс. Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту;</div><div>– отсутствием симптомов БА и у которых отсутствует адекватный контроль БА на низких дозах ИГК</div></div><div><div>– отсутствием симптомов БА, но если часто развиваются эпизоды свистящего дыхания, по поводу которых требуются КДБА, например, ≥ 3 раз в год. Попробовать 3-месячный курс. Рассмотреть вопрос о направлении к специалисту;</div><div>– отсутствием симптомов БА и у которых отсутствует адекватный контроль БА на низких дозах ИГК</div></div><div><div>Перед переходом на следующую ступень исключить альтернативный диагноз, проверить метод ингаляции, оценить приверженность режиму терапии и экспозицию</div></div></div>			

Рис. 3. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы для детей до 5 лет
Fig. 3. Step-by-step therapy for spasmodic asthma in children under 5 years of age
Примечание. КДБА — короткодействующий β_2 -агонист; БА — бронхиальная астма; ИГК — ингаляционные глюкокортикостероиды; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов.
Note. SABA (КДБА) — short-acting beta2-agonists; SA (БА) — spasmodic asthma; ICS (ИГК) — inhaled glucocorticoids; LTRA (АЛТР) — leukotriene receptor antagonist.

Таблица 7. Стартовая терапия бронхиальной астмы (взрослые и дети старше 12 лет)
Table 7. Initial therapy of spasmodic asthma (adults and children over 12 years of age)

Клинические проявления БА	Предпочтительная стартовая терапия	Альтернативная стартовая терапия
Нечастые симптомы БА, например реже 2 раз в месяц, и отсутствие факторов риска обострений, включая отсутствие обострений в течение предыдущих 12 мес	Низкие дозы ИГК + формотерол по потребности	Низкие дозы ИГК каждый раз при применении КДБА (комбинированный препарат или использование двух ингаляторов поочередно)
Симптомы БА или потребность в лекарственном препарате для облегчения симптомов 2 раза в месяц или чаще	Низкие дозы ИГК + формотерол по потребности	Низкие дозы ИГК ежедневно + по потребности КДБА. Уточнить у пациента приверженность ежедневному применению ИГК
Симптомы БА несколько дней в неделю (например, 4–5 дней в неделю) или пробуждение из-за БА 1 раз в неделю или чаще, в особенности при наличии факторов риска	Базисная терапия низкими дозами ИГК + формотерол и ИГК + формотерол по потребности	Низкие дозы ИГК + ДДБА (базисная терапия) и по потребности КДБА или ИГК + КДБА или Средние дозы ИГК и по потребности КДБА или ИГК + КДБА
Дебют тяжелой неконтролируемой БА или наличие тяжелого обострения заболевания	Базисная терапия средними дозами ИГК + формотерол и ИГК + формотерол по потребности. При необходимости — короткий курс сГК	Средние или высокие дозы ИГК + ДДБА (базисная терапия) и по потребности КДБА или ИГК + КДБА или Средние или высокие дозы ИГК + ДДБА + ДДАХ (базисная терапия) и по потребности КДБА или ИГК + КДБА или Высокие дозы ИГК + по потребности КДБА

Примечание. БА — бронхиальная астма; ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; КДБА — короткодействующие β2-агонисты; ДДБА — длительнодействующие β2-агонисты; ДДАХ — длительнодействующие антихолинэргические препараты; сГК — системные глюкокортикоиды.

Note. SA (БА) — spasmodic asthma; IGC (ИГК) — inhaled glucocorticoids; SABA (КДБА) — short-acting beta2-agonists; LAAC (ДДАХ) — long-acting anticholinergic drugs; sGC (сГК) — systemic glucocorticoids.

Детям младше 5 лет рекомендуется в качестве стартовой терапии выбрать низкие дозы ИГК (Приложение 18) в сочетании с препаратами по требованию (КДБА) для облегчения симптомов БА [19]. Низкие дозы ИГК обеспечивают хороший клинический эффект у большинства детей, в то время как высокие связаны с повышенным риском развития местных и системных побочных эффектов.

Рекомендуется рассмотреть назначение комбинированного бронходилатирующего средства (селективного β2-адреномиметика и ИГК) будесонид + формотерол пациентам с легкой БА старше 12 лет в режиме применения по потребности для снятия симптомов и приступов удушья с целью реализации быстрого бронхолитического и противовоспалительного действия [19, 146–151]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).**

Данный режим терапии является предпочтительным для пациентов с легкой БА старше 12 лет (или старше 18 лет с учетом возрастных ограничений по определенной комбинации) на 1–2-й ступени терапии. Назначение низких доз ИГК в качестве противовоспалительной терапии вместе с препаратом, облегчающим симптомы (формотерол или КДБА), значительно снижает риск тяжелых обострений заболевания в сравнении с монотерапией КДБА по потребности [146, 150]. Помимо применения для снятия симптомов, возможно предупредительное применение перед физической нагрузкой или планируемым контактом с причинно-значимыми аллергенами.

При применении будесонида + формотерол в дозированном порошковом ингаляторе 160/4,5 мкг взрослым и подросткам от 12 лет по 1–2 ингаляции по потребности рекомендуется не превышать 6 ингаляций в сутки

(максимальная доза по потребности — 12 ингаляций в сутки). Следует обращать внимание, что не все ингаляторы, зарегистрированные на территории Российской Федерации и содержащие данную фиксированную комбинацию, имеют в инструкции указание на возможность применения в режиме по потребности для стартовой терапии БА.

Рекомендуется рассмотреть назначение селективного β2-адреномиметика (КДБА) совместно с низкими дозами ИГК последовательно из двух отдельных ингаляторов пациентам с легкой БА от 6 до 11 лет и в качестве альтернативной терапии пациентам старше 12 лет по потребности для снятия симптомов и приступов удушья с целью реализации быстрого бронхолитического и противовоспалительного действия [147, 148, 152]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

На 1–2-й ступени при легкой БА монотерапия КДБА в режиме по потребности более не рекомендуется [19, 153]. Чрезмерное использование КДБА является небезопасным: выдача ≥ 3 ингаляторов КДБА в год увеличивает риск обострений БА, применение ≥ 12 ингаляторов КДБА в год связано с повышенным риском смерти по причине БА [19, 147, 148, 153–157]. Для детей возможно использование ДАИ через спейсер или применение препаратов через небулайзер.

- I. В качестве селективного β2-адреномиметика возможно применять, например:
- сальбутамол в дозированном аэрозольном ингаляторе детям с 2 лет и взрослым 100–200 мкг по потребности (максимальная доза — 800 мкг/сут), в виде раствора для ингаляций с возраста 18 мес по 2,5–5 мг на ингаляцию (максимальная суточная доза — 20 мг);

Таблица 8. Стартовая терапия бронхиальной астмы (дети от 6 до 11 лет)**Table 8.** Initial therapy for spasmodic asthma (children aged 6 to 11)

Клинические проявления БА	Стартовая терапия
Нечастые симптомы БА (например, реже 2 раз в месяц) и отсутствие факторов риска обострений	Низкие дозы ИГК каждый раз при применении КДБА (использование двух ингаляторов поочередно) или Базисная терапия низкими дозами ИГК + КДБА по потребности
Симптомы БА или потребность в применении препарата для облегчения симптомов 2 раза в месяц или чаще, но не ежедневно	Базисная терапия низкими дозами ИГК + КДБА по потребности или Ежедневно АЛТР или низкие дозы ИГК каждый раз при применении КДБА (использование двух ингаляторов поочередно)
Симптомы БА несколько дней в неделю (например, 4–5 дней в неделю) или пробуждение из-за БА 1 раз в неделю или чаще, в особенности при наличии факторов риска	Низкие дозы ИГК + ДДБА + КДБА по потребности или Средние дозы ИГК + КДБА по потребности или базисная терапия очень низкими дозами ИГК + формотерол плюс ИГК + формотерол по потребности ¹ или базисная терапия низкими дозами ИГК + АЛТР и КДБА по потребности
Дебют тяжелой неконтролируемой БА или наличие тяжелого обострения заболевания	Базисная терапия средними дозами ИГК + ДДБА и КДБА по потребности или Базисная терапия низкими дозами ² ИГК + формотерол плюс ИГК + формотерол по потребности ¹ или Базисная терапия средними дозами ² ИГК + АЛТР и КДБА по потребности или Базисная терапия средними дозами ² ИГК + тиотропия бромид и КДБА по потребности Возможно рассмотреть короткий курс сГК

Примечание. БА — бронхиальная астма; ИГК — ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБА — короткодействующие β₂-агонисты; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ДДБА — длительнодействующие β₂-агонисты; сГК — системные глюкокортикостероиды. <¹> — в Российской Федерации режим единого ингалятора одобрен для детей с 12 лет; <²> — таблицы с низкими, средними и высокими дозами ИГК для детей, подростков и взрослых см. в Приложениях 16, 17.

Note. SA (БА) — spasmodic asthma; IGC (ИГК) — inhaled glucocorticoids; SABA (КДБА) — short-acting beta₂-agonists; LTRA (АЛТР) — leukotriene receptor antagonist; LABA (ДДБА) — long-acting beta₂-agonists; sGC (сГК) — systemic glucocorticoids. <¹> — In the Russian Federation, the single inhaler regimen is approved for children aged 12 and older; <²> — Tables with low, medium, and high doses of IGC for children, adolescents, and adults are available in Appendices 16 and 17.

- левосальбутамол в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 лет и взрослым 45–90 мкг по потребности (максимальная доза — 540 мкг/сут);
 - фенотерол в дозированном аэрозольном ингаляторе детям с 4 лет 100 мкг по 1 ингаляции (при отсутствии эффекта пациенту следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью), взрослым по 100–200 мкг по 1–2 ингаляции по потребности (максимальная доза по потребности — 8 ингаляций в сутки);
 - комбинированный препарат ипратропия бромид + фенотерол раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл с помощью небулайзера или в дозированном аэрозольном ингаляторе 20 мкг + 50 мкг со спейсером (пациентам старше 6 лет — согласно инструкции).
- II. В качестве ИГК возможно применять, например:
- беклометазон в дозированном аэрозольном ингаляторе детям 6–12 лет 100 мкг и детям старше 12 лет и взрослым 100–200 мкг после ингаляции КДБА;
 - будесонид в дозированном порошковом ингаляторе детям от 6 лет 100 мкг и взрослым 200 мкг, или в виде суспензии для ингаляций детям от 6 мес (дозировки согласно инструкции) и взрослым с помощью небулайзера, или раствора для ингаляций детям с 16 лет и взрослым с помощью небулайзера 250 мкг после ингаляции КДБА;
 - флутиказон в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 6 лет 50–125 мкг и взрослым — 125–250 мкг после ингаляции КДБА;
 - циклесонид в дозированном порошковом ингаляторе детям от 12 лет и взрослым 160 мкг после ингаляции КДБА.
- Рекомендуется рассмотреть возможность назначения ИГК в низкой дозе в ежедневном режиме с использованием селективного β₂-адреномиметика (КДБА) по потребности детям в возрасте от 6 до 11 лет с легкой БА (симптомы не чаще 2 раз в месяц) и наличием факторов риска обострения в качестве альтернативного подхода к лечению [19, 148, 157–161]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**
- Следует учитывать вероятность низкой приверженности лечению у детей с легкой БА при данном подходе (невыполнение рекомендаций о ежедневном применении ИГК и, как следствие, риск использования КДБА без одновременного применения с ИГК). Ниже приведены препараты, которые могут быть рекомендованы к назначению на 2-й ступени терапии, и их приблизительные дозы (подробнее о выборе доз ИГК см. Приложения 16, 17).
- Например:
- беклометазон в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 до 12 лет 100 мкг 1–2 раза в день;
 - будесонид в виде суспензии для ингаляций дозированной с помощью небулайзера детям от 6 мес (дозировки согласно инструкции) или раствора для ингаляций детям от 16 лет 250 мкг 1–2 раза в день;
 - будесонид в дозированном порошковом ингаляторе детям от 6 лет 100 мкг 1–2 раза в день;

- флутиказон в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 лет 50 мкг 1–2 раза в день.

Рекомендуется назначение селективного β_2 -адреномиметика (КДБА) или в сочетании с м-холиноблокатором детям младше 5 лет с установленным диагнозом БА легкой степени тяжести (симптомы не чаще 2 раз в месяц) по потребности в случае нечастых эпизодов свистящего дыхания, в том числе на фоне респираторных инфекций, если в промежутках между эпизодами жалобы отсутствуют или носят единичный характер [19, 38, 84, 85, 127].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

На 1-й ступени терапии следует придерживаться стратегии назначения КДБА с ИГК для исключения избыточного применения КДБА и неконтролируемого течения БА.

Потребность в КДБА для облегчения симптомов более 2 раз в неделю в течение месяца указывает на необходимость пересмотра лечения и перехода к назначению низких доз ИГК в качестве ежедневной противовоспалительной базисной терапии.

Для детей данной возрастной категории при выборе средства доставки следует руководствоваться доступностью, предпочтением родителей и возможностями пациента (в том числе для КДБА — спейсер либо небулайзер с маской или мундштуком).

Не рекомендовано детям младше 5 лет для купирования симптомов назначение адренергических средств системного действия вследствие их отложенного действия и высокой частоты побочных эффектов по сравнению с ингаляционными КДБА.

Например:

- сальбутамол в виде раствора для ингаляций с возраста 18 мес по 2,5–5 мг на ингаляцию (максимальная суточная доза 20 мг); в дозированном аэрозольном ингаляторе детям с 2 лет и взрослым в среднем 100 мкг по потребности (максимальная доза 800 мкг/сут);
- левосальбутамол в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 лет и взрослым 45–90 мкг по потребности (максимальная доза 540 мкг/сут);
- комбинированный препарат ипратропия бромид + фенотерол раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл с помощью небулайзера (детям от 6 лет — согласно инструкции).

Рекомендуется рассмотреть назначение комбинированного бронходилатирующего средства (селективного β_2 -адреномиметика и ИГК) будесонид + формотерол пациентам с легкой БА и наличием факторов риска обострения или среднетяжелой БА пациентам старше 12 лет либо беклометазон + формотерол пациентам старше 18 лет для регулярной терапии БА и применения по потребности для снятия симптомов и приступов удушья в режиме единого ингалятора [19, 64, 147, 152, 162–166]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

На 3-й ступени указанный режим терапии позволит избежать типичного для пациентов с легкой БА отказа от ИГК, сохранив минимальный объем противовоспалительной терапии в период появления симптомов. У взрослых и подростков комбинация ИГК + формотерол в качестве комбинированной терапии в режиме единого ингалятора — как поддерживающей, так и облегчающей симптомы — более эффективна для снижения частоты обострений по сравнению с теми же дозами ИГК + длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДБА) или более высокими дозами ИГК базисной терапии [166]. Наилучший эффект при переходе на комбинированную терапию наблюдается у пациентов с тяжелыми обострениями в анамнезе [165].

Будесонид + формотерол в дозированном порошковом ингаляторе рекомендуется назначать взрослым и подросткам от 12 лет 160/4,5 мкг по 1–2 ингаляции 2 раза в день на регулярной основе и по 1–2 ингаляции по потребности (желательно не превышать 6 ингаляций в сутки, максимальная доза по потребности — 12 ингаляций в сутки). Следует обращать внимание, что не все ингаляторы, зарегистрированные на территории Российской Федерации и содержащие данную фиксированную комбинацию, имеют в инструкции указание на возможность применения в режиме по потребности и, соответственно, в режиме единого ингалятора.

Беклометазон + формотерол в дозированном аэрозольном ингаляторе рекомендуется назначать взрослым (от 18 лет) 100/6 мкг по 1–2 ингаляции 2 раза в день на регулярной основе и по 1–2 ингаляции по потребности (максимальная доза по потребности — 6 ингаляций в сутки).

Рекомендуется рассмотреть возможность назначения ИГК в низкой дозе в ежедневном режиме или АЛТР с использованием селективного β_2 -адреномиметика (КДБА) по потребности для купирования приступов БА всем пациентам с легкой БА и наличием факторов риска обострения в качестве альтернативного подхода к лечению [158, 159, 161, 167–175]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Подробнее о выборе доз ИГК с учетом возраста см. Приложения 16–18.

Лечение низкими дозами ИГК является предпочтительным, особенно для детей младше 5 лет, и должно продолжаться не менее 3 мес [169, 174, 175]. Для детей данной возрастной категории при выборе средства доставки следует руководствоваться доступностью, предпочтением родителей и возможностями пациента (спейсер либо небулайзер с маской или мундштуком).

Альтернативным вариантом терапии является ежедневный прием АЛТР. За счет специфического связывания с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами АЛТР (монтелукаст) подавляют воспаление слизистой оболочки носа и бронхов, спровоцированное аллергеном и неспецифическими триггерами, обладают выраженным противовоспалительным и противоаллергическим действием, эффективны как в подавлении симптомов, так и с целью профилактики симптомов БА и аллергического ринита; АЛТР уступают по эффективности ИГК. Могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии БА. Однако при отсутствии эффекта, прежде чем перейти на 3-ю ступень лечения, рекомендуется рассмотреть назначение низких доз ИГК [176].

Монтелукаст рекомендуется назначать детям в возрасте от 2 до 6 лет по 4 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; детям в возрасте от 6 до 15 лет — по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; взрослым и детям старше 15 лет — по 10 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, для приема внутрь) 1 раз в сутки.

Рекомендуется рассмотреть назначение комбинированного бронходилатирующего средства (селективного β_2 -адреномиметика и ИГК) на регулярной основе пациентам старше 6 лет со среднетяжелой БА с использованием селективного β_2 -адреномиметика (КДБА) по потребности для купирования приступов БА (если им уже не назначен формотерол + ИГК в режиме единого ингалятора) или рассмотреть возможность удвоения доз ИГК на регулярной основе (в качестве альтернативного варианта) с использованием селективного β_2 -адреномиметика (КДБА) по потребности для купирования приступов

[140, 177–182]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

На 3-й ступени терапии БА у взрослых и детей с 6 лет возможно рассмотреть увеличение дозы ИГК до средней (альтернативный вариант терапии) [183], однако это менее эффективно, чем добавление ДДБА [180, 182]. Комбинация низких доз ИГК с АЛТР (R03DC: Блокаторы лейкотриеновых рецепторов) или добавление низких доз теофиллина (альтернативный вариант терапии) с длительным высвобождением являются менее эффективными [177, 184].

Подробнее о выборе средних доз ИГК с учетом возраста см. Приложения 16–18.

Важно предупредить пациента о том, что количество ингаляций КДБА по потребности не должно превышать 6 ингаляций в сутки.

Кроме ранее упомянутых комбинаций ИГК + ДДБА, которые могут быть рекомендованы в режиме единого ингалятора (будесонид + формотерол; беклометазон + формотерол), в данной группе можно рассмотреть назначение:

- будесонид + формотерол в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 6 лет и взрослым 80/4,5 мкг по 2 ингаляции 1–2 раза в день, подросткам с 12 лет и взрослым возможно 160/4,5 мкг по 2 ингаляции 1–2 раза в день на регулярной основе;
- салметерол + флутиказон в дозированном аэрозольном ингаляторе детям от 4 до 12 лет 25/50 мкг 2 раза в день, взрослым и подросткам от 12 лет 50/100 мкг или 50/250 мкг 2 раза в день на регулярной основе или в дозированном порошковом ингаляторе взрослым и подросткам от 12 лет 50/100 мкг или 50/250 мкг 2 раза в день на регулярной основе;
- вилантерол + флутиказона фураат в дозированном порошковом ингаляторе взрослым и подросткам от 12 лет 22/92 мкг 1 раз в день на регулярной основе.

Также возможные к назначению комбинации ИГК + ДДБА, такие как мометазон + формотерол и мометазон + индакатерол, в настоящее время временно недоступны на территории Российской Федерации.

Рекомендуется рассмотреть возможность удвоения доз ИГК на регулярной основе пациентам младше 5 лет со среднетяжелой БА с использованием селективного β_2 -адреномиметика (КДБА) по потребности [38, 85, 177, 185, 186]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Подробнее о выборе средних доз ИГК с учетом возраста см. Приложения 16–18.

Прежде чем приступать к более активному лечению — перейти на 3-ю ступень терапии, необходимо убедиться, что симптомы вызваны БА, а не сопутствующим или альтернативным заболеванием. В качестве альтернативного варианта терапии возможно рассмотреть добавление к низким дозам ИГК АЛТР.

Использование ИГК + ДДБА у детей младше 4 лет на 3-й ступени терапии не рекомендовано, так как их безопасность и эффективность мало изучены в этой возрастной группе, а данное назначение будет вне инструкции. В одном исследовании не было выявлено статистически значимых различий в эффективности ИГК + ДДБА и монотерапии ИГК у пациентов младше 4 лет [187].

Рекомендуется рассмотреть возможность назначения фиксированной тройной комбинации ИГК + ДДБА + ДДАХ (селективного β_2 -адреномиметика и ИГК) пациентам старше 18 лет с неконтролируемой БА, несмотря

на терапию средними и высокими дозами ИГК в комбинации с ДДБА, и наличием одного и более обострений за последний год (в качестве предпочтительной терапии) [188–197]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

У взрослых пациентов с недостаточным контролем над БА на фоне средних доз ИГК + ДДБА назначение фиксированной тройной комбинации ИГК + ДДБА + ДДАХ улучшает функцию легких и снижает частоту обострений [188–197]:

- вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат в дозированном порошковом ингаляторе взрослым 22/55/92 мкг или 22/55/184 мкг по 1 ингаляции 1 раз в день на регулярной основе;
- беклометазон + гликопиррония бромид + формотерол в дозированном аэрозольном ингаляторе взрослым 100/10/6 мкг по 2 ингаляции 2 р в день на регулярной основе;
- гликопиррония бромид + индакатерол + мометазон в капсулах с порошком и устройством для ингаляций взрослым 50/150/80 мкг или 50/150/160 мкг по 1 ингаляции 1 раз в день на регулярной основе.

Рекомендуется рассмотреть возможность добавления ДДАХ тиотропия бромида к средним или высоким дозам ИГК в комбинации с ДДБА (селективного β_2 -адреномиметика и ИГК) пациентам старше 6 лет с неконтролируемой БА, несмотря на терапию средними и высокими дозами ИГК в комбинации с ДДБА (в качестве предпочтительной терапии) [188, 198–202].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Несмотря на то, что тиотропия бромид доступен в виде разных ингаляционных устройств, данные по использованию препарата при БА получены только для жидкостного ингалятора и не могут быть экстраполированы на тиотропия бромид в виде ДПИ. Для лечения БА из ДДАХ-препаратов зарегистрирован только тиотропия бромид.

Тиотропия бромид раствор для ингаляций в комплекте с ингалятором рекомендовано назначать детям от 6 лет и взрослым 2,5 мкг по 2 ингаляции 1 раз в день.

Рекомендуется рассмотреть возможность назначения высоких доз ИГК в комбинации с ДДБА (селективного β_2 -адреномиметика и ИГК) на регулярной основе пациентам старше 12 лет при недостаточной эффективности средних доз ИГК в комбинации с ДДБА или добавление АЛТР в качестве альтернативной терапии [182, 203–207].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

Эффективность подобной тактики уступает добавлению к терапии ДДАХ. Также возможно повышение кратности приема средней/высокой дозы будесонида до 4 раз в сутки [208, 209], однако может отмечаться низкая приверженность лечению.

Рекомендуется у детей младше 5 лет при отсутствии контроля над БА на фоне удвоенной дозы ИГК провести контроль техники ингаляции, приверженности лечению, оценить вероятность воздействия факторов окружающей среды, исключить альтернативный диагноз [6, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Оптимальное лечение для детей данного возраста в настоящий момент отсутствует. Если диагноз БА подтвержден, то возможно применение следующих подходов: дальнейшее увеличение дозы ИГК в течение нескольких недель до установления контроля над БА с отслеживанием побочных эффектов; добавление АЛТР;

назначение ИГК + ДДБА (детям в возрасте ≥ 4 лет); периодическое добавление высоких доз ИГК к ежедневной дозе базисной терапии в начале ОРИ; добавление низкой дозы сГК в течение нескольких недель до установления контроля над симптомами БА с отслеживанием побочных эффектов.

Рекомендуется пациентам в возрасте 6 лет и старше с тяжелой БА рассмотреть возможность назначения ГИБП из фармакологической группы «R03DX Прочие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей» или «D11AH Препараты для лечения дерматита, кроме кортикостероидов» с учетом фенотипа БА в качестве дополнения к базисной терапии с целью достижения контроля над симптомами заболевания, снижения риска обострений и потребности в сГК [210–219]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Эффекты применяемых на сегодняшний день ГИБП в терапии тяжелой БА сводятся к достижению контроля над симптомами, снижению частоты обострений, госпитализаций, посещения отделений неотложной помощи и потребности в пероральных сГК (вплоть до полной отмены пероральных сГК у пациентов, принимавших их на постоянной основе). Ответ на терапию ГИБП зависит от фенотипа БА, поэтому выбор правильного биологического препарата имеет решающее значение для обеспечения успеха терапии. Критериями отбора для биологической терапии в случае Т2-астмы служат биологические (наличие атопии, эозинофилия крови и мокроты; уровень сывороточного IgE; высокие уровни FeNO) и клинические маркеры (частота обострений, хороший ответ на терапию сГК, наличие сопутствующих заболеваний, таких как рецидивирующий полипозный риносинусит, атопический дерматит) [204–222].

Решение вопроса о назначении и выборе ГИБП принимает врачебный консилиум специалистов, имеющих опыт в проведении терапии ГИБП при БА.

В настоящее время для лечения тяжелой неконтролируемой БА существуют несколько ГИБП.

Омализумаб разрешен к применению у детей от 6 лет и взрослых, расчет дозы (от 75 мг до 600 мг) и схемы применения (подкожно каждые 2 или 4 нед) осуществляется в зависимости от исходного уровня общего IgE и массы тела пациента согласно таблице в инструкции.

Дупилумаб разрешен к применению у детей от 6 лет и взрослых; для детей от 12 лет и взрослых начальная доза 400 мг подкожно (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 нед; для пациентов с ГК-зависимой БА либо сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата, начальная доза 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 нед. Для детей от 6 до 11 лет: с массой тела от 15 до < 30 кг начальная и последующие дозы 300 мг каждые 4 нед; с массой тела от 30 до < 60 кг начальная и последующие дозы 200 мг каждые 2 нед или 300 мг каждые 4 нед; с массой тела ≥ 60 кг начальная и последующие дозы 200 мг каждые 2 нед. Для детей от 6 до 11 лет с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом: с массой тела от 15 до < 30 кг начальная доза 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 4 нед; с массой тела от 30 до < 60 кг начальная доза 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 нед; с массой тела ≥ 60 кг начальная доза 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 нед.

Меполизумаб разрешен к применению у детей от 6 лет и взрослых, детям от 6 до 12 лет 40 мг подкожно

1 раз каждые 4 нед, 12 лет и старше — 100 мг 1 раз каждые 4 нед.

Реслизумаб разрешен к применению у взрослых (с 18 лет) из расчета 3 мг/кг массы тела внутривенно 1 раз каждые 4 нед.

Бенрализумаб разрешен к применению у взрослых (с 18 лет) 30 мг подкожно каждые 4 нед 3 раза, затем каждые 8 нед.

Тезепелумаб разрешен к применению у детей с 12 лет и взрослых 210 мг подкожно 1 раз каждые 4 нед.

Омализумаб (гуманизированное моноклональное антитело против IgE, разработанное на основе человеческого IgG1), связываясь с IgE антителами, блокирует их взаимодействие с высокоаффинными FcεR1-рецепторами, приводит к снижению концентрации IgE — пускового фактора каскада аллергических реакций. При применении у пациентов с атопической БА отмечается уменьшение количества FcεR1-рецепторов на поверхности базофилов, тучных клеток и дендритных клеток [210, 217, 220, 222, 223]. Хороший ответ на добавление омализумаба в базисную терапию можно ожидать у пациентов с клинически подтвержденной атопией и хорошим ответом на сГК, ограничением может быть либо низкий (менее 30 МЕ/мл), либо крайне высокий уровень общего IgE (более 1500 МЕ/мл) и большая масса тела, так как расчет дозы и режима терапии зависит от данных параметров.

Назначение ГИБП, являющихся блокаторами IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) или рецепторов к нему (анти-IL-5Rα — бенрализумаб), приводит к снижению уровня эозинофилов в периферической крови, слизистой оболочке дыхательных путей [37, 211, 212, 214, 218, 224].

Хороший ответ на добавление препаратов этой группы можно ожидать у пациентов с эозинофильной тяжелой БА с характерными маркерами эозинофильного воспаления, хорошим ответом на сГК.

Несмотря на схожий механизм действия препаратов этой группы ГИБП, имеются отличия в ограничениях по возрасту, исходному уровню эозинофилов периферической крови, способу введения и доказательной базе клинических исследований относительно возможности отмены пероральных сГК.

Меполизумаб — гуманизированное моноклональное антитело (IgG1κ), направленное против IL-5, предотвращая его взаимодействие с альфа-цепью рецептора к IL-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, снижает количество эозинофилов и их предшественников в костном мозге и в слизистой оболочке дыхательных путей. Нормализует уровень эозинофилов до физиологического у пациентов с тяжелой БА как аллергического, так и неаллергического генеза [84, 211, 212, 215, 224–226]. Показанием к применению меполизумаба является тяжелая эозинофильная БА у пациентов старше 6 лет, уровень эозинофилов в периферической крови на момент начала терапии ≥ 150 клеток/мкл или ≥ 300 клеток/мкл в течение предшествующих 12 мес.

Реслизумаб — гуманизированное моноклональное антитело (IgG4κ) к человеческому IL-5, нейтрализующее свободно циркулирующий цитокин и предотвращающее его связывание с эозинофилами. Показанием к применению реслизумаба является тяжелая эозинофильная БА у пациентов старше 18 лет, уровень эозинофилов в периферической крови на момент начала терапии ≥ 400 клеток/мкл. Также особенностью препарата является внутривенный способ введения и необходимость расчета дозы в зависимости от массы тела пациента [185, 186, 214, 217, 218, 220, 224, 227–229].

Бенрализумаб — афукозилированное гуманизированное моноклональное антитело (IgG1k), которое связывается с альфа-субъединицей рецептора к человеческому IL-5 (IL-5Pa), расположенного на поверхности эозинофилов и базофилов, с высоким сродством и специфичностью. Отсутствие остатков фукозы в Fc-домене бенрализумаба облегчает процесс связывания с FcγR1IIa, низкой или средней аффинности рецепторами IIIa к Fcγ, на поверхности иммунных клеток, таких как натуральные киллеры, макрофаги и нейтрофилы. За счет высокой аффинности к FcγR1IIa и, как следствие, привлечения эффекторных клеток иммунитета к месту образования комплекса с IL-5Pa бенрализумаб запускает апоптоз эозинофилов и базофилов посредством антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности [230, 231]. Таким образом, бенрализумаб может приводить к полному истощению пула эозинофилов эпителия дыхательных путей без их дегрануляции. Бенрализумаб рекомендован взрослым пациентам (старше 18 лет) с тяжелой БА с эозинофильным фенотипом, уровнем эозинофилов в периферической крови ≥ 300 клеток/мкл, а также пациентам с гормонозависимой БА [218, 219, 230, 231].

Дупилумаб — человеческое моноклональное антитело (IgG4) к альфа-субъединице рецептора к IL-4 (IL-4Pα), идентичной альфа-субъединице рецептора к IL-13 (IL-13Pα). Селективное связывание дупилумабом IL-4Pα/IL-13Pα предотвращает дальнейшее проведение сигналов с этих молекул, которые опосредуют процессы T2-воспаления [22]. Дупилумаб показан пациентам с тяжелой БА, в основе патогенеза которой лежит T2-воспаление, в том числе с гормонозависимой БА. Помимо показания для лечения тяжелой БА, дупилумаб одобрен для терапии пациентов с тяжелым атопическим дерматитом (у детей с 6 мес), хроническим полипозным риносинуситом, эозинофильным эзофагитом, что позволяет также достигать контроля (при наличии) сопутствующих заболеваний с T2-воспалением у пациентов с тяжелой БА [213, 215, 218, 232, 233]. Ограничением может быть высокий исходный уровень эозинофилии периферической крови (более 1500 кл/мкл).

Тезелелумаб — человеческое моноклональное антитело (IgG2λ) к TSLP — цитокину эпителиального происхождения, играющему ключевую роль в инициировании и сохранении воспаления дыхательных путей, индуцировании бронхиальной гиперреактивности, оказывающему косвенное влияние на структурные клетки дыхательных путей (например, фибробласты и клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей). Блокирование TSLP тезелелумабом снижает уровень широкого спектра биомаркеров и цитокинов, связанных с развитием воспаления (в том числе эозинофилов в крови, IgE, FeNO, IL-5 и IL-13) [216, 219, 220, 234]. Препарат может быть рекомендован вне зависимости от исходного уровня эозинофилов в крови, других биомаркеров воспаления, а также наличия или отсутствия атопии.

Первичную оценку эффективности ГИБП осуществляют спустя 16 нед от начала терапии, при наличии эффекта (улучшении контроля БА) продолжают терапию выбранным ГИБП не менее 12 мес с последующей оценкой исходов. На сегодняшний день не существует доказательной базы по продолжительности терапии ГИБП. Длительность курса определяет специалист на основании достигнутого уровня контроля над БА и сопутствующими аллергическими заболеваниями с учетом снижения объема базисной терапии ИГК. В ограниченных исследованиях было показано, что пациенты,

продолжавшие биологическую терапию, имели лучшие клинические результаты, чем те, кто перешел на другую терапию или прекратил ее, что свидетельствует о важности правильного выбора исходного биологического препарата и продолжения терапии [218, 221, 235, 236].

Рекомендуется пациентам с тяжелой БА, не контролируемой объемом терапии, соответствующим 5-й ступени, рассмотреть вопрос о назначении сГК в качестве дополнения к базисной терапии с целью достижения контроля над симптомами заболевания, снижения риска обострений и улучшения функции легких [18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Назначение сГК следует рассматривать как терапию «отчаяния» — исключительную стратегию в случае отсутствия контроля над симптомами и/или частых обострений, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность на 5-й ступени лечения. Должны быть исключены факторы, способствующие персистированию симптомов и возникновению обострений, если другие методы терапии, включая биологическую, не показали свою эффективность у конкретного пациента. Рекомендуемая доза сГК — $\leq 7,5$ мг/сут в преднизолоновом эквиваленте.

Преднизолон — доза и продолжительность лечения устанавливаются врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

Метилпреднизолон — доза и продолжительность лечения устанавливаются врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

Дексаметазон — доза и продолжительность лечения устанавливаются врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

Рекомендуется взрослым пациентам с сохраняющимися симптомами БА на фоне терапии высокими дозами ИГК + ДДБА и ГИБП из фармакологической группы «R03DX Прочие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей» или «D11AH Препараты для лечения дерматита, кроме глюкокортикоидов» (или сГК) рассмотреть вопрос о назначении азитромицина в качестве противовоспалительной терапии с целью достижения контроля над симптомами [18, 237–241]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Макролиды являются антибактериальными препаратами с доказанной противовоспалительной активностью [238]. Проведенные S.A. Hiles и соавт. [239] систематический обзор и метаанализ подтверждают, что добавление азитромицина к базисной терапии плохо контролируемой БА снижает количество обострений как при эозинофильном, так и при неэозинофильном фенотипе, а также потребность в сГК [237]. Однако данные о влиянии азитромицина на качество жизни пациентов с БА противоречивы [237, 240], а воздействия на функцию легких (ОФВ₁) практически не отмечено [242].

Азитромицин назначают трижды в неделю по 500 мг на срок не менее 6 мес. Перед назначением препарата необходимы проведение микробиологического исследования мокроты на наличие атипичных микобактерий (микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы; микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на грибы (дрожжевые и мицелиальные); молекулярно-биологическое исследование мокроты, бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов для дифференциации видов *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*,

M. bovis, *M. bovis* BCG)) и регистрация электрокардиограммы для исключения удлинённого интервала QT.

Лечение обострений бронхиальной астмы

Препаратами первой линии при обострении БА являются КДБА и ДДАХ ингаляционно, ИГК (предпочтительно через небулайзер), сГК и оксигенотерапия.

Рекомендуется назначение повторных ингаляций селективного β_2 -адреномиметика (КДБА) или в сочетании с м-холиноблокатором всем пациентам при обострении БА [243–245]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Доза КДБА будет зависеть от степени тяжести обострения и скорости ответа на терапию. Легкие обострения купируются 2–4 дозами КДБА с помощью ДАИ каждые 3–4 ч; обострения средней тяжести требуют назначения 6–10 доз КДБА каждые 1–2 ч [243–245]. Дозы препаратов подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента.

Использование комбинации β_2 -агониста и ипратропия бромидом сопровождается снижением частоты госпитализаций и более выраженным улучшением ПСВ и ОФВ₁. У детей, как и у взрослых, при обострении предпочтительным устройством доставки являются ДАИ + спейсер или ИГК-небулайзер.

Сальбутамол в дозированном аэрозольном ингаляторе рекомендуется назначать детям с 2 лет и взрослым 100–200 мкг, раствор для ингаляций с помощью небулайзера — детям от 18 мес и старше 2,5 мг (возможно проведение повторных ингаляций с интервалом не менее 30 мин до 4 раза в сутки).

Левосальбутамол в дозированном аэрозольном ингаляторе рекомендуется назначать детям от 4 лет и взрослым 45–90 мкг по потребности (максимальная доза 540 мкг/сут).

Фенотерол в дозированном аэрозольном ингаляторе рекомендуется назначать детям с 4 лет 100 мкг по 1 ингаляции (при неэффективности пациенту следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью); взрослым по 100–200 мкг по 1–2 ингаляции по потребности (максимальная доза по потребности — 8 ингаляций в сутки).

Ипратропия бромид + фенотерол раствор для ингаляций 0,25 мг + 0,5 мг/мл рекомендуется назначать с помощью небулайзера детям при легком и среднетяжелом обострении младше 6 лет с массой тела менее 22 кг из расчета 2 капли (0,1 мл) на килограмм массы тела, но не более 10 капель (при тяжелом обострении доза может быть увеличена до 20 капель), разводить в 3–4 мл 0,9% раствора натрия хлорида, детям от 6 до 12 лет — от 10 капель (0,5 мл) до максимальной суточной дозы 40 капель (2 мл), подросткам от 12 лет и взрослым разовая доза при легком и среднетяжелом обострении назначается врачом индивидуально, согласно инструкции обычно составляет 20 капель, при тяжелом обострении доза может быть увеличена (согласно инструкции, у взрослых максимальная суточная доза — 80 капель). Может применяться также в виде дозированного аэрозольного ингалятора у детей от 6 лет и взрослых (согласно инструкции).

Рекомендуется назначение повторных ингаляций будесонида (после ингаляции КДБА или комбинации КДБА + ипратропия бромид) всем пациентам при обострении БА [30, 246–259]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).**

Проведенные исследования показали, что терапия ингаляционным будесонидом в высоких дозах (для взрослых — в средней дозе 4 мг/с, для детей — 1–2 мг/с) приводила к выраженному улучшению параметров ФВД

и клинических показателей у пациентов с обострениями БА в отделениях неотложной помощи или специализированном отделении в течение 3–7 дней терапии и не сопровождалась значимыми побочными эффектами [30, 246–259]. Раннее (с начала обострения) назначение будесонида в высоких дозах при амбулаторном лечении обострения БА ассоциировано со снижением потребности в пероральной терапии сГК и госпитализации [260]. В нескольких исследованиях сравнивали будесонид, назначаемый через небулайзер в высоких дозах, с пероральными сГК, преднизолоном у взрослых [256, 257] и детей [30, 255, 261–263] со среднетяжелым обострением БА, проходящих лечение в отделении неотложной помощи или госпитализированных, которые показали сопоставимый результат в улучшении ОФВ₁, при этом будесонид быстрее улучшал аускультативную картину по сравнению с сГК. В нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях сравнили ингаляционный будесонид в ДПИ с преднизолоном у пациентов, выписанных из больницы после острого приступа БА [264–266], в двух из которых была подтверждена сопоставимая эффективность двух вариантов лечения, в другом — будесонид ДПИ в дозе 600 мкг четыре раза в день в течение 7–10 дней был столь же эффективен, как и преднизолон в дозе 40 мг в день, с точки зрения частоты рецидивов, качества жизни, симптомов и параметров спирометрии. Все педиатрические исследования на сегодняшний день показывают сопоставимую эффективность ингаляционного будесонида и пероральных сГК в контроле острых обострений БА. Особенностью результатов исследований у детей был очевидный потенциал снижения потребления ресурсов здравоохранения, о чем свидетельствуют сокращения времени госпитализации или ускоренная выписка из больницы у пациентов, получавших ингаляционный будесонид.

Будесонид суспензию для ингаляций рекомендуется назначать с помощью небулайзера детям от 6 мес 250–500 мкг 1–2 раза в день (при тяжелом обострении доза может быть увеличена до 2 мг/сут), взрослым в зависимости от степени тяжести обострения 1–2 мг 1–2 раза в день (при тяжелом обострении у взрослых доза может быть увеличена согласно инструкции по медицинскому применению).

Рекомендуется взрослым, подросткам и детям от 6 до 11 лет с обострением БА, получающим базисную терапию препаратами, содержащими ИГК, увеличить их дозу в 2 раза на 2–4 нед, а пациентам, ранее не получавшим ИГК, следует начать базисную терапию ИГК в дозе, в 2 раза превышающей низкую дозу, с целью уменьшения воспаления, ускорения купирования обострения [6, 19].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Пациентам с улучшением клинической ситуации при лечении обострения в течение 3–4 ч и при дальнейшем лечении в амбулаторных условиях следует провести повторный осмотр в среднем через 2–7 сут взрослым и через 1–2 дня детям с целью оценки эффективности терапии обострения БА. Под улучшением понимают уменьшение выраженности симптомов обострения БА, отсутствие потребности в КДБА, повышение ПСВ до > 60–80% от должного или лучшего индивидуального показателя, сатурация > 94% при дыхании атмосферным воздухом. Перед тем как отпустить пациента домой под наблюдение, необходимо проверить технику ингаляции и выдать рекомендации по терапии обострения БА. К поддерживающей терапии ИГК прежнего уровня можно вернуться спустя 2–4 нед от начала обострения.

Однако если обострение развилось на фоне недостаточного контроля БА у пациента с правильной техникой ингаляции и хорошей приверженностью лечению, необходимо рассмотреть переход на более высокую ступень лечения БА.

Рекомендуется пациентам со среднетяжелым и тяжелым обострением БА рассмотреть вопрос о назначении сГК с целью купирования обострения и улучшения функции легких [258, 259, 267–274]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).**

Назначение сГК особенно показано при наличии признаков ДН; если начальная терапия ингаляционными селективными β_2 -адреномиметиками не обеспечила длительного улучшения; обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные сГК на регулярной основе; предшествующие обострения требовали назначения сГК.

Пероральные сГК обычно не уступают по эффективности внутривенным сГК и являются предпочтительными средствами, особенно в педиатрической практике и при нетяжелых обострениях у взрослых. Рекомендуемая доза преднизолона для взрослых и подростков составляет 20–30 мг/кг/сут, для детей 6–11 лет — 1–2 мг/кг/сут (до 40 мг/сут максимум). Продолжительность курса лечения, как правило, составляет у взрослых 5–7 дней, у детей — 3–5 дней.

У пациентов с тяжелым обострением БА, не способных принимать препараты *per os* вследствие выраженной одышки или проведения респираторной поддержки, рекомендуется парентеральное введение сГК [19].

Отмену назначенных сГК рекомендуется проводить только на фоне назначения ИГК [20, 21].

Рекомендуется пациентам с тяжелым обострением БА (в том числе с астматическим статусом), находящимся на лечении в специализированном отделении, блоке или отделении интенсивной терапии (реанимации), при неэффективности (отсутствии эффекта от) повторных ингаляций селективного β_2 -адреномиметика и/или ДДАХ ингаляционно через небулайзер, ИГК через небулайзер, сГК и оксигенотерапии, а также при отсутствии противопоказаний к применению (нарушение сердечного ритма, эпилепсия, острая сердечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в обострении, геморрагический инсульт, гиперчувствительность к ксантинам и этилендиамину и др., согласно инструкции) рассмотреть возможность назначения аминофиллина с целью достижения быстрого бронхолитического эффекта [275–285]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Согласно международным рекомендациям, при неэффективности препаратов первой линии при обострении БА (КДБА или комбинация КДБА и ДДАХ, сГК) рекомендуется применение раствора сульфата магния через небулайзер и/или внутривенно, однако, согласно инструкции, данный препарат не имеет такого показания к применению.

В то же время аминофиллин имеет показания к применению при тяжелом обострении БА, в том числе при астматическом статусе, имеет продолжительный успешный опыт применения (более 50 лет) и вошел в международные и отечественные рекомендации по лечению БА при оказании неотложной и стационарной помощи до 2020 г.: «Внутривенное введение аминофиллина рекомендуется взрослым и детям старше 2 лет с тяжелой или угрожающей жизни БА, не отвечающим на максимальные дозы ингаляционных бронхолитиков и стероидов» [286].

Теофиллины в низких дозах, помимо бронхолитического действия, также обладают противовоспалительными свойствами, среди которых наиболее важным является их способность восстанавливать гистондеацетилазу 2 (HDAC2), активность которой приводит к улучшению чувствительности к ГК [287–289].

Ограничение применения аминофиллина имело место в связи с потенциально серьезными побочными эффектами при быстром (струйном) внутривенном введении и введении в высоких дозах (более 20 мг/мл) в виде тошноты, рвоты и нарушения сердечного ритма.

Согласно кокрейновскому обзору, добавление аминофиллина к ингаляционным селективным β_2 -адреномиметикам и ГК не оказало дополнительного позитивного эффекта в отношении сокращения сроков госпитализации [290]. В этом же обзоре были обнаружены доказательства того, что у детей, получавших аминофиллин, наблюдалось большее улучшение функции легких, чем у детей, получавших плацебо, когда обе группы получали ингаляционные бронхолитики (селективные β_2 -адреномиметики) и ГК, и они не полностью реагировали на эти начальные методы лечения. Однако использование аминофиллина также приводило к увеличению риска рвоты. При этом стоит учитывать, что повторное многократное применение КДБА может приводить к десенситизации β_2 -адренорецепторов и к развитию определенных побочных эффектов.

В другом исследовании было отмечено, что применение аминофиллина у детей может быть целесообразным, если наблюдаются тяжелые острые обострения БА, когда ответ на максимальную терапию (ингаляционные бронходилататоры и сГК) плохой [66, 291–298].

Таким образом, имеется недостаточное количество исследований, разнородных по возрасту, степени тяжести обострения и наличию сопутствующих заболеваний пациентов; требуется проведение дальнейших исследований в этой области. Но с учетом вышесказанного в случае фатальной БА и неэффективности повторных доз КДБА и сГК применение аминофиллина в низких дозах способно оказать дополнительную пользу за счет быстрого бронхорасширяющего эффекта и снизить риски летальных исходов. Применение аминофиллина в данной ситуации не противоречит инструкции к препарату.

Аминофиллин раствор для инъекций — разовая доза для детей 2–3 мг/кг массы тела (но не более 240 мг), для взрослых — 5–10 мл раствора 24 мг/мл 1–2 раза в сутки внутривенно медленно (капельно).

Рекомендуется пациентам с обострением БА на фоне бактериальной инфекции (бронхит, пневмония, бактериальный риносинусит) рассмотреть вопрос о назначении противомикробных препаратов системного действия [52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Не рекомендуется рутинное применение антибактериальных препаратов системного действия при обострении БА, за исключением наличия четких указаний на бактериальную инфекцию (например, пневмонию) [52].

Респираторная терапия бронхиальной астмы

Рекомендуется пациентам в обострении БА с признаками ДН проведение респираторной терапии для поддержания дыхательной функции, лечения гипоксии и профилактики осложнений [131, 293–302]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Могут применяться различные виды респираторной терапии:

- оксигенотерапия (кислородная терапия);
- гелиокс-терапия (терапия гелий-кислородной смесью);
- высокопоточная назальная оксигенотерапия;
- неинвазивная ИВЛ (НИВЛ);
- инвазивная ИВЛ.

Выбор методики и оборудования зависит от возраста, состояния пациента и тяжести ДН.

Рекомендуется пациентам с обострением БА проведение оксигенотерапии в случае снижения насыщения крови кислородом для поддержания уровня сатурации 93–95% у взрослых и подростков и 94–98% у детей 0–11 лет [114, 129, 293–295, 297, 299, 300]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Предпочтительно титровать подачу кислорода под контролем показателей пульсоксиметрии. У госпитализированных пациентов с обострением БА контролируемая или титрованная оксигенотерапия ассоциируется с более низкой смертностью, чем при использовании 100% O₂ [114, 129, 293–295, 297, 299, 300]. При отсутствии пульсоксиметра не рекомендуется отказываться от использования кислородной смеси. Однако в данном случае состояние пациента требует тщательного контроля на предмет ухудшения состояния, сонливости или утомляемости вследствие развития гиперкапнии и ДН [114, 293, 294, 302].

У взрослых уровень насыщения кислородом крови не должен превышать 96% при дополнительном назначении кислородотерапии [301]. Увеличение SpO₂ выше целевых значений сопровождается риском гипероксии, которая отрицательно влияет на исходы заболевания и приводит к перерасходу кислорода.

Невозможность достичь PaO₂ выше 60 мм рт. ст. при использовании таких доз кислорода может свидетельствовать о наличии истинного шунта и, следовательно, предполагает другие причины гипоксемии (чаще всего ателектаз доли или всего легкого вследствие полной закупорки бронхов густой вязкой мокротой, возможно также наличие пневмоторакса, пневмонии, легочной эмболии).

Рекомендуется проведение НИВЛ пациентам любого возраста с обострением БА при наличии тяжелой одышки, гиперкапнии, клинических признаков повышенной работы дыхательной мускулатуры, но без признаков утомления мышц и без нарушения уровня сознания (оглушение или кома) с целью купирования симптомов [129, 295–297, 301]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Возможность успешного применения НИВЛ у пациентов с обострением БА была продемонстрирована в нескольких проспективных исследованиях [295, 296]. В большинстве случаев пациенты, получавшие НИВЛ, не требовали немедленного проведения интубации трахеи и ИВЛ и характеризовались меньшей тяжестью ОДН по сравнению с пациентами, которым проводилась традиционная ИВЛ.

Рекомендуется рассмотреть проведение ИВЛ пациентам любого возраста с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными [129, 297, 299–301]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Интубация и ИВЛ могут спасти жизнь, но их использование у педиатрических пациентов с БА сопряжено

со значительными побочными эффектами. До 45% пациентов, интубированных из-за БА, имеют осложнения, включая пневмонию, пневмоторакс, пневмомедиастинум и сердечно-сосудистый коллапс [303, 304]. Этот риск подчеркивает важность адекватного, быстрого и агрессивного начального лечения острых обострений. Интубацию и ИВЛ следует начинать только при отсутствии эффекта от оптимизированной первичной помощи, только самым опытным специалистам и предпочтительно совместно со специалистом отделения интенсивной терапии. В таких ситуациях кетамин обычно считается препаратом выбора для индукции и постоянной седации [129, 300]. Проводится обычно в стационарных условиях.

Элиминационные мероприятия

Элиминация, или удаление причинно-значимых аллергенов, относится к этиопатогенетическим методам лечения аллергии и подходит для БА аллергического фенотипа. В большинстве случаев полностью исключить контакт с аллергеном невозможно.

Рекомендуется всем пациентам с аллергической (атопической) БА проведение элиминационных мероприятий в отношении причинно-значимых аллергенов с целью уменьшения выраженности симптомов БА и снижения фармакологической нагрузки [52, 305–309]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Даже частичное выполнение мер, элиминирующих аллерген, облегчает течение заболевания, снижает необходимость использования лекарств, в том числе и сильнодействующих. Особое внимание рекомендуют уделять этим мероприятиям, когда существуют серьезные ограничения для приема многих фармакологических препаратов (беременность, ранний возраст, наличие сопутствующей патологии) и при наличии сенсibilизации к эпидермальным аллергенам [52, 306–309].

Аллерген-специфическая иммунотерапия

АСИТ — один из основных методов патогенетического лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, заключающийся в длительном регулярном применении повторных высоких доз лечебного аллергена способом, отличающимся от его естественной экспозиции, с целью индукции иммунной толерантности. Клинический результат АСИТ выражается в снижении чувствительности организма к причинно-значимому аллергену, уменьшении интенсивности симптомов, снижении потребности в применении лекарственных средств, предотвращении развития БА у пациентов с аллергическим ринитом и расширении спектра сенсibilизации [310, 311].

Рекомендуется проведение АСИТ (сублингвальной или подкожной) пациентам с контролируемой атопической БА при наличии доказанной клинически значимой сенсibilизации при отсутствии противопоказаний с целью уменьшения выраженности проявлений БА, снижения потребности в лекарственных препаратах, восстановления измененных параметров функции легких, уменьшения бронхиальной гиперреактивности и повышения качества жизни [310–317]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Для достижения контроля над симптомами БА возможно использование любых противоастматических препаратов, назначаемых в качестве базисной терапии (АЛТР, ИГК в качестве монотерапии либо в комбинации с ДДБА и/или ДДАХ, моноклональными антителами), за исключением сГК.

Рекомендуется проведение АСИТ сублингвальными аллергенами бытовыми (аллергенами клещей домашней пыли) (СЛИТ КДП) детям от 5 лет и взрослым с частично контролируемой атопической БА при наличии доказанной клинически значимой сенсибилизации к аллергенам клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и/или *Dermatophagoides farinae* с целью достижения контроля над симптомами БА [19, 306, 315–320]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Пациентам с частично контролируемой БА на фоне адекватной противоастматической фармакотерапии может быть назначена АСИТ сублингвальными аллергенами клещей домашней пыли при показателях ОФВ₁ более 70% от должных величин и отсутствии тяжелых обострений БА за последние 12 мес.

Хирургическое лечение

В подавляющем большинстве случаев проведение хирургического лечения БА не показано.

Взрослым пациентам с тяжелым течением БА и неэффективностью медикаментозной терапии, включая терапию 5-й ступени, возможно рассмотреть проведение бронхиальной термопластики (БТ) при доступности ее проведения [321–326]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

БТ была одобрена в 2010 г. для клинического использования в США, с 2018 г. доступна на территории Российской Федерации. БТ — метод эндоскопического лечения тяжелой БА, направленный на коррекцию ремоделирования бронхиальной стенки. Точкой приложения является гипертрофированный гладкомышечный слой бронхиальной стенки, на который воздействуют контролируемым радиочастотным тепловым излучением: поочередно в основные бронхи под контролем бронхоскопа (жесткого) вводится радиоволновой излучатель, который разрушает часть мышечных волокон бронха. В последующем уменьшается как общий объем мышечной массы, так и способность гладкомышечных клеток к сокращению, а соответственно, снижается бронхоконстрикция. Бронхообструкция не может быть такой выраженной, как ранее, в результате приступы становятся более редкими и менее интенсивными. Процедура БТ обычно проводится в три сеанса суммарной длительностью около часа. При этом сохраняется спазмолитический ответ оставшейся гладкой мускулатуры бронхов на применяемые бронходилататоры [321–326].

Использование БТ не означает, что пациент может отказаться от лекарственной терапии. Показано, что пациенты, получавшие БТ, демонстрируют клинически значимый ответ и статистически значимое улучшение контроля БА. Проведение БТ приводило к сокращению числа серьезных обострений на 45%, кроме того, после БТ использование сГК снизилось на 46% [323].

Методы нетрадиционной и альтернативной медицины

В связи с отсутствием доказательств положительного клинического влияния на течение БА и улучшение функции легких у пациентов с БА не рекомендуется применение таких методов, как иглоукалывание, китайская медицина, гомеопатия, фитотерапия, гипноз, техники релаксации, применение ионизаторов воздуха, физиотерапия [19, 327].

Рекомендуется пациентам с БА дыхательная гимнастика (например, дыхание по методу Бутейко) как вспо-

могательное средство снижения уровня восприятия симптомов, преимущественно у пациентов с сочетанием БА и гипервентиляционного синдрома [328–335]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).**

В двух исследованиях [330, 331] показана возможность некоторого уменьшения симптомов и потребности в КДБА при выполнении дыхательной гимнастики по Бутейко, но без влияния на функцию легких и воспаление. Обучение дыхательной гимнастике следует проводить под контролем специалиста.

Особенности лечения бронхиальной астмы у беременных и в период грудного вскармливания

Физиологические изменения, происходящие при беременности, могут вызвать как ухудшение, так и улучшение течения БА. Беременность может влиять на течение БА, а сама БА может влиять на беременность.

В период беременности под влиянием гормональных и механических факторов дыхательная система претерпевает существенные изменения: происходит перестройка механики дыхания, изменяются вентиляционно-перфузионные отношения [336]. В I триместре беременности возможно развитие гипервентиляции вследствие гиперпрогестеронемии, изменения газового состава крови — повышения содержания РаСО₂.

Появление одышки на поздних сроках беременности во многом обусловлено развитием механического фактора, который является следствием увеличения объема матки. В результате данных изменений усугубляются нарушения ФВД, снижаются ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁. По мере увеличения срока гестации повышается сопротивление сосудов малого круга кровообращения, что также способствует развитию одышки. В связи с этим одышка вызывает определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики между физиологическими изменениями ФВД на фоне беременности и проявлениями бронхообструкции [336]. Нередко у беременных без соматической патологии развивается отек слизистых оболочек носоглотки, трахеи и крупных бронхов. Данные проявления у беременных с БА также могут усугублять симптоматику заболевания.

Ухудшению течения БА способствует низкая комплаентность: многие пациентки пытаются отказаться от приема ИГК из-за боязни их возможного побочного действия. В таких случаях врач следует объяснить женщине необходимость проведения базисной противовоспалительной терапии в связи с отрицательным влиянием неконтролируемой БА на внутриутробного ребенка. Симптомы БА могут впервые появиться во время беременности вследствие измененной реактивности организма и повышенной чувствительности к эндогенному простагландину F_{2α} (PGF_{2α}) [337].

Женщины, страдающие неконтролируемой или частично контролируемой БА, имеют большую вероятность рождения детей с низкой массой тела, неврологическими расстройствами, асфиксией, врожденными пороками развития. Наибольшая доля рождения детей с малой массой тела наблюдается у женщин, страдающих стероидозависимой БА [338, 339].

Беременные с БА подвержены высокому риску развития токсикоза раннего срока (37%), гестоза (43%), угрозе прерывания беременности (26%), плацентарной недостаточности (29%), преждевременных родов (19%) [340].

Акушерские осложнения, как правило, встречаются при тяжелом неконтролируемом течении заболевания. Основным фактором, который может оказывать влияние на снижение вероятности развития осложнений беременности, является достижение медикаментозного контроля БА [338, 341].

По этическим соображениям у беременных не проводилось контролируемых исследований для препаратов, используемых при БА. Соответственно, для этих препаратов не существует данных, продемонстрировавших отсутствие риска для пренатального ребенка в любом триместре беременности. Некоторые медикаменты, используемые для лечения БА, относятся к группе В (отсутствие риска в исследованиях у беременных животных, наличие данных систематических обзоров исследований «случай – контроль» об использовании у беременных женщин), которые не имеют доказательств риска для человека: будесонид.

Большинство препаратов, применяемых при БА, относится к группе С (существует шанс вреда для внутриутробного ребенка, но потенциальная польза может перевесить потенциальный риск): сальметерол (в комбинации с флутиказоном), формотерол, дексаметазон, преднизолон.

В период беременности предпочтение следует отдавать ингаляционным средствам, избегая без особой необходимости назначения сГК.

Во время родов приступ удушья развивается редко. В отсутствие обострения БА кесарево сечение проводится по обычным акушерским показаниям [342]. Если беременной женщине с БА показана анестезия, то региональная блокада более предпочтительна, чем общий наркоз.

Женщинам, кормящим грудью, рекомендуется использовать базисную противоастматическую терапию как обычно [338, 341]. При назначении терапии в период грудного вскармливания следует по возможности ограничиться лекарственными средствами для ингаляционного применения с минимальной системной биодоступностью. Все препараты для системного применения, используемые для лечения БА, проникают в грудное молоко, соответственно, при необходимости их назначения следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Рекомендуется тщательное наблюдение беременных женщин с БА для сохранения хорошего контроля [341, 342]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Контроль БА важен во время беременности как для матери, так и для пренатального ребенка, уменьшая риск возможных осложнений.

Рекомендуется отказ от курения беременным женщинам с БА [341]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Важно, чтобы женщины, которые курят, знали, что это опасно как для самой женщины, так и для ее будущего ребенка.

Рекомендуется продолжать базисную терапию, на которой ранее был достигнут контроль, беременным женщинам с БА для дальнейшего сохранения контроля над БА и снижения риска фетальной гипоксии и других осложнений течения беременности [341, 342]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется назначать ту же терапию беременным женщинам при обострении БА, как и у небеременных, включая КДБА, будесонид ингаляционно и сГК, с целью

быстрого купирования обострения [338, 339, 341, 342]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Для предотвращения фетальной гипоксии необходимо как можно быстрее купировать возникающие обострения во время беременности с применением КДБА, будесонида, кислорода и сГК (при необходимости) на ранних этапах.

Рекомендуется назначать ту же терапию кормящим женщинам при обострении БА, как и у не кормящих, включая КДБА, будесонид ингаляционно и сГК, с целью быстрого купирования обострения [338, 341]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендуется всем пациентам (законным представителям пациентов) с БА проводить обучение и физическую реабилитацию, направленные на повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни и снижение потенциальных рисков применения лекарственных препаратов и других неблагоприятных исходов [343]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Программа обучения пациентов (законных представителей пациентов) с БА должна включать в себя предоставление информации о заболевании, составление индивидуального плана лечения для пациента, обучение технике управляемого самоведения, в том числе вместе с медицинским психологом.

Методы физической реабилитации могут улучшить сердечно-легочную функцию. В результате проведения тренировки при физической нагрузке увеличиваются максимальное потребление кислорода и максимальная вентиляция легких. По имеющимся наблюдениям, применение тренировки с аэробной нагрузкой, плавание, тренировка инспираторной мускулатуры с пороговой дозированной нагрузкой улучшают течение БА.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика бронхиальной астмы

В настоящее время не существует методов первичной профилактики БА, способных полностью предотвратить развитие БА у ребенка в течение первых пяти лет жизни. Тем не менее, определенные меры могут снизить риск развития заболевания. К ним относятся:

- отказ от курения как во время беременности, так и после рождения ребенка;
- своевременное выявление и коррекция недостаточности витамина D у женщин с БА, которые беременны или планируют беременность, так как это может снизить риск появления бронхиальной обструкции у ребенка в раннем возрасте;
- поощрение и пропаганда естественных родов при отсутствии противопоказаний;
- минимизация использования антибактериальных препаратов системного действия (широкого спектра действия) в течение первого года жизни ребенка.

Грудное вскармливание не профилактирует развитие БА у ребенка, но рекомендуется в связи с положительным воздействием на другие аспекты здоровья [19].

Аллергический ринит рассматривается как фактор риска развития БА [344–346]. Единственным методом, позволяющим предотвратить развитие БА у пациентов с аллергическим ринитом, является АСИТ [347, 348].

Рекомендуется всем пациентам с аллергическим ринитом рассмотреть целесообразность проведения АСИТ с целью профилактики развития БА [344–348]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Вторичная профилактика бронхиальной астмы

Вторичная профилактика БА — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях могут привести к ухудшению контроля и обострению БА.

Стратегии по вторичной профилактике БА путем воздействия на возможные факторы риска представлены в Приложении 19.

Третичная профилактика бронхиальной астмы

Третичная профилактика БА — комплекс мероприятий, направленных, на предотвращение развития осложнений. Рекомендуется в качестве мероприятий третичной профилактики БА уменьшение влияния провоцирующих факторов (аллергенов, в том числе профессиональных), табачного дыма и других триггеров.

Острые респираторные инфекции, в частности грипп и пневмококковая инфекция, могут приводить к обострениям БА как в детском возрасте, так и у взрослых. Кроме этого, пациенты с БА, особенно дети и пожилые, имеют высокий риск пневмококковых заболеваний.

Рекомендуется проводить вакцинацию пациентам с БА в соответствии с национальным календарем профилактических прививок с целью предотвращения/уменьшения вероятности тяжелого (осложненного) течения инфекций [19, 349]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Данные исследований показали отсутствие связи вакцинации и последующего развития БА или ее обострений. Астма не является противопоказанием к проведению профилактических прививок [350].

Рекомендуется проводить противогриппозную вакцинацию ежегодно пациентам с БА с целью профилактики обострений [19, 351]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции пациентам с БА с целью уменьшения риска развития заболеваний, вызванных *S. pneumoniae*, и профилактики обострений [351–353]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Вакцинация против пневмококковой инфекции проводится круглогодично по представленным ниже схемам, возможно совмещение с вакцинацией против гриппа. В случае обострения БА вакцинацию против пневмококковой инфекции проводят через 2–4 нед после купирования обострения, на фоне базисной терапии БА. Пациентам с БА, не привитым ранее против пневмококковой инфекции, рекомендуется начинать иммунизацию с вакцины для профилактики пневмококковых инфекций / вакцины для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридной конъюгированной адсорбированной (ПКВ) [351, 353–355].

Вакцину для профилактики пневмококковых инфекций (23-валентную вакцину) вводят в качестве бустерной дозы для расширения охвата серотипов с интервалом 12 мес (минимальный интервал — 8 нед) после ПКВ. Таким образом, не привитым ранее против пневмококковой инфекции пациентам с БА в любом возрасте сначала вводится ПКВ, через 12 мес после законченной

с возрастом схемы иммунизации ПКВ (минимальный интервал — 8 нед) — вакцина для профилактики пневмококковых инфекций (23-валентная вакцина), затем каждые 5 лет — вакцина для профилактики пневмококковых инфекций (23-валентная вакцина).

Пациентам с БА, получившим ранее вакцину для профилактики пневмококковых инфекций (23-валентную вакцину), не ранее чем через 1 год после этого рекомендуется однократное введение вакцины для профилактики пневмококковых инфекций [353–355].

Интервал между иммунизациями вакциной для профилактики пневмококковых инфекций (23-валентной вакциной) должен составлять не менее 5 лет.

Рекомендуется рассмотреть проведение дополнительных ревакцинаций против коклюша детям от 4 лет и подросткам с БА с целью минимизации риска тяжелой коклюшной инфекции [356–359]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

БА является фактором риска заболевания коклюшем. Повышение восприимчивости к инфекции связано со структурными изменениями дыхательных путей, ослаблением их защитного барьера и снижением противоинфекционной защиты за счет аллергического воспаления в патогенезе БА (риск примерно в 2 раза выше, чем у здоровых). В свою очередь, заражение коклюшем приводит к ухудшению течения БА, при этом удлиняются и учащаются приступы затрудненного дыхания, повышается частота использования препаратов неотложной терапии.

С целью ревакцинации против коклюша у детей от 4 лет, подростков и взрослых используется комбинированная вакцина, содержащая бесклеточный коклюшный компонент и дифтерийный, столбнячный анатоксины с уменьшенным содержанием антигена (вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная) и столбняка адсорбированная). Вакцинация проводится в сроки, предусмотренные национальным календарем профилактических прививок для ревакцинации против дифтерии и столбняка.

Рекомендуется проведение вакцинации против коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) пациентам с БА с целью профилактики данной инфекции, предупреждения тяжелого течения и осложнений согласно инструкциям к препаратам [19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Проводится по эпидемиологическим показаниям. Противопоказания — согласно инструкциям к соответствующим препаратам.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Диспансерное наблюдение направлено на повышение приверженности назначенной терапии для предотвращения обострений, прогрессии патологического процесса и развития осложнений, для коррекции факторов риска развития БА.

Рекомендуется всем пациентам с БА диспансерное наблюдение врачом-специалистом (диспансерный прием (осмотр, консультация) врача аллерголога-иммунолога и/или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога), а также диспансерный прием (осмотр, консультация) врача общей практики (семейного врача), или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра, или диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-терапевта с целью динамического контроля, назначения и коррекции терапии, профилактики

осложнений [19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Минимальная периодичность диспансерных приемов (консультаций) врачом аллергологом-иммунологом, или врачом-пульмонологом и/или врачом общей практики (семейным врачом), или врачом-педиатром и/или врачом-терапевтом — не реже 1 раза в год для взрослых и не реже 2 раз в год для детей, по показаниям — чаще (например, 3–6 раз в год). При необходимости пациент направляется на диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога (при наличии сопутствующих заболеваний, например аллергического ринита или полипозного риносинусита).

Следует регулярно оценивать:

- общее состояние (включая параметры роста и массы тела);
- потребность в проведении исследований, подтверждающих БА, в случаях сомнений в диагнозе;
- уровень контроля над симптомами БА, а также коморбидными заболеваниями;
- технику ингаляции;
- приверженность лечению и контроль возможных побочных эффектов терапии;
- наличие/присоединение коморбидных состояний;
- ФВД (спирометрия, исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) (при возможности выполнения маневра);
- контроль спектра сенсибилизации (накожные исследования реакции на аллергены и/или исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) (при наличии показаний);
- наличие воспаления в дыхательных путях (определение уровня FeNO) — при возможности;
- уровень информированности пациента о заболевании;
- наличие индивидуального плана ведения у пациента (и его коррекция при необходимости) и дневника пикфлоуметрии;
- статус пациента для проведения своевременной психологической поддержки (с участием специалиста).

По результатам при необходимости осуществляю коррекцию проводимой терапии и индивидуального плана ведения.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с БА при необходимости может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренная законодательством Российской Федерации.

Диагностику и ведение пациентов с БА осуществляют врач-аллерголог-иммунолог и/или врач-пульмонолог, также врач-терапевт, или врач-педиатр, или врач общей практики (семейный врач), при необходимости осуществляется консультация / проводится лечение врачами других специальностей.

В рамках оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи врачи-терапевты участковые, врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) при выявлении симптомов или признаков БА направляют пациента в медицинскую организацию пульмонологического или аллергологического профиля или в кабинет врача-пульмонолога и/или аллерголога-иммунолога для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи, а также осуществляют оказание медицинской помощи в соответствии с рекомендациями врача-пульмонолога или врача аллерголога-иммунолога. При невозможности оказания

медицинской помощи в рамках первичной специализированной медико-санитарной помощи и при наличии медицинских показаний пациенту может быть оказана скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь, пациент может быть направлен в медицинскую организацию, оказывающую специализированную медицинскую помощь. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-пульмонологами и/или врачами аллергологами-иммунологами в условиях круглосуточного или дневного стационара.

При осуществлении наблюдения пациентов с БА в амбулаторных условиях следует придерживаться следующей кратности осмотров: в плановом порядке — спустя 1–3 мес от начала лечения и в дальнейшем каждые 3–12 мес в зависимости от ситуации. Во время планового осмотра проводится оценка контроля над симптомами БА, факторов риска развития обострения заболевания. Уменьшение выраженности симптомов и улучшение функции легких начинается уже через несколько дней от начала лечения. Полный эффект может быть достигнут только через 3–4 мес [360].

В случае тяжелого течения или при длительном отсутствии адекватной терапии БА для достижения контроля может потребоваться больше времени [361].

После обострения БА следует назначить контрольный осмотр в течение 1 нед [362]. Далее пациент наблюдается регулярно в течение нескольких недель, пока не будут достигнуты хороший контроль симптомов и наилучшие индивидуальные показатели легочной функции.

Дети дошкольного возраста должны быть осмотрены через 1–2 дня после выписки из стационара и далее еще раз в течение 1–2 мес или по необходимости.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

1. Диагностика БА / проведение дифференциальной диагностики, проведение бронхоконстрикторных тестов (в том числе с физической нагрузкой, с применением лекарственных средств — исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов и исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой), подбор терапии (при необходимости).
2. Недостаточная эффективность терапии, проводимой в амбулаторных условиях, в том числе при обострении, включая отсутствие ответа на лечение или прогрессивное ухудшение симптомов в течение часа от начальной терапии, направленной на купирование обострения.
3. Тяжелое и/или жизнеугрожающее обострение БА с признаками ДН.
4. Проведение терапии ГИБП (плановое) в условиях дневного стационара, в условиях стационара с круглосуточным наблюдением (в отсутствие необходимости динамического наблюдения при введении ГИБП лечение может осуществляться в амбулаторных условиях).
5. Необходимость проведения ускоренного курса АСИТ в условиях элиминации аллергена (плановая).

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1. Достижение контроля или частичного контроля над симптомами (например, достигнуто уменьшение частоты приступов удушья не чаще чем 1 раз в день и отсутствие приступов удушья ночью на момент выписки из стационара).

2. Достижение увеличения ПСВ и $ОФВ_1 \geq 80\%$ от индивидуального лучшего или расчетного показателя на момент выписки из стационара.
3. Отсутствие признаков ОДН.
4. Завершение периода наблюдения после введения ГИБП.
5. Завершение курса АСИТ.

Остальные критерии возможной выписки пациента из стационара

1. Пациентов с БА, у которых показатели функции легких (ПСВ и др.) после лечения не достигли нормы, рекомендуется выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации.
2. Если $ОФВ_1$ или ПСВ после лечения составляет 40–60% от должных величин, пациент может быть выписан, но с учетом факторов риска и возможности организации дальнейшего лечения в амбулаторных условиях.
3. Критерием выписки из стационара ребенка 5 лет и младше является его стабильное состояние (например, он должен вставать с постели, не иметь проблем с приемом пищи, быть активным).

Экспертиза по назначению таргетной терапии (препаратами ГИБП) для пациентов с БА осуществляется с проведением врачебного консилиума.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ Терапевтическое сотрудничество

Работа над терапевтическим сотрудничеством между пациентом и лечащим врачом существенно повышает приверженность терапии, способствует улучшению контроля над симптомами БА, снижает риски обострений и осложнений, а в случае развившегося обострения позволяет пациенту самостоятельно принять меры по его купированию и своевременно обратиться за медицинской помощью. Важно разрабатывать и предоставлять индивидуальный письменный план действий пациентам с БА при обострениях и для их предотвращения с целью своевременной коррекции терапии и во избежание ухудшения состояния [19, 85, 363].

Письменный план действий при обострении БА, разработанный лечащим врачом, должен помочь пациенту распознать признаки обострения, содержать конкретные инструкции по изменению объема терапии (препараты для облегчения симптомов, базисная терапия и использование сГК) и по обращению за медицинской помощью к специалисту.

Критериями для увеличения объема терапии при ухудшении состояния пациента предложено считать наличие клинически значимых симптомов, которые мешают нормальной жизнедеятельности пациента, либо снижение ПСВ на 20% и более в течение как минимум 2 дней [364].

План действий при обострении БА для взрослых, подростков и детей изложен в Приложениях 20, 21.

При самостоятельном купировании обострений пациент должен обратиться к врачу в течение 1–2 нед, желательно до отмены сГК, для оценки контроля над БА и факторов риска обострения.

Если состояние пациента быстро ухудшается или ему требуются повторные дозы ИГК + ДДБА (или ИГК + КДБА) в течение 1–2 дней, ему следует обратиться за получением медицинской помощи незамедлительно.

При обострении БА у детей 5 лет и младше следует обратиться к врачу незамедлительно в случае:

- развития дистресс-синдрома;
- если симптомы БА не купируются с помощью КДБА;
- промежутков между ингаляциями КДБА укорачивается;
- если ребенку младше 1 года в течение нескольких часов требуется повторная ингаляция КДБА;
- если для купирования симптомов обострения БА требуется более 6 ингаляций сальбутамола в течение 2 ч или симптомы не купируются в течение 24 ч.

Техника ингаляции

Правильное выполнение техники ингаляции играет ключевую роль в реализации эффектов ингаляционной терапии. Неправильная техника ингаляции может приводить как к снижению эффективности терапии, так и к повышенному риску побочных эффектов. Выбор ингаляционного устройства для терапии стабильной БА рекомендуется основывать на предпочтении пациента и оценке возможности выполнения правильной техники с целью избегания ошибок дальнейшего использования [365, 366].

Перед назначением ингаляционного лекарственного средства необходимо провести обучение пациента использованию устройства и убедиться в удовлетворительной технике ингаляции [365–369]. Оценку техники ингаляции и соблюдения правил использования средства доставки лекарственного препарата необходимо осуществлять регулярно. При сомнениях в приверженности назначенному лечению или затруднениях при использовании средств доставки следует рассмотреть вопрос о выборе другой формы препарата или средства его доставки (Приложения 22, 23). У взрослых и подростков со стабильным течением заболевания ДАИ + спейсер столь же эффективен, как любой другой ручной ингалятор, хотя пациенты могут предпочесть некоторые виды ДПИ. Многие пациенты не готовы использовать спейсер, предпочитая небулайзер.

У детей от 0 до 5 лет в качестве способа доставки препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (бронхолитиков) или глюкокортикоидов (для ингаляционного применения) предпочтение отдается ДАИ + спейсер или ДАИ + небулайзер [38, 174, 244]. Лицевая маска необходима, если ребенок не может дышать с использованием мундштука.

Меры, позволяющие снизить риск нежелательных явлений от проводимого лечения

Для исключения риска нежелательных явлений детям с БА, получающим лечение ИГК, следует проводить измерение роста не реже чем 1 раз в год [19].

Для исключения риска нежелательных явлений следует напоминать пациентам о необходимости прополоскать зев после применения ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов (а также умыть лицо, если использовалась маска).

При отклонении от ростовых показателей необходимо изучить и другие факторы, способные влиять на рост (с учетом возраста — например, в предпубертатном периоде): плохо контролируемая БА, частый прием сГК, нарушения питания [19].

Исследования динамики роста детей отмечают возможность некоторого снижения ежегодного прироста в первые 1–2 года после инициации терапии ИГК; в дальнейшем прогресса в отставании в росте не наблюдается [370, 371].

Для пациентов с БА, длительно получающих сГК и высокие дозы ИГК, в том числе взрослых, при подозре-

нии на развитие остеопороза можно рассмотреть проведение ультразвуковой денситометрии для определения плотности костной ткани [19].

Снижение дозы ИГК следует осуществлять медленно для исключения риска развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые 3 мес примерно на 25–50% с регулярным контролем состояния пациента, в том числе показателей функции дыхания.

ORCID

С.Н. Авдеев

<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

З.Р. Айсанов

<https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

В.В. Архипов

<https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>

Н.Г. Астафьева

<https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

А.С. Белевский

<https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>

И.В. Бухтияров

<https://orcid.org/0000-0002-8317-2718>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Н.А. Геппе

<https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>

И.В. Демко

<https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

А.В. Емельянов

<https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>

Г.Л. Игнатова

<https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

Н.И. Ильина

<https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

О.М. Курбачева

<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

И.В. Лещенко

<https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>

А.Б. Малахов

<https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Н.М. Ненашева

<https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

К.С. Павлова

<https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

А.Н. Пампура

<https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Л.А. Стрижаков

<https://orcid.org/0000-0002-2291-6453>

Д.С. Фомина

<https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>

М.Р. Хаитов

<https://orcid.org/0000-0002-2397-5172>

А.Г. Чучалин

<https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>

И.Н. Шишиморов

<https://orcid.org/0000-0001-6098-7028>

Л.А. Шпагина

<https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, et al. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiol Rev.* 2020;100(3):983–1017. doi: <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00023.2019>
2. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315–323. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.200906-0896OC>
3. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
4. *Global strategy for asthma management and prevention.* Global Initiative for Asthma (GINA); 2020. 209 p. Available online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf. Accessed on June 26, 2025.
5. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963–974. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». — 4-е изд. — М.: 2012. — 182 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". 4th edn. Moscow; 2012. 182 p. (In Russ).]
7. Most Recent Asthma Data. In: CDC. *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*: Official Website. Retrieved February 9, 2024. Available online: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm. Accessed on June 18, 2025.
8. Медицинская статистика // ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России: Официальный сайт. [Medical statistics. In: RIH. *Russian research Institute of Health*: Official Website. (In Russ).] Доступно по: <https://mednet.ru/napravleniya/medicinskaya-statistika>. Ссылка активна на 18.06.2025.
9. Krahn M, Berka C, Langlois P, Detsky AS. Direct and indirect costs of asthma in Canada, 1990. *CMAJ.* 1996;154(6):821–831.
10. Braman SS, Kaemmerlen JT. Intensive Care of Status Asthmaticus: A 10-Year Experience. *JAMA.* 1990;264(3):366–368. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.1990.03450030090038>
11. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med.* 2002;113(5):371–378. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01242-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01242-1)
12. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, et al. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: A prospective study. *Lancet.* 2001;358(9282):629–635. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05779-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05779-8)
13. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am*

- J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):633–638. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.200601-0070C>
14. Ненасева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы: диагностика и лечение. — Palmarium Academic Publishing; 2012. — 319 с. [Nenasheva NM. *Klinicheskie fenotipy atopicheskoi bronkhial'noi astmy: diagnostika i lechenie*. Palmarium Academic Publishing; 2012. 319 p. (In Russ).]
15. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax.* 1999;54(3):268–272. doi: <https://doi.org/10.1136/THX.54.3.268>
16. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59–99. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.200801-060ST>
17. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J.* 2008;32(3):545–554. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00155307>
18. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
19. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Global Initiative for Asthma (GINA); 2024. 261 p. Available online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf. Accessed on June 19, 2024.
20. Barnes PJ, Szefer SJ, Reddel HK, Chipps BE. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2029;144(5):1180–1186. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2019.06.040>
21. Killian KJ, Watson R, Otis J, et al. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):490–496. doi: <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.162.2.9905079>
22. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. — 2004. — № 1. — С. 21–27. [Avdeev SN. Dykhatel'naya nedostatochnost'. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2004;(1):21–27. (In Russ).]
23. Горячкина Л.А., Ненасева Н.М., Тотикова М.Ч., Шмелева Н.В. Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола // *Пульмонология*. — 2008. — № 2. — С. 15–19. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-2-15-19> [Goryachkina LA, Nenasheva NM, Totikova MCh, Shmeleva NV. Features of bronchial asthma in male adolescents. *Pulmonologiya*. 2008;(2):15–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-2-15-19>]
24. Шальнова О.А., Кириллов М.М., Орлова М.М. и др. Изучение патологии легких у юношей призывного возраста как возможность исследования ранних форм бронхиальной астмы и хронического бронхита // *Пульмонология*. — 2005. — № 2. — С. 57–62. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-2-57-62> [Shalnova OA, Kirillov MM, Orlova MM, et al. Lung diseases in called-up aged patients. *Pulmonologiya*. 2005;(2):57–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-2-57-62>]
25. Жолондзь Н.Н., Воронина Н.В., Мамровская Т.П. и др. Особенности течения бронхиальной астмы у подростков и юношей призывного возраста // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2011. — № 3. — С. 57–59. [Zholonds NN, Voronina NV, Mamrovskaya TP, et al. Bronchial asthma in teenagers and youths of call-up age. *Far Eastern Medical Journal*. 2011;(3):57–59. (In Russ).]
26. Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма у подростков // *Аллергология*. — 2005. — № 2. — С. 41–49. [Astafieva NG. Bronchial asthma in adolescents. *Allergology*. 2005;(2):41–49. (In Russ).]
27. Емельянов А.В. Особенности бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте // *PMЖ*. — 2016. — № 16. — С. 1102–1107. — doi: <https://doi.org/10.18565/PHARMATECA.2020.5.85-94> [Emelyanov AV. Features of asthma in elderly patients. *RMJ*. 2016;(16):1102–1107. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/PHARMATECA.2020.5.85-94>]
28. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am.* 2029;56(1):1–17. doi: <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2008.10.003>
29. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J.* 2022;60(3):2101585. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01585-2021>
30. Sung L, Osmond MH, Klassen TP. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. *Acad Emerg Med.* 1998;5(3):209–213. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1553-2712.1998.TB02614.X>
31. Pollart SM, Compton RM, Elward KS. Management of Acute Asthma Exacerbations. *Am Fam Physician.* 2011;84(1):40–47. doi: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0701/p40.html>
32. Волчков В.А., Титова О.Н., Черный О.М. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острой дыхательной недостаточности // *Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации* / под ред. С.Ф. Багненко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — С. 132–149. [Volchikov VA, Titova ON, Chernyi OM. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol) po okazaniyu skoroi meditsinskoi pomoshchi pri ostroi dykhatel'noi nedostatochnosti*. In: *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*. *Klinicheskie rekomendatsii*. Bagnenko SF, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. pp. 132–149. (In Russ).]
33. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т. 14. — № 6. — С. 443–458. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1828> [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Actual Surveillance of Children with Bronchial Asthma. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):443–458. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1828>]
34. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J.* 2009;18(1):41–49. doi: <https://doi.org/10.4104/PCRJ.2009.00010>
35. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med.* 2007;101(12):2437–2446. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2007.07.014>
36. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res.* 2012;13(1):59. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-59>
37. Albers FC, Licskai C, Chanez P, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med.* 2019;159:105806. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2019.105806>
38. Bush A. Management of asthma in children. *Minerva Pediatr.* 2018;70(5):444–457. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05351-3>
39. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849–858. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00367-7)
40. Kerkhof M, Tran TN, van den Berge M, et al. Association between blood eosinophil count and risk of readmission for patients with asthma: Historical cohort study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201143. doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0201143>
41. Xepapadaki P, Adachi Y, Pozo Beltrán CF, et al. Utility of biomarkers in the diagnosis and monitoring of asthmatic children. *World Allergy Organ J.* 2022;16(1):100727. doi: <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2022.100727>
42. Bonato M, Bazzan E, Snijders D, et al. Blood eosinophils relate to atopy and not to tissue eosinophils in wheezing children. *Allergy.* 2020;75(6):1497–1501. doi: <https://doi.org/10.1111/ALL.14170>
43. *Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in Adolescent and adult patients*. Global Initiative for Asthma (GINA); 2024. 35 p. Available online: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/11/GINA-Severe-Asthma-Guide-2024-WEB-WMS.pdf>. Accessed on June 20, 2024.
44. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):473–478. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.200310-1376OC>
45. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to

asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(3):418–424. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.200203-1830C>

46. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):290–300. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00050-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00050-8)

47. Barcellos VA, dos Santos VCH, Moreira MAF, Dalcin PTR. Asthma control and sputum eosinophils in adult patients: a cross-sectional study in southern Brazil. *Sci Rep*. 2023;13(1):21464. doi: <https://doi.org/10.1038/S41598-023-48381-1>

48. Talini D, Novelli F, Bacci E, et al. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV1 decline in occupational asthma: results of an observational study. *BMJ Open*. 2015;5(1):e005748. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2014-005748>

49. Parameswaran K, Leigh R, Hargreave FE. Sputum eosinophil count to assess compliance with corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1): 502–503. doi: [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70402-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70402-1)

50. Atkinson CE, Schworer SA, Matthews K, et al. Omalizumab is associated with improved asthma outcomes in children and adolescents with serum immunoglobulin E above dosing guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2756–2757.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2022.06.041>

51. Hew M, Gillman A, Sutherland M, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma above the recommended dosing range criteria. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(11):1407–1415. doi: <https://doi.org/10.1111/CEA.12774>

52. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 656 с. [*Allergologiya i immunologiya*: National guide. Khaitov RM, Il'ina NI, et al. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 656 p. (In Russ.)]

53. Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(6):447–453. doi: <https://doi.org/10.1007/S11882-011-0226-3>

54. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100091. doi: <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2019.100091>

55. Azad MB, Chan-Yeung M, Chan ES, et al. Wheezing Patterns in Early Childhood and the Risk of Respiratory and Allergic Disease in Adolescence. *JAMA Pediatr*. 2016;170(4):393–395. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2015.4127>

56. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, et al. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA*. 1983;249(15):2043–2046.

57. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител: клинические рекомендации / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов. — Минздрав России; 2024. — 69 с. [*Pervichnye immunodefitsity s preimushchestvennoi nedostatochnost'yu sinteza antitel*: Clinical guidelines. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies. Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 69 p. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/view-cr/735_1. Ссылка активна на 21.06.2025.

58. Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 3. — С. 4–9. — doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh20189034-9> [Chuchalin AG. Disease associated with immunoglobulin G. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(3):4–9. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh20189034-9>]

59. Латышева Т.В., Медуницына Е.Н. Инфекционные заболевания дыхательного тракта у больных с бронхиальной астмой // *РМЖ*. — 2007. — № 7. — С. 60. [Latysheva TV, Medunitsyna EN. Infektsionnye zaboлевaniya dykhatel'nogo trakta u bol'nykh s bronkhial'noi astmoi. *RMJ*. 2007;(7):60. (In Russ.)]

60. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):324–332. doi: <https://doi.org/10.1159/000365892>

61. Seelig E, Meyer S, Timper K, et al. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *Eur*

J Endocrinol. 2017;176(3):349–358. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0653>

62. Mishra A, Ugra D, Kumar U. Study of spirometry parameters in suspected asthmatic children in a tertiary care hospital. *Int J Contemp Pediatric*. 2020;7(5):1023. doi: <https://doi.org/10.18203/2349-3291.IJCP20201631>

63. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *Eur Resp J*. 2021;58(5):2004173. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.04173-2020>

64. Singh D, Garcia G, Maneechotesuwan K, et al. New Versus Old: The Impact of Changing Patterns of Inhaled Corticosteroid Prescribing and Dosing Regimens in Asthma Management. *Adv Ther*. 2022;39(5): 1895–1914. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02092-7>

65. Vogelmeier C, Naya I, Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(7):439–449. doi: <https://doi.org/10.2165/11598840-000000000-00000>

66. Papanicolaou A, Wang H, Satzke C, et al. Novel Therapies for Pneumonia-Associated Severe Asthma Phenotypes. *Trends Mol Med*. 2020;26(11):1047–1058. doi: <https://doi.org/10.1016/J.MOLMED.2020.07.006>

67. Бекетова Т.В., Волков М.Ю. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом — 2015 // *Научно-практическая ревматология*. — 2016. — Т. 54. — № 2. — С. 129–137. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-129-137> [Beketova TV, Volkov MYu. The 2015 International guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):129–137. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-129-137>]

68. Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63(2):65–81. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-198403000-00001>

69. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):607–612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.019>

70. Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, et al. The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet*. 1998;1(8587):692–695. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91486-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91486-9)

71. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):1040–1047. doi: <https://doi.org/10.1086/322707>

72. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2009;135(3):805–826. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.08-2586>

73. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015;90(11):1077–1189. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.24196>

74. Emmi G, Silvestri E, Marconi R, et al. First report of FIP1L1-PDGFRα-positive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1751–1753. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev242>

75. Alzghoul BN, Reddy R, Chizinga M, et al. Pulmonary Embolism in Acute Asthma Exacerbation: Clinical Characteristics, Prediction Model and Hospital Outcomes. *Lung*. 2020;198(4):661–669. doi: <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00363-0>

76. Ayuk AC, Uwaezuoke SN, Ndukwu CI, et al. Spirometry in Asthma Care: A Review of the Trends and Challenges in Pediatric Practice. *Clin Med Insights Pediatr*. 2017;11:1179556517720675. doi: <https://doi.org/10.1177/1179556517720675>

77. Chhabra SK. Clinical application of spirometry in asthma: Why, when and how often? *Lung India*. 2015;32(6):635–637. doi: <https://doi.org/10.4103/0970-2113.168139>

78. Gallucci M, Carbonara P, Pacilli AMG, et al. Use of Symptoms Scores, Spirometry, and Other Pulmonary Function Testing for Asthma Monitoring. *Front Pediatr*. 2019;7:54. doi: <https://doi.org/10.3389/FPED.2019.00054>

79. Спирометрия: методические рекомендации / Российское респираторное общество; Российская ассоциация специалистов

- функциональной диагностики; Российское научное медицинское общество терапевтов. — 2023. — 64 с. [Spirometriya: Guidelines. Russian Respiratory Society; Russian Association of Functional Diagnostics Specialists; Russian Scientific Medical Society of Therapists. 2023. 63 p. (In Russ).] Доступно по: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometriya_2023.pdf. Ссылка активна на 22.06.2025.
80. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // *Пульмонология*. — 2023. — Т. 33. — № 3. — С. 307–340. — doi: <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340> [Kameneva MYu, Cherniak AV, Aisanov ZR, et al. Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results. *Pulmonologiya*. 2023;33(3):307–340. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>]
81. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // *Пульмонология*. — 2014. — № 6. — С. 11–24. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24> [Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYu, et al. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*. 2014;(6):11–24. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>]
82. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J R Crit Care Med*. 2019;200(8):E70–E88. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.201908-1590ST>
83. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Resp J*. 2005;26(5):948–968. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
84. Shipp CL, Gergen PJ, Gern JE, et al. Asthma Management in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):9–18. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2022.10.031>
85. Martin J, Townshend J, Brodrie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1):e001277. doi: <https://doi.org/10.1136/BJPO-2021-001277>
86. Mishra A, Ugra D, Kumar U. Study of spirometry parameters in suspected asthmatic children in a tertiary care hospital. *Int J Contemp Pediatr*. 2020;7(5):1023. doi: <https://doi.org/10.18203/2349-3291.IJCP20201631>
87. Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet*. 1999;353(9150):364–369. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06128-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06128-5)
88. Курбачева О.М., Павлова К.С. Федеральные клинические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия // *Российский аллергологический журнал*. — 2016. — № 4-5. — С. 55–61. [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Federal Clinical Recommendations. Allergen-specific Immunotherapy. *Russian Journal of Allergy*. 2016;(4-5):55–61. (In Russ).]
89. Чучалин А., Черняк А., Чикина С. и др. *Функциональная диагностика в пульмонологии: практическое руководство*. — М.: Атмосфера; 2009. — 192 с. [Chuchalin A, Chernyak A, Chikina S, et al. *Funktsional'naya diagnostika v pul'monologii: A practical guide*. Moscow: Atmosphere; 2009. 192 p. (In Russ).]
90. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax*. 2012;67(8):718–726. doi: <https://doi.org/10.1136/THORAXJNL-2011-201445>
91. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;161(1):309–329. doi: <https://doi.org/10.1164/AJRCM.161.1.ATS11-99>
92. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801033. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2018>
93. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Александров О.В. и др. Провокационные бронхоконстрикторные тесты в современной пульмонологической практике // *РМЖ*. — 2014. — № 4. — С. 41–46. — doi: <https://doi.org/10.17816/rmj38189> [Krasnovskiy AL, Grigoriyev SP, Aleksandrov OV, et al. The provocation broncho-constricting tests in modern pulmonological practice. *RMJ*. 2014;(4):41–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/rmj38189>]
94. Ora J, De Marco P, Gabriele M, et al. Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2024;9(1):15. doi: <https://doi.org/10.3390/jfmk9010015>
95. Swartz E, Lang D. When should a methacholine challenge be ordered for a patient with suspected asthma? *Cleve Clin J Med*. 2008;75(1):37–40. doi: <https://doi.org/10.3949/CCJM.75.1.37>
96. Dell SD, Bola SS, Foty RG, et al. Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV1 should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):357–363. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201409-4330C>
97. Скорородкина О.В., Лунцов А.В. Бронхотесты в клинической диагностике бронхиальной астмы // *Вестник современной клинической медицины*. — 2012. — Т. 5. — № 2. — С. 24–29. [Skorokhodkina OV, Luntssov AV. Challenge tests in clinical diagnostics of bronchial asthma. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2012;5(2):24–29. (In Russ).]
98. Kussek P, Rosario Filho NA, Cat M. Bronchial hyperresponsiveness to hypertonic saline challenge in children and adolescents. *J Bras Pneumol*. 2006;32(2):195–201. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000300004>
99. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601526. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>
100. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75(5):573–577. doi: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(85\)90032-6](https://doi.org/10.1016/0091-6749(85)90032-6)
101. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: Relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax*. 1984;39(12):912–918. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.39.12.912>
102. van Haren EHJ, Lammers JWJ, Festen J, et al. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 1995;89(3):209–214. doi: [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(95\)90249-X](https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90249-X)
103. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. *J Pediatr*. 2013;162(4):813–818.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2012.09.040>
104. Nowak RM, Pensler MI, Sarkar DD, et al. Comparison of peak expiratory flow and FEV1 admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med*. 1982;11(2):64–69. doi: [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(82\)80298-9](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(82)80298-9)
105. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004;59(11):922–924. doi: <https://doi.org/10.1136/THX.2004.023077>
106. Лукина О.Ф., Фастовская А.М., Хан М.А. и др. Импульсная осциллометрия в оценке нарушений дыхания у детей с хроническими заболеваниями легких // *Вопросы диагностики в педиатрии*. — 2010. — Т. 2. — № 3. — С. 24–28. [Lukina OF, Fastovskaya AM, Khan MA, et al. Pulse oscillometry in estimation of breath disorders in children with chronic lung diseases. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2010;2(3):24–28. (In Russ).]
107. Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков // *Практическая пульмонология*. — 2017. — № 4. — С. 39–43. [Lukina OF. Pulmonary Function Tests in Children and Adolescents. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2017;(4):39–43. (In Russ).]
108. Kim HY, Shin YH, Jung DW, et al. Resistance and reactance in oscillation lung function reflect basal lung function and bronchial hyperresponsiveness respectively. *Respirology*. 2009;14(7):1035–1041. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1440-1843.2009.01605.X>
109. Konstantinou GN, Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Manousakis E. Virus-Induced Asthma/Wheeze in Preschool Children: Longitudinal Assessment of Airflow Limitation Using Impulse Oscillometry. *J Clin Med*. 2019;8(9):1475. doi: <https://doi.org/10.3390/JCM8091475>
110. Rupani H, Kent BD. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. *Chest*. 2022;161(4):906–917. doi: <https://doi.org/10.1016/J.CHEST.2021.10.015>

111. Di Cicco M, Peroni DG, Ragazzo V, Comberiati P. Application of exhaled nitric oxide (FeNO) in pediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(2):151–158. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000726>
112. Ferraro V, Carraro S, Bozzetto S, et al. Exhaled biomarkers in childhood asthma: old and new approaches. *Asthma Res Pract*. 2018;4(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/S40733-018-0045-6>
113. Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy*. 2013;68(4):531–538. doi: <https://doi.org/10.1111/ALL.12127>
114. Chien JW, Ciufu R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest*. 2000;117(3):728–733. doi: <https://doi.org/10.1378/CHEST.117.3.728>
115. Lommatzsch SE, Martin RJ, Good JT Jr. Importance of fiberoptic bronchoscopy in identifying asthma phenotypes to direct personalized therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(1):42–48. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835a5bdc>
116. Ben Tkhatay R, Taytard J, Corvol H, et al. Benefits and risks of bronchoalveolar lavage in severe asthma in children. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00332–2021. doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00332-2021>
117. Steinke JW, Lawrence MG, Teague WG, et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):686–693.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.039>
118. Коршунова Л.В., Урясьев О.М., Фоменко Н.П., Урясьева Ю.Б. Сочетание бронхиальной астмы и ГЭРБ // *Земский Врач*. — 2015. — № 1. — С. 24–27. [Korshunova LV, Uryasev OM, Fomenko NP, Uryaseva YuB. Comorbidity of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease. *Zemskii Vrach*. 2015;(1):24–27. (In Russ).]
119. Козлова И.В., Пахомова А.Л., Кветной И.М. Бронхиальная астма и ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом: клинические и морфологические особенности сочетанной патологии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2014. — Т. 106. — № 6. — С. 33–37. [Kozlova IV, Pakhomova AL, Kvetnoy IM. Asthma and GERD with reflux esophagitis: clinical and morphological specialties of comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;106(6):33–37. (In Russ).]
120. Amarasiri DL, Pathmeswaran A, Dassanayake AS, et al. Esophageal motility, vagal function and gastroesophageal reflux in a cohort of adult asthmatics. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:140. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-140>
121. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):987–999. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07503.x>
122. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920; quiz 1943. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
123. Liang B, Yi Q, Feng Y. Association of gastroesophageal reflux disease with asthma control. *Dis Esophagus*. 2013;26(8):794–798. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01399.x>
124. Arshad H, Khan RR, Khaja M. Case Report of S1Q3T3 Electrocardiographic Abnormality in a Pregnant Asthmatic Patient During Acute Bronchospasm. *Am J Case Rep*. 2017;18:110–113. doi: <https://doi.org/10.12659/ajcr.901661>
125. Абрамовская К.Д., Туш Е.В., Болдова М.В. и др. Взаимосвязь спирометрических данных и параметров ЭКГ у детей с бронхиальной астмой // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2022. — № 2. — С. 27–29. — doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-27-29> [Abramovskaya KD, Tush EV, Boldova MV, et al. Relationship between the spirometric parameters and ECG parameters in children with bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022;(2):27–29. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-27-29>]
126. Yalta K, Yalta T, Gurdogan M, et al. Cardiac Biomarkers in the Setting of Asthma Exacerbations: a Review of Clinical Implications and Practical Considerations. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(6):17. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00909-5>
127. McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(3):CD003535. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003535>
128. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, Austin JHM. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest*. 1991;100(1):14–16. doi: <https://doi.org/10.1378/CHEST.100.1.14>
129. Trottier ED, Chan K, Allain D, Chauvin-Kimoff L. Managing an acute asthma exacerbation in children. *Paediatr Child Health*. 2021;26(7):438–438. doi: <https://doi.org/10.1093/PCH/PXAB058>
130. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):429–440. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2019.11.008>
131. Dibek Misirlioglu E, Reha Cengizlier M. Skin prick test results of child patients diagnosed with bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(1):21–24. doi: <https://doi.org/10.1157/13099091>
132. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18–24. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2011.02728.X>
133. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):280–305. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.200311-1575SO>
134. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012;39(3):529–545. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00096111>
135. Park D, Moore VC, Burge CBSG, et al. Serial PEF measurement is superior to crossshift change in diagnosing occupational asthma. *Eur Respir J*. 2009;34(3):574–578. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00150108>
136. Malo JL, Cartier A, L'Archeveque J, et al. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax*. 1993;48(12):1211–1217. doi: <https://doi.org/10.1136/THX.48.12.1211>
137. Cebrail S, Bilge A, Gulden S. Comparison of Specific Inhalation Challenge Test Results in Occupational and NonOccupational Asthma Patients: Is Monitoring Peak Expiratory Flow Rate Sufficient for Diagnosis? *Int J Respir Pulm Med*. 2021;5(4):555666. doi: <https://doi.org/10.19080/IJOPRS.2021.05.555666>
138. DiMango E, Rogers L, Reibman J, et al. Risk Factors for Asthma Exacerbation and Treatment Failure in Adults and Adolescents with Well-controlled Asthma during Continuation and Step-Down Therapy. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(8):955–961. doi: <https://doi.org/10.1513/ANNALSATS.201711-8860C>
139. Usmani OS, Kemppinen A, Gardener E, et al. A Randomized Pragmatic Trial of Changing to and Stepping Down Fluticasone/Formoterol in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1378–1387.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2017.02.006>
140. Ducharme FM, Zemek R, Chauhan BF, et al. Factors associated with failure of emergency department management in children with acute moderate or severe asthma: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(12):990–998. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30160-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30160-6)
141. Alimani GS, Ananth S, Boccabella C, et al. Prevalence and clinical implications of respiratory viruses in asthma during stable disease state and acute attacks: Protocol for a meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(11):e0294416. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294416>
142. Xiong S, Chen W, Jia X, et al. Machine learning for prediction of asthma exacerbations among asthmatic patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):278. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02570-w>
143. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):918–927. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2017.05.001>
144. Robijn AL, Bokern MP, Jensen ME, et al. Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(164):220039. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0039-2022>
145. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):406–412. doi: <https://doi.org/10.1164/AJRCM.163.2.9912091>

146. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD013518. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013518.pub2>
147. Krings JG, Beasley R. The Role of ICS-Containing Rescue Therapy Versus SABA Alone in Asthma Management Today. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):870–879. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2024.01.011>
148. Domingo C, Singh D. The Changing Asthma Management Landscape and Need for Appropriate SABA Prescription. *Adv Ther*. 2023;40(4):1301–1316. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02410-z>
149. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *New Eng J Med*. 2019;380(21):2020–2030. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1901963>
150. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *New Eng J Med*. 2018;378(20):1865–1876. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1715274>
151. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *New Eng J Med*. 2018;378(20):1877–1887. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1715275>
152. Hatter L, Bruce P, Braithwaite I, et al. ICS-formoterol reliever versus ICS and short-acting β 2-agonist reliever in asthma: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2021;7(1):00701–02020. doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00701-2020>
153. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):403–407. doi: <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2012.08.014>
154. Bhagat R, Swystun VA, Cockcroft DW. Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergen and reduced protection versus methacholine: dose response. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(1 Pt 1):47–52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(96\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70282-8)
155. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*. 2000;94(8):767–771. doi: <https://doi.org/10.1053/RMED.2000.0820>
156. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):661–668. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00536-1)
157. Amin S, Soliman M, Mclvor A, et al. Usage Patterns of Short-Acting β 2-Agonists and Inhaled Corticosteroids in Asthma: A Targeted Literature Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2556–2564.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.013>
158. Cho YS, Oh YM. Dilemma of Asthma Treatment in Mild Patients. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2019;82(3):190–193. doi: <https://doi.org/10.4046/TRD.2018.0013>
159. O'Byrne PM, Mejza F. Advances in the treatment of mild asthma: recent evidence. *Pol Arch Inter Med*. 2018;128(9):545–549. doi: <https://doi.org/10.20452/PAMW.4341>
160. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. *New Eng J Med*. 2007;356(20):2040–2052. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa063861>
161. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):650–657. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62145-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62145-9)
162. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(4):CD007313. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007313.pub3>
163. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, et al. A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1S):S31–S38. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2021.10.011>
164. Ulmeanu R, Bloju S, Vittos O. Assessment of Symptoms Control, Pulmonary Function and Related Quality of Life in Asthmatic Patients Treated with Extrafine Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate 100/6 μ g pMDI: Results of a Multicenter Observational Study in Romania (ALFRESCO Study). *J Asthma Allergy*. 2022;15:919–933. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S358798>
165. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(14):1485–1496. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.2769>
166. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res*. 2011;12(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-38>
167. Chong J, Haran C, Asher I. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD011032. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011032>
168. Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A Pragmatic Trial of Symptom-Based Inhaled Corticosteroid Use in African-American Children with Mild Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):176–185.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2019.06.030>
169. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1500–1506. doi: <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.162.4.2002019>
170. Pao CS, McKenzie SA, Bisgaard H, Nielsen KG. Inhaled corticosteroids for persistent wheeze in preschool children [3] (multiple letters). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1278. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.163.5.1635c>
171. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(12):1670–1677. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24176>
172. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, et al. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(4):278–287. doi: <https://doi.org/10.2500/AAP.2014.35.3745>
173. Mayoral K, Lizano-Barrantes C, Zamora V, et al. Montelukast in paediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(170):230124. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0124-2023>
174. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al. Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20154496. doi: <https://doi.org/10.1542/PEDS.2015-4496>
175. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1043–1050. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2007.08.063>
176. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1608–1618.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2016.09.028>
177. Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD007949. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007949.pub2>
178. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserion TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(4):CD005533. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005533.PUB2>
179. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserion TJ, Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(4):CD005307. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005307.pub2>
180. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserion TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(5):CD005535. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005535.pub2>

181. Greenstone II, Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Ducharme F. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD005533. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005533>
182. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust.* 2003;178(5):223–225. doi: <https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.2003.TB05167.X>
183. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):410–418. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.122635>
184. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *New Eng J Med.* 1997;337(20):1412–1419. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM19971113372002>
185. Castro-Rodriguez JA, Custovic A, Ducharme FM. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Res Pract.* 2016;2(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1186/S40733-016-0020-z>
186. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics.* 2009;123(3):e519–e525. doi: <https://doi.org/10.1542/PEDS.2008-2867>
187. Yoshihara S, Tsubaki T, Ikeda M, et al. The efficacy and safety of fluticasone/salmeterol compared to fluticasone in children younger than four years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(2):195–203. doi: <https://doi.org/10.1111/PAI.13010>
188. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1):CD011721. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011721.PUB2>
189. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):1000–1012. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9)
190. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10210):1737–1749. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)
191. Agusti A, Fabbri L, Lahousse L, et al. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy.* 2022;77(4):1105–1113. doi: <https://doi.org/10.1111/ALL.15076>
192. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2021;325(24):2466–2479. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.7872>
193. Nakamura Y, Hozawa S, Sagara H, et al. Efficacy and safety of once-daily, single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol in Japanese patients with inadequately controlled asthma: the CAPTAIN study. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(9):1657–1665. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1944849>
194. Umeda A, Shimada H, Yamane T, et al. Real-world effects of once-daily inhaled steroid (fluticasone furoate) combined with long-acting beta-2 agonist (vilanterol) and long-acting muscarinic antagonist (umeclidinium) on lung function tests of asthma patients in Japan. *Front Physiol.* 2023;14:1131949. doi: <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2023.1131949>
195. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med.* 2015;109(9):1155–1163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.06.006>
196. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIB, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med.* 2020;170:106021. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2020.106021>
197. van Zyl-Smit RN, Krüll M, Gessner C, et al. Once-daily mometasone plus indacaterol versus mometasone or twice-daily fluticasone plus salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (PALLADIUM): a randomised, double-blind, triple-dummy, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):987–999. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30178-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30178-8)
198. Kerstjens HAM, Casale TB, Bleecker ER, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):367–376. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00031-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00031-4)
199. Timmer W, Moroni-Zentgraf P, Cornelissen P, et al. Once-daily tiotropium Respimat® 5 µg is an efficacious 24-h bronchodilator in adults with symptomatic asthma. *Respir Med.* 2015;109(3):329–338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.005>
200. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(6):573–578. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12759>
201. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, et al. Long-term once-daily tiotropium Respimat® is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: A randomised, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124109. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124109>
202. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD011438. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011438.pub2>
203. Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ.* 1999;319(7202):87–90. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJ.319.7202.87>
204. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax.* 2003;58(3):211–216. doi: <https://doi.org/10.1136/THORAX.58.3.211>
205. Vaquerizo MJ, Gonzalez-Esteban J, Casan P, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax.* 2003;58(3):204–210. doi: <https://doi.org/10.1136/THORAX.58.3.204>
206. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1235–1240. doi: <https://doi.org/10.1164/AJRCM.155.4.9105060>
207. Ye Q, He XO, D'Urzo A. A Review on the Safety and Efficacy of Inhaled Corticosteroids in the Management of Asthma. *Pulm Ther.* 2017;3(1):1–18. doi: <https://doi.org/10.1007/S41030-017-0043-5>
208. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, et al. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med.* 1995;89(8):537–543. doi: [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(95\)90154-X](https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90154-X)
209. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, et al. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;70(4):288–298. doi: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(82\)90065-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(82)90065-3)
210. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD003559. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.PUB4>
211. Farne HA, Wilson A, Milan S, et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7(7):CD010834. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub4>
212. Powell C, Milan SJ, Dwan K, et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD010834. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub2>

213. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res.* 2019;20(1):108. doi: <https://doi.org/10.1186/S12931-019-1065-3>
214. Li J, Wang F, Lin C, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2017;54(3):300–307. doi: <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1212371>
215. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31–44. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5)
216. Corren J, Karpefors M, Hellqvist Å, et al. Tezepelumab Reduces Exacerbations Across All Seasons in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: A Post Hoc Analysis of the PATHWAY Phase 2b Study. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1–11. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S286036>
217. Busse WW, Castro M, Casale TB. Asthma Management in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):21–33. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Jaip.2022.10.015>
218. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines — recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1023–1042. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14221>
219. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(1):47–58. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00352-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00352-0)
220. Chheang C, Guinand S, von Garnier C, Sartori C. New perspectives of biological therapy for severe asthma in adults and adolescents. *Swiss Med Week.* 2022;152:w30176. doi: <https://doi.org/10.4414/SMW.2022.W30176>
221. Wangberg H, Woessner K. Choice of biologics in asthma endotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(1):79–85. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000708>
222. Katsaounou P, Buhl R, Brusselle G, et al. Omalizumab as alternative to chronic use of oral corticosteroids in severe asthma. *Respir Med.* 2019;150:51–62. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2019.02.003>
223. Gon Y, Maruoka S, Mizumura K. Omalizumab and IgE in the Control of Severe Allergic Asthma. *Front Pharmacol.* 2022;13:839011. doi: <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.839011>
224. Henriksen DP, Boddter U, Sidenius K, et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma — a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J.* 2018;5(1):1536097. doi: <https://doi.org/10.1080/20018525.2018.1536097>
225. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):199–204. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.200208-7890C>
226. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):115–119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.049>
227. Egan RW, Athwal D, Bodmer MW, et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung.* 1999;49(9):779–790. doi: <https://doi.org/10.1055/S-0031-1300502>
228. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1125–1132. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.201103-0396OC>
229. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355–366. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9)
230. Koike M, Nakamura K, Furuya A, et al. Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor alpha chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity. *Hum Antibodies.* 2009;18(1–2):17–27. doi: <https://doi.org/10.3233/HAB-2009-0198>
231. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1344–1353.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2010.04.004>
232. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638–1650. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1)
233. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):155–172. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2018.08.022>
234. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *New Eng J Med.* 2021;384(19):1800–1809. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2034975>
235. Chen S, Tran TN, Cook W, et al. Clinical outcomes and emergency health care utilization in patients with severe asthma who continued, switched, or stopped biologic therapy: results from the CLEAR STUDY. *Chest.* 2022;162(4):A23–A27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.019>
236. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):921–923. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2013.11.026>
237. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD002997. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002997.pub5>
238. Zimmermann P, Ziesenis VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides-A systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol.* 2018;9:32. doi: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00302>
239. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, et al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(5):1901381. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01381-2019>
240. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10095):659–668. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3)
241. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68(4):322–329. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202698>
242. Sadeghdoust M, Mirsadraee M, Aligolighasemabadi F, et al. Effect of azithromycin on bronchial wall thickness in severe persistent asthma: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Respir Med.* 2021;185:106494. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2021.106494>
243. Nieves IFF, Anand KJS. Severe acute asthma exacerbation in children: a stepwise approach for escalating therapy in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18(2):88–104. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-18.2.88>
244. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD000052. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000052.pub3>
245. Haney S, Hancox RJ. Overcoming beta-agonist tolerance: High dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomised controlled trials. *Respir Res.* 2007;8(1):1–7. doi: https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-19/FIGURES/2_557

246. Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др. Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование // *Пульмонология*. — 2006. — № 4. — С. 58–67. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2006-4-58-67> [Avdeev S, Zhestkov A, Leshenko I, et al. Nebulized budesonide in acute severe asthma: comparison with systemic corticosteroids. Multicentre randomized controlled trial. *Pulmonologiya*. 2006;(4):58–67. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2006-4-58-67>]
247. Бегунов А.В., Зарубина Е.Г., Бетанели Т.Ш. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта при тяжелой бронхиальной астме // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. — 2003. — № 4. — С. 51–52. [Begunov AV, Zarubina EG, Betanelli TSh. Nebulaizernaya terapiya suspenziei Pul'mikorta pri tyazheloi bronkhial'noi astme. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2003;(4):51–52. (In Russ).]
248. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD002308. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002308.pub2>
249. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, et al. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12(12):CD002316. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002316.pub2>
250. Volovitz B. Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: A review of the evidence. *Respir Med*. 2007;101(4):685–695. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.10.009>
251. Arulparithi CS, Babu TA, Ravichandran C, et al. Efficacy of Nebulised Budesonide versus Oral Prednisolone in Acute Severe Asthma. *Indian J Pediatr*. 2015;82(4):328–332. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1498-0>
252. Chen AH, Zeng GQ, Chen RC, et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respirology*. 2013;18(Suppl 3):47–52. doi: <https://doi.org/10.1111/RESP.12168>
253. Ediger D, Coşkun F, Kunt Uzaslan E, et al. Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks. *Tuberk Toraks*. 2006;54(2):128–136.
254. Murphy KR, Hong JG, Wandlens G, et al. Nebulized Inhaled Corticosteroids in Asthma Treatment in Children 5 Years or Younger: A Systematic Review and Global Expert Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1815–1827. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2020.01.042>
255. Volovitz B, Nussinovitch M, Finkelstein Y, et al. Effectiveness of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma exacerbations in children at home. *Clin Pediatr*. 2001;40(2):79–86. doi: <https://doi.org/10.1177/000992280104000203>
256. Higenbottam TW, Britton J, Lawrence D, et al. Comparison of Nebulised Budesonide and Prednisolone in Severe Asthma Exacerbation in Adults. *BioDrugs*. 2000;14(4):247–254. doi: <https://doi.org/10.2165/00063030-200014040-00004>
257. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):698–703. doi: <https://doi.org/10.1164/AJRCM.165.5.2109093>
258. Ververeli K, Chippis B. Oral corticosteroid-sparing effects of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent and acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(5):512–522. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61758-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61758-9)
259. Edmonds ML, Camargo CA, Brenner BE, Rowe BH. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: A meta-analysis. *Chest*. 2002;121(6):1798–1805. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.121.6.1798>
260. Matthews EE, Curtis PD, McLain BI, et al. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr*. 1999;88(8):841–843. doi: <https://doi.org/10.1080/08035259950168757>
261. Devidayal, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr*. 1999;88(8):835–840. doi: <https://doi.org/10.1080/08035259950168748>
262. Sano F, Cortez GK, Solé D, Naspsitz CK. Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and dyspnea in children up to 24 months old receiving intravenous hydrocortisone. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):699–703. doi: <https://doi.org/10.1067/MAI.2000.104784>
263. Sharma S, Harish R, Dutt N, Digra KK. To evaluate the efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in the management of moderate exacerbation of acute asthma. *Int J Contemp Pediatrics*. 2017;4(4):1278–1283. doi: <https://doi.org/10.18203/2349-3291.IJCP20172542>
264. Fitzgerald JM, Shragge D, Haddon J, et al. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J*. 2000;7(1):61–67. doi: <https://doi.org/10.1155/2000/587957>
265. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, et al. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J Asthma*. 1998;35(8):647–655. doi: <https://doi.org/10.3109/02770909809048967>
266. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281(22):2119–2126. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.281.22.2119>
267. Manser R, Reid D, Abramson MJ. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001740. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001740>
268. Ganaie MB, Munavvar M, Gordon M, et al. Patient- and parent-initiated oral steroids for asthma exacerbations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD012195. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012195.PUB2>
269. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800703. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00703-2018>
270. Del Pozo V, Bobolea I, Rial MJ, et al. Expert consensus on the use of systemic glucocorticoids for managing eosinophil-related diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1310211. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1310211>
271. Hew M, Chung KF. Corticosteroid insensitivity in severe asthma: significance, mechanisms and aetiology. *Int Med J*. 2010;40(5):323–334. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1445-5994.2010.02192.X>
272. Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2008;189(6):306–310. doi: <https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.2008.TB02046.X>
273. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation: a randomized study. *Int Med*. 2000;39(10):794–797. doi: <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.39.794>
274. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med*. 2002;96(11):950–954. doi: <https://doi.org/10.1053/RMED.2002.1369>
275. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD003898. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003898.PUB6>
276. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD010909. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010909.pub2>
277. Craig SS, Dalziel SR, Powell CVE, et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD012977. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012977.pub2>
278. Blitz M, Blitz S, Beasley R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003898. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003898.pub3>

279. Rovsing AH, Savran O, Ulrik CS. Magnesium sulfate treatment for acute severe asthma in adults—a systematic review and meta-analysis. *Front Allergy*. 2023;4:1211949. doi: <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1211949>
280. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):293–300. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70070-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70070-5)
281. Craig SS, Dalziel SR, Powell CVE, et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: An overview of Cochrane reviews. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38: 63–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.PRRV.2020.08.006>
282. Gondal AZ, Zulfikar H. Aminophylline. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
283. Gray CS, Xu Y, Babl FE, et al. International perspective on research priorities and outcome measures of importance in the care of children with acute exacerbations of asthma: a qualitative interview study. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001502. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJRESP-2022-001502>
284. Craig S, Powell CVE, Nixon GM, et al. Treatment patterns and frequency of key outcomes in acute severe asthma in children: A Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) multicentre cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001137. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJRESP-2021-001137>
285. Koldewij C, Appelbaum N, Gonzalez CR, et al. Mind the gap: Mapping variation between national and local clinical practice guidelines for acute paediatric asthma from the United Kingdom and the Netherlands. *PLoS One*. 2022;17(5):e0267445. doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0267445>
286. Шайтор В.М. Скорая и неотложная медицинская помощь детям на догоспитальном этапе: краткое руководство для врачей. — СПб.: ИнформМед; 2013. — С. 120–125. [Shaitor VM. *Skoraya i neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' detyam na dogospital'nom etape*: A quick guide for doctors. St. Petersburg: InformMed; 2013. pp. 120–125. (In Russ).]
287. Ito K, Lim S, Caramori G, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2002;99(13):8921–8926. doi: <https://doi.org/10.1073/PNAS.132556899>
288. Cosio BG, Iglesias A, Rios A, et al. Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD. *Thorax*. 2009;64(5):424–429. doi: <https://doi.org/10.1136/THX.2008.103432>
289. To Y, Ito K, Kizawa Y, et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):897–904. doi: <https://doi.org/10.1164/RCCM.200906-0937OC>
290. Mitra AA, Bassler D, Watts K, et al. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2005(2):CD001276. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001276.pub2>
291. Rahmania M, Olivianto E. Intravenous aminophylline treatment for severe asthma exacerbation in a toddler: an evidence-based case report. *PSJ*. 2022;3(2):30–36. doi: <https://doi.org/10.51559/pedscij.v3i2.39>
292. Eid NS, O'Hagan A, Bickel S, et al. Anti-inflammatory dosing of theophylline in the treatment of status asthmaticus in children. *J Asthma Allergy*. 2016;9:183–189. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S113747>
293. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2011;66(11):937–941. doi: <https://doi.org/10.1136/THX.2010.155259>
294. Rodrigo GJ, Verde MR, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest*. 2003;124(4): 1312–1317. doi: <https://doi.org/10.1378/CHEST.124.4.1312>
295. Gupta DA. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care*. 2010;55(5):536–543.
296. Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med*. 2006;100(12):2235–2238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.03.018>
297. Авдеев С.Н. Респираторная поддержка при астматическом статусе // *Бронхиальная астма у взрослых: клинические рекомендации* / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера; 2002. — С. 130–155. [Avdeev SN. *Respiratornaya podderzhka pri astmaticheskom statuse*. In: *Bronkhial'naya astma u vzroslykh*: Clinical guidelines. Chuchalin AG, ed. Moscow: Atmosfera; 2002. pp. 130–155. (In Russ).]
298. Kuyper LM, Paré PD, Hogg JC, et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am J Med*. 2003;115(1):6–11. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00241-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00241-9)
299. Inwald D, Roland M, Kuitert L, et al. (Oxygen treatment for acute severe asthma. *Brit Med J*. 2001;323(7304):98–100. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJ.323.7304.98>
300. Pollart SM, Compton RM, Elward KS. Management of Acute Asthma Exacerbations. *Am Fam Physician*. 2011;84(1):40–47. doi: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0701/p40.html>
301. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LHY, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;363:k4169. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJ.K4169>
302. Patel B, Khine H, Shah A, et al. Randomized clinical trial of high concentration versus titrated oxygen use in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(7):970–976. doi: <https://doi.org/10.1002/PPUL.24329>
303. Carroll CL, Smith SR, Collins MS, et al. Endotracheal intubation and pediatric status asthmaticus: site of original care affects treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(2):91–95. doi: <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000257115.02573.FC>
304. Zimmerman JL, Dellinger RP, Shah AN, Taylor RW. Endotracheal intubation and mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care Med*. 1993;21(11):1727–1730. doi: <https://doi.org/10.1097/00003246-199311000-00023>
305. Kilburn SA, Lasserson TJ, McKean MC. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2001(1):CD002989. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002989>
306. Zuiani C, Custovic A. Update on House Dust Mite Allergen Avoidance Measures for Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(9):50. doi: <https://doi.org/10.1007/S11882-020-00948-Y>
307. Marks GB. House dust mite exposure as a risk factor for asthma: benefits of avoidance. *Allergy*. 1998;53(48 Suppl):108–114. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb05010.x>
308. Custovic A, Murray CS, Simpson A. Dust mite inducing asthma: what advice can be given to patients? *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(10):929–936. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1651647>
309. Custovic A, de Moira AP, Murray CS, Simpson A. Environmental influences on childhood asthma: Allergens. *Pediatr Allergy Immunol*. 2023;34(2):e13915. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13915>
310. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. — М.; 2013. — 14 с. [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoi immunoterapii. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. Moscow; 2013. 14 p. (In Russ).] Доступно по: https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/103.html. Ссылка активна на 26.06.2025.
311. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010;65(12):1525–1530. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2010.02474.X>
312. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8): CD001186. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2>
313. Zheng C, Xu H, Huang S, Chen Z. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in asthmatic children allergic to house dust mite: a meta-analysis and systematic review. *Front Pediatr*. 2023;11:1137478. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1137478>
314. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-6>

315. Hoshino M, Akitsu K, Ohtawa J, Kubota K. Long-term efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy on clinical and pulmonary function in patients with asthma and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024;3(2):100206. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACIG.2024.100206>
316. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855–873. doi: <https://doi.org/10.1111/ALL.13749>
317. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD011293. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011293.pub3>
318. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715–1725. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3964>
319. Nakagome K, Nagata M. Allergen Immunotherapy in Asthma. *Pathogens*. 2021;10(11):1406. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens10111406>
320. Tanaka A, Tohda Y, Okamiya K, et al. Efficacy and Safety of HDM SLIT Tablet in Japanese Adults with Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):710–720.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2019.09.002>
321. Nishi K, Yoshimura C, Morita K, et al. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with asthma exhibiting overweight/obesity and low quality of life. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100756>
322. Madsen H, Henriksen DP, Backer V, et al. Efficacy of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *J Asthma*. 2021;58(2):216–222. doi: <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1678636>
323. Bonta PI, Chanez P, Annema JT, et al. Bronchial Thermoplasty in Severe Asthma: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. *Respiration*. 2018;95(5):289–300. doi: <https://doi.org/10.1159/000488291>
324. Burn J, Sims AJ, Patrick H, et al. Efficacy and safety of bronchial thermoplasty in clinical practice: a prospective, longitudinal, cohort study using evidence from the UK Severe Asthma Registry. *BMJ Open*. 2019;9(6):e026742. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2018-026742>
325. Madan K, Mittal S, Suri TM, et al. Bronchial thermoplasty for severe asthma: A position statement of the Indian chest society. *Lung India*. 2020;37(1):86–96. doi: https://doi.org/10.4103/LUNGINDIA.LUNGINDIA_418_19
326. Куклина Г.М., Сивокосов И.В., Макарянц Н.Н., Шмелёв Е.И. Успешный опыт применения бронхиальной термопластики у пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы // *Доктор.Ру*. — 2020. — Т. 19. — № 11. — С. 38–41. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-38-41> [Kuklina GM, Sivokozov IV, Makaryants NN, Shmelev EI. Successful Use of Bronchial Thermoplastics in a Female Patient with Severe Bronchial Asthma. *Doctor.Ru*. 2020;19(11):38–41. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-38-41>]
327. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001002. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001002.pub2>
328. Santino TA, Chaves GSS, Freitas DA, et al. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD001277. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001277.pub4>
329. Thomas M. Breathing exercises and asthma. *Thorax*. 2003;58(8):649–650. doi: <https://doi.org/10.1136/thorax.58.8.649>
330. Prem V, Sahoo RC, Adhikari P. Comparison of the effects of Buteyko and pranayama breathing techniques on quality of life in patients with asthma — A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013;27(2):133–141. doi: <https://doi.org/10.1177/0269215512450521>
331. Vagedes K, Kuderer S, Ehmann R, et al. Effect of Buteyko breathing technique on clinical and functional parameters in adult patients with asthma: a randomized, controlled study. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01634-1>
332. Cooper S, Osborne J, Newton S, et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58(8):674–679. doi: <https://doi.org/10.1136/THORAX.58.8.674>
333. Agarwal D, Gupta PP, Sood S. Assessment for Efficacy of Additional Breathing Exercises Over Improvement in Health Impairment Due to Asthma Assessed using St. George's Respiratory Questionnaire. *Int J Yoga*. 2017;10(3):145–151. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-6131.213472>
334. Sankar J, Das RR. Asthma — A Disease of How We Breathe: Role of Breathing Exercises and Pranayam. *Indian J Pediatr*. 2018;85(10):905–910. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2519-6>
335. Burgess J, Ekanayake B, Lowe A, et al. Systematic review of the effectiveness of breathing retraining in asthma management. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(6):789–807. doi: <https://doi.org/10.1586/ers.11.69>
336. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В. и др. Бронхиальная астма у беременных // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2015. — Т. 23. — № 20. — С. 1229–1232. [Ignatova GL, Antonov VN, Blinova EV, et al. Bronkhial'naya astma u beremennykh. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2015;23(20):1229–1232. (In Russ).]
337. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469–478. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2004.00526.X>
338. Wang H, Li N, Huang H. Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety. *Can Respir J*. 2020;2020:9046842. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9046842>
339. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998;92(3):435–440. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-7844\(98\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0002-7844(98)00191-4)
340. Андреева О.С. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы в период беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.; 2006. — 21 с. [Andreeva OS. *Osobennosti techeniya i lecheniya bronkhial'noi astmy v period beremennosti*. [abstract of dissertation]. St. Petersburg: 2006. 21 p. (In Russ).]
341. Vyawahare AP, Gaidhane A, Wandile B. Asthma in Pregnancy: A Critical Review of Impact, Management, and Outcomes. *Cureus*. 2023;15(12):e50094. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.50094>
342. Giles W, Murphy V. Asthma in pregnancy: a review. *Obstet Med*. 2013;6(2):107–110. doi: <https://doi.org/10.1258/OM.2012.120008>
343. Rohrer V, Schmidt-Trucksäss A. Impact of exercise, sport and rehabilitation therapy in asthma and COPD. *Ther Umsch*. 2014;71(5):295–300. doi: <https://doi.org/10.1024/0040-5930/A000516>
344. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med*. 2006;6 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S4>
345. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. doi: <https://doi.org/10.1002/ALR.22073>
346. Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy*. 1998;53(9):833–839. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.1998.TB03988.X>
347. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943–948. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2007.01451.X>
348. Arshad H, Lack G, Durham SR, et al. Prevention Is Better than Cure: Impact of Allergen Immunotherapy on the Progression of Airway Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(1):45–56. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2023.10.013>
349. Методические указания МУ 3.3.1.1095-02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. [Methodological instructions МУ 3.3.1.1095-02. *Meditzinskie protivopokazaniya k provedeniyu profilakticheskikh privivok preparatami natsional'nogo kalendarya privivok*. (In Russ).] Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/mu-3311095-02-331-vaktsinoprofilaktika-meditzinskie-protivopokazaniya-k/?ysclid=mcjdjwyift119412374>. Ссылка активна на 26.06.2025.
350. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(7):628–640. doi: <https://doi.org/10.1111/PAI.12762>
351. Gao YD, Xepapadaki P, Cui YW, et al. Effect of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae and influenza vaccinations

- on infections, immune response and asthma control in preschool children with asthma. *Allergy*. 2023;78(6):1473–1488. doi: <https://doi.org/10.1111/ALL.15551>
352. Zaidi SR, Blakey JD. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. *Respirology*. 2019;24(5):423–430. doi: <https://doi.org/10.1111/RESP.13528>
353. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых: методические рекомендации / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Н.И. Брико; Союз педиатров России. — М.: ПедиатрЪ; 2023. — 92 с. [Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoï infektsii u detei i vzroslykh: Methodological recommendations. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, eds.; Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr; 2023. 92 p. (In Russ.)]
354. Pneumococcal vaccines WHO position paper — 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(14):129–144.
355. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению // Пульмонология. Приложение. — 2015. — № 2. — С. 3–19. [Chuchalin AG, Bilichenko TN, Osipova GL, et al. Vaksinooprofilaktika boleznei organov dykhaniya v ramkakh pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi naseleniyu. *Pul'monologiya. Prilozhenie*. 2015;(2):3–19. (In Russ.)]
356. Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):957–963. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2011.11.020>
357. Buck PO, Meyers JL, Gordon LD, et al. Economic burden of diagnosed pertussis among individuals with asthma or chronic obstructive pulmonary disease in the USA: an analysis of administrative claims. *Epidemiol Infect*. 2017;145(10):2109–2121. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268817000887>
358. Harju TH, Leinonen M, Nokso-Koivisto J, et al. Pathogenic bacteria and viruses in induced sputum or pharyngeal secretions of adults with stable asthma. *Thorax*. 2006;61(7):579–584. doi: <https://doi.org/10.1136/THX.2005.056291>
359. Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis*. 2019;69(2):218–226. doi: <https://doi.org/10.1093/CID/CY889>
360. Bateman ED, Bousquet J, Keetch ML, et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J*. 2007;29(1):59–63. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00128505>
361. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy*. 1999;54 Suppl 49:68–73. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.1999.TB04391.X>
362. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(4):386–393. doi: <https://doi.org/10.1513/PATS.P09ST6>
363. Ducharme FM, Bhogal SK. The role of written action plans in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(2):177–188. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0B013E3282F7CD58>
364. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004;59(2):94–99. doi: <https://doi.org/10.1136/THORAX.2003.011858>
365. Al-Awaishah RI, Alsayed AR, Basheti IA. Assessing the Pharmacist's Role in Counseling Asthmatic Adults Using the Correct Inhaler Technique and Its Effect on Asthma Control, Adherence, and Quality of Life. *Patient Prefer Adherence*. 2023;17:961–972. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S395258>
366. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105(6):930–938. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2011.01.005>
367. Rodrigues Pacheco D, Vieira C, Freitas I, et al. Optimization of Inhalation Technique Knowledge in the Pharmacies of Matosinhos Municipality, Portugal: An Intervention Project. *Cureus*. 2023;15(12):e50655. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.50655>
368. Alotaibi MM, Hughes L, Ford WR. Assessing Inhaler Techniques of Asthma Patients Using Aerosol Inhalation Monitors (AIM): A Cross-Sectional Study. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(8):1125. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare11081125>
369. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1537–1538. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2007.02.037>
370. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133428. doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0133428>
371. Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatics inhaling high dose corticosteroids. *Respir Med*. 1991;85(6):501–510. doi: [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(06\)80268-4](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(06)80268-4)
372. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):549–556. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2006.01.011>
373. Schatz M, Mosen DM, Kosinski M, et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home. *Am J Manag Care*. 2007;13(12):661–667.
374. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):817–825. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2006.12.662>
375. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902–907. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
376. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, et al. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. *Pediatrics*. 2011;127(3):737–747. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1465>
377. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:895–902.e1–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.035>
378. Murray CS, Poletti G, Keadze T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*. 2006;61(5):376–382. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2005.042523>
379. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, et al. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. *Respir Med*. 2017;132:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.09.004>
380. Qanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–1343.
381. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy*. 2014;69(4):510–516. doi: <https://doi.org/10.1111/ALL.12368>
382. Терехова Е.П., Себекина О.В., Ненашева Н.М., Терехов Д.В. Правильный выбор ингаляционного устройства как фактор повышения приверженности назначенной терапии у пациента с бронхиальной астмой // Практическая аллергология. — 2021. — № 2. — С. 54–65. — doi: https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_54_65 [Terekhova EP, Sebekina OV, Nenasheva NM, Terekhov DV. The right choice of inhalation device as a factor of increasing adherence to the prescribed therapy in a patient with bronchial asthma. *Practical Allergology*. 2021;(2):54–65. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_54_65]
383. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. — 304 с. [Nenasheva NM. *Bronkhial'naya astma. Sovremennyy vzglyad na problemu*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 304 p. (In Russ.)]

Приложение 1
Тест по контролю над астмой (АСТ) [372, 373]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **Инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у взрослых пациентов и подростков старше 12 лет**

Содержание (шаблон):

Вопросы					Баллы
1. Как часто за последние 4 недели астма мешала вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?					
Все время	Очень часто	Иногда	Редко	Никогда	
1	2	3	4	5	
2. Как часто за последние 4 недели вы отмечали у себя затрудненное дыхание?					
Чаше, чем раз в день	1 раз в день	От 3 до 6 раз в неделю	1 или 2 раза в неделю	Ни разу	
1	2	3	4	5	
3. Как часто за последние 4 недели вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?					
4 ночи в неделю или чаще	2–3 ночи в неделю	1 раз в неделю	1 или 2 раза	Ни разу	
1	2	3	4	5	
4. Как часто за последние 4 недели вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беродуал, Атровент, сальбутамол) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин Небулы)?					
3 раза в день или чаще	1 или 2 раза в день	2 или 3 раза в неделю	1 раз в неделю или реже	Ни разу	
1	2	3	4	5	
5. Как бы вы оценили, насколько вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?					
Совсем не удавалось контролировать	Плохо удавалось контролировать	В некоторой степени удавалось контролировать	Хорошо удавалось контролировать	Полностью удавалось контролировать	
1	2	3	4	5	
Итого					

Ключ (интерпретация): Шкала АСТ включает в себя 5 пунктов для самостоятельного заполнения пациентом, каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (общее значение шкалы — 5–25 баллов). Сумма 25 баллов означает полный контроль; сумма 20–24 балла означает, что астма контролируется хорошо; сумма 19 баллов и меньше свидетельствует о неконтролируемой астме.

Пояснения:

- **25 баллов — вы ПОЛНОСТЬЮ КОНТРОЛИРОВАЛИ** астму за последние 4 недели. У вас не было симптомов астмы и связанных с ней ограничений. Проконсультируйтесь с врачом, если ситуация изменится;
- **от 20 до 24 баллов — за последние 4 недели вы ХОРОШО КОНТРОЛИРОВАЛИ** астму, но не ПОЛНОСТЬЮ. Ваш врач поможет вам добиться ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ;
- **менее 20 баллов — за последние 4 недели вам НЕ удавалось КОНТРОЛИРОВАТЬ** астму. Ваш врач может посоветовать вам, какие меры нужно принимать, чтобы добиться улучшения контроля над вашим заболеванием.

Приложение 2
Тест по контролю над астмой у детей (с-АСТ) [374]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **Инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у детей в возрасте от 4 до 11 лет**

Содержание (шаблон):

					Баллы
1. Как у тебя дела с астмой сегодня?					
0 Очень плохо	1 Плохо	2 Хорошо	3 Очень хорошо		
2. Как сильно астма мешает тебе бегать, заниматься физкультурой или играть в спортивные игры?					
0 Очень мешает, я совсем не могу делать то, что мне хочется	1 Мешает, и это меня расстраивает	2 Немножко мешает, но это ничего	3 Не мешает		
3. Кашляешь ли ты из-за астмы?					
0 Да, все время	1 Да, часто	2 Да, иногда	3 Нет, никогда		
4. Просыпаешься ли ты по ночам из-за астмы?					
0 Да, все время	1 Да, часто	2 Да, иногда	3 Нет, никогда		
5. Как часто за последние 4 недели ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?					
5 Ни разу	4 1–3 дня	3 4–10 дней	2 11–18 дней	1 19–24 дня	0 Каждый день
6. Как часто за последние 4 недели у вашего ребенка было свистящее дыхание из-за астмы в дневное время?					
5 Ни разу	4 1–3 дня	3 4–10 дней	2 11–18 дней	1 19–24 дня	0 Каждый день
7. Как часто за последние 4 недели ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?					
5 Ни разу	4 1–3 дня	3 4–10 дней	2 11–18 дней	1 19–24 дня	0 Каждый день
ИТОГО					

Ключ (интерпретация): Тест состоит из 7 вопросов: вопросы с 1-го по 4-й предназначены для ребенка (4-балльная оценочная шкала ответов: от 0 до 3 баллов), а вопросы 5–7 — для родителей (6-балльная шкала: от 0 до 5 баллов). Результатом теста является сумма оценок за все ответы в баллах (максимальная оценка — 27 баллов).

Пояснения: Оценка 20 баллов и выше соответствует контролируемой астме, от 13 до 19 баллов — астма контролируется недостаточно эффективно, и пациенту рекомендуется воспользоваться помощью врача для пересмотра плана лечения, 12 баллов и ниже — неконтролируемая астма.

Приложение 3
Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5) [375]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **Инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у пациентов 6 лет и старше**

Содержание (шаблон):

							Баллы
1. В среднем как часто за последнее время вы просыпались ночью из-за астмы?							
0 Никогда	1 Очень редко	2 Редко	3 Несколько раз	4 Много раз	5 Очень много раз	6 Не мог(-ла) спать из-за астмы	
2. В среднем насколько сильны были симптомы астмы, когда вы просыпались утром в течение последней недели?							
0 Симптомы не было	1 Очень слабые симптомы	2 Слабые симптомы	3 Умеренные симптомы	4 Довольно сильные симптомы	5 Сильные симптомы	6 Очень сильные симптомы	
3. В целом насколько вы были ограничены в своих профессиональных повседневных занятиях из-за астмы в течение последней недели?							
0 Совсем не ограничен(-а)	1 Чуть-чуть ограничен(-а)	2 Немного ограничен(-а)	3 Умеренно ограничен(-а)	4 Очень ограничен(-а)	5 Чрезвычайно ограничен(-а)	6 Полностью ограничен(-а)	
4. В целом какую часть времени в течение последней недели у вас были хрипы в груди?							
0 Никогда	1 Очень редко	2 Редко	3 Иногда	4 Значительную часть времени	5 Подавляющую часть времени	6 Все время	
5. В целом была ли у вас одышка из-за астмы в течение последней недели?							
0 Одышки не было	1 Очень небольшая	2 Небольшая	3 Умеренная	4 Сильная	5 Довольно сильная	6 Очень сильная	
ИТОГО							

Ключ (интерпретация): **Опросник состоит из 5 вопросов о частоте и степени выраженности симптомов астмы за последнюю неделю, выраженность симптомов оценивают по 7-балльной шкале от 0 до 6 баллов. Таким образом, общий индекс по опроснику ACQ-5 может варьировать от 0 — полностью контролируемая астма до 6 — абсолютно неконтролируемая астма. Значение ACQ-5 < 0,75 достоверно свидетельствует о хорошем контроле бронхиальной астмы, а ACQ-5 > 1,5 говорит о неконтролируемом течении заболевания.**

Пояснения: **Все баллы суммируются, затем сумма делится на число вопросов (5), таким образом, общий индекс может быть от 0 до 6.**

Приложение 4
Опросник по контролю над бронхиальной астмой у детей от 5 лет и младше (TRACK) [376]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **Инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у пациентов от 5 лет и младше**

Содержание (шаблон):

					Баллы
1. В течение последних 4 недель как часто вашего ребенка беспокоили проблемы с дыханием, такие как свистящее дыхание, кашель или одышка?					
20 Нисколько	15 1 или 2 раза	10 1 раз в неделю	5 2 или 3 раза в неделю	0 4 и более раза в неделю	
2. В течение последних 4 недель как часто проблемы с дыханием у вашего ребенка (свистящее дыхание, кашель или одышка) будили его/ее по ночам?					
20 Нисколько	15 1 или 2 раза	10 1 раз в неделю	5 2 или 3 раза в неделю	0 4 и более раза в неделю	
3. В течение последних 4 недель как часто проблемы с дыханием у вашего ребенка (свистящее дыхание, кашель или одышка) мешали ему играть, ходить в школу или заниматься обычными делами, которые ребенок должен делать в его возрасте?					
20 Нисколько	15 1 или 2 раза	10 1 раз в неделю	5 2 или 3 раза в неделю	0 4 и более раза в неделю	
4. В течение последних 4 недель как часто вам приходилось лечить проблемы с дыханием вашего ребенка (свистящее дыхание, кашель или одышка) с помощью препаратов быстрого действия (сальбутамол, вентолин, ипратропия бромид + фенотерол, беродуал)?					
20 Нисколько	15 1 или 2 раза	10 1 раз в неделю	5 2 или 3 раза в неделю	0 4 и более раза в неделю	
5. В течение последних 12 месяцев как часто вашему ребенку приходилось принимать пероральные кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон) при проблемах с дыханием, не поддающихся лечению другими препаратами?					
20 Нисколько	15 1 или 2 раза	10 1 раз в неделю	5 2 или 3 раза в неделю	0 4 и более раза в неделю	
ИТОГО					

Ключ (интерпретация): **Опросник включает 5 вопросов с оценкой за каждый от 0 до 20 баллов. Общее количество баллов суммируется, и если итоговое значение составляет менее 80 баллов, считается, что астма контролируется недостаточно хорошо.**

Пояснения: **Критерии включения в группу для проведения TRACK-теста: возраст больного менее 5 лет; не менее двух эпизодов одышки, свистящих хрипов или кашля продолжительностью не менее 24 ч; назначение бронхолитиков (β-агонисты, холинолитики или их комбинация) для скорой или неотложной терапии; подтвержденный диагноз БА.**

Приложение 5
Опросник по оценке уровня контроля симптомов бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей от 6 до 11 лет [19]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **Инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у детей старше 6 лет, подростков и взрослых**

Содержание (шаблон):

А. Контроль симптомов БА				
За последние 4 нед у пациента отмечались:		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Потребность в КДБА для купирования симптомов чаще чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Любое ограничение активности из-за БА	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
В. Факторы риска для неблагоприятных исходов				
Оценивать факторы риска при постановке диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями. Измерять функцию легких (ОФВ ₁) в начале терапии, затем спустя 3–6 мес лечения ИГК для регистрации лучших показателей функции легких пациента и затем периодически — для оценки риска				
1) Факторы риска обострения				
Неконтролируемые симптомы		Важный фактор риска развития обострения [377]		
Факторы, усиливающие риск обострений, даже если у пациента имеются незначительные симптомы БА		Лекарственные препараты	Чрезмерное использование КДБА (> 3 ингаляторов (200 доз/мес) в течение года) связано с повышенным риском обострений БА и смерти, особенно если речь идет об использовании > 1 флакона КДБА в месяц	
		Сопутствующие заболевания	Ожирение, хронический риносинусит, ГЭРБ, подтвержденная пищевая аллергия, беременность	
		Экспозиция	Курение, электронные сигареты, воздействие аллергенов при наличии сенсибилизации, загрязнение воздуха	
		Психологические причины	Существенные психологические или социально-экономические проблемы	
		Легочная функция	Низкий ОФВ ₁ (особенно < 60% должного), значительный ответ на бронходилататор	
		Маркеры воспаления T2-типа	Повышение уровня эозинофилов в крови, повышение FeNO (у взрослых с аллергической астмой, принимающих ИГК)	
		Обострения в анамнезе	Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА; ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 мес	
2) Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей				
	Анамнез	Недоношенность, низкая масса тела при рождении и большая прибавка массы тела в младенческом возрасте, хроническая гиперсекреция слизи		
	Терапия	Отсутствие терапии ИГК пациента с тяжелым обострением в анамнезе		
	Экспозиция	Табачный дым, вредные химические вещества; профессиональное или бытовое воздействие загрязнителей		
	Обследование	Низкий исходный показатель ОФВ ₁ , эозинофилия мокроты или крови		

3) Факторы риска развития нежелательных побочных эффектов лекарств:

- системные: частое применение СГК; длительное применение высоких доз или применение сильнодействующих ИГК; также применение Р450-ингибиторов;
- локальные: высокие дозы или сильнодействующие ИГК, плохая техника ингаляции

Ключ (интерпретация): **Согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2023), для определения уровня контроля над симптомами заболевания у взрослых, подростков и детей 6–11 лет используют опросник, состоящий из 4 вопросов, позволяющий оценить состояние пациента за последние 4 нед. В зависимости от количества положительных ответов уровень контроля оценивают как хороший, частичный или не контроль. Данный опросник позволяет также выявлять факторы риска неблагоприятных исходов.**

Пояснения: **Неконтролируемая бронхиальная астма — 3–4 клинических признака за последние 4 нед, частично контролируемая — 1–2 клинических признака за последние 4 нед, хорошо контролируемая — отсутствие перечисленных клинических признаков у пациента.**

Приложение 6 Дополнительный опросник по оценке уровня контроля симптомов бронхиальной астмы у детей от 6 до 11 лет [19]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- **вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **Инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у детей от 6 до 11 лет**

Содержание (шаблон):

Контроль симптомов БА	
Дневные симптомы	Спросите, как часто у ребенка бывают кашель, свистящее дыхание, одышка или тяжелое дыхание (с частотой в неделю или в день). Что провоцирует симптомы? Как удается справиться с симптомами?
Ночные симптомы	Кашель, пробуждение, усталость в течение дня? (Если единственным симптомом является кашель, рассмотрите другие диагнозы, такие как ринит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.)
Использование препаратов, облегчающих симптомы	Как часто используются препараты, облегчающие симптомы БА? Необходимо дифференцировать использование препаратов перед физической нагрузкой (спортивной тренировкой) и их использование для облегчения симптомов
Уровень активности	Какие виды спорта / хобби / интересы есть у ребенка в школе и в свободное время? Каков уровень активности ребенка по сравнению с его сверстниками или братьями и сестрами? Сколько дней ребенок отсутствует в школе? Постарайтесь получить точную картину дня ребенка от самого ребенка, не перебивая его и/или сопровождающее лицо
Факторы риска неблагоприятного исхода	
Обострение	Спросите, как вирусные инфекции влияют на астму ребенка. Мешают ли симптомы занятиям в школе или спортом? Как долго длятся симптомы? Сколько эпизодов было с момента последнего визита к врачу? Были ли неотложные обращения за амбулаторной или стационарной медицинской помощью? Имеется ли письменный план действий? Факторы риска обострений включают в себя наличие обострений в анамнезе, плохой контроль симптомов, низкую приверженность лечению, низкий достаток и стойкий положительный бронходилатационный тест, даже если у ребенка симптомы малочисленны
Легочная функция	Проверка легочной функции. Основное внимание уделяется ОФВ ₁ и соотношению ОФВ ₁ /ФЖЕЛ. Изобразите эти значения в виде процентов от предполагаемых значений, чтобы оценить временную тенденцию
Побочный эффект	Проверяйте рост ребенка не реже одного раза в год, так как плохо контролируемая астма может влиять на рост, а скорость роста может быть ниже в первые 1–2 года лечения ИГК. Спросите о кратности приема и дозе ИГК и оральных кортикостероидов
Факторы, относящиеся к лечению	
Техника ингаляции	Попросите ребенка показать, как он использует свой ингалятор. Проверьте технику с инструкцией к конкретному устройству
Приверженность лечению	Спросите, имеются ли в доме назначенные ребенку лекарственные препараты (ингаляторы и/или таблетки). Сколько дней в неделю ребенок пользуется ими (например, 0, 2, 4, 7 дней)? Легче ли ребенку помнить о необходимости приема лекарства утром или вечером? Где хранится лекарство — на виду ли оно, чтобы не забыть?

Цели/опасения	Есть ли у ребенка, его родителей/опекунов какие-либо опасения по поводу астмы (например, страх перед лекарствами, побочными эффектами, помехами в деятельности)?
Сопутствующие заболевания	
Аллергический ринит	Зуд, чихание, обструкция носа? Может ли ребенок дышать через нос? Какие лекарства принимаются для лечения назальных симптомов?
Экзема	Нарушение сна, топические кортикостероиды?
Пищевая аллергия	Есть ли у ребенка аллергия на какие-либо продукты? (Подтвержденная пищевая аллергия является фактором риска смерти, связанной с астмой.)
Ожирение	Проверьте индекс массы тела с поправкой на возраст. Спросите о диете и физической активности
Другие исследования (при необходимости)	
Ведение дневника (в течение 2 нед)	Если на основании вышеприведенных вопросов невозможно четко оценить степень контроля заболевания, попросите ребенка или его родителей/опекунов вести ежедневный дневник, включающий внесение симптомов БА, лекарственных препаратов для облегчения симптомов, а также пиковой скорости выдоха (лучшее значение из 3 показателей) в течение 2 нед
Факторы риска стойкого ограничения воздушного потока <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелая астма с несколькими госпитализациями • Бронхиолит в анамнезе 	
Факторы риска развития побочных эффектов лекарственных средств <ul style="list-style-type: none"> • Системные: частые курсы оральных глюкокортикоидных лекарственных препаратов, высокие дозы и/или сильнодействующие ИГК • Местные: использование средних и высоких доз ИГК или сильнодействующих ИГК; неправильная техника использования ингалятора; отсутствие защиты кожи и глаз при использовании ИГК с помощью небулайзера или спейсера с маской 	
Тест с физической нагрузкой	Предоставляет информацию о гиперреактивности дыхательных путей и физической форме. Проводится в том случае, если при использовании других инструментов все равно трудно оценить контроль астмы

Ключ (интерпретация): **Согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2023), дополнительно к другим опросникам для оценки контроля астмы и оценки рисков неблагоприятных исходов у детей от 6 до 11 лет используют дополнительный опросник, позволяющий оценить не только уровень контроля БА, но и влияние заболевания на качество жизни, ежедневную активность, выявить факторы риска стойкого ограничения воздушного потока и факторы риска развития побочных эффектов лекарственных средств.**

Приложение 7
Дополнительный опросник по оценке уровня контроля симптомов бронхиальной астмы у детей младше 5 лет [19]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник**
- другое (уточнить): _____

Назначение: **Инструмент для оценки контроля бронхиальной астмы у детей до 5 лет**

Содержание (шаблон):

А. Контроль симптомов БА		Уровень контроля симптомов БА		
Были ли за последние 4 нед у ребенка:		Хорошо контролируемый	Частично контролируемый	Неконтролируемый
Дневные симптомы астмы, длящиеся несколько минут и более 1 раза в неделю?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1–2 пункта из перечисленного	3–4 пункта из перечисленного
Ограничивает ли ребенок свою активность в связи с БА (играет/бегает меньше, чем другие дети, быстро устает во время прогулки/игры)?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Потребность в КДБА более 1 раза в неделю?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Ночные пробуждения или ночной кашель, связанные с БА?	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Б. Прогнозируемый риск неблагоприятных исходов при БА				
Факторы риска обострений астмы в ближайшие несколько месяцев <ul style="list-style-type: none">Неконтролируемые симптомы астмыОдно или несколько тяжелых обострений (вызов бригады скорой помощи, госпитализация или курс оральных кортикостероидов) в течение предыдущего годаНачало обычного для ребенка сезона обострений (особенно осенью)Экспозиция табачного дыма; воздействие поллютантов в помещении или на улице; экспозиция аллергенов в помещении (например, клещи домашней пыли, тараканы, домашние животные, плесень), особенно в сочетании с вирусной инфекцией [378]Серьезные психологические или социально-экономические проблемы у ребенка или семьиНизкая приверженность приему ИГК или неправильная техника ингаляцииЗагрязнение окружающей среды (NO₂ и другие поллютанты) [379]				

Ключ (интерпретация): **Согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2023), для определения уровня контроля над симптомами заболевания у детей младше 5 лет используют опросник, состоящий из 4 вопросов, позволяющий оценить состояние пациента за последние 4 нед. В зависимости от количества положительных ответов уровень контроля оценивают как хороший, частичный или не контроль. Данный опросник позволяет также выявлять факторы риска неблагоприятных исходов.**

Пояснения: Неконтролируемая бронхиальная астма — 3–4 клинических признака за последние 4 нед, частично контролируемая — 1–2 клинических признака за последние 4 нед, хорошо контролируемая — отсутствие перечисленных клинических признаков у пациента.

Приложение 8 Примеры формулировки клинического диагноза бронхиальной астмы

В диагнозе должны быть указаны:

- этиология (если установлена);
- степень тяжести;
- уровень контроля;
- степень дыхательной недостаточности;
- сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на течение БА;
- при наличии — обострение с указанием его степени тяжести.

Примеры формулировок диагноза

- Бронхиальная астма, аллергическая, среднетяжелого течения, контролируемая. ДН 0 ст. Аллергический ринит круглогодичный, легкое течение. Сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли.
- Бронхиальная астма, неаллергическая, эозинофильная, средней тяжести, частично контролируемая. ДН 0 ст. Хронический полипозный риносинусит. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов и противоревматических препаратов.
- Бронхиальная астма, аллергическая, средней тяжести, обострение средней тяжести. ДН I ст. Аллергический ринит, персистирующий, тяжелое течение, обострение. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам (деревья).
- Бронхиальная астма, смешанная (аспириновая, аллергическая), эозинофильная, средней тяжести, частично контролируемая. ДН 0 ст. Аллергический ринит, персистирующее течение. Хронический рецидивирующий полипозный риносинусит. Сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли.
- Бронхиальная астма, неаллергическая (аспириновая), гормонозависимая, тяжелого течения, с поздним началом, неконтролируемая. ДН 0 ст. Хронический полипозный риносинусит. Ожирение III ст. Распространенный остеопороз, компрессионный перелом поясничного отдела позвоночника.
- Профессиональная бронхиальная астма, вызванная контактом со смешанной растительной пылью, аллергическая, персистирующая, средней тяжести, частично контролируемая. ДН I ст. Профессиональный аллергический ринит. Гиперчувствительность к зерновой и мучной пыли (альфа-амилаза).
- Профессиональная бронхиальная астма, вызванная контактом с токсическими веществами, неаллергическая ирритативная, легкая персистирующая, частично контролируемая, ДН 0 ст.

Приложение 9 Клинические признаки, повышающие вероятность бронхиальной астмы у детей младше 5 лет

Показатель \ Вероятность БА	БА маловероятна	БА вероятна	Высокая степень вероятности БА
Симптомы, возникающие во время ОРИ	Кашель, затруднение дыхания, свистящие хрипы, длящиеся менее 10 дней	Кашель, затруднение дыхания, свистящие хрипы, длящиеся более 10 дней	Кашель, затруднение дыхания, свистящие хрипы, длящиеся менее 10 дней
Частота возникновения симптомов	2–3 в год	> 3 эпизодов в год либо тяжелое течение и/или ухудшение симптоматики в ночное время	> 3 эпизодов в год либо тяжелое течение и/или ухудшение симптоматики в ночное время
Наличие симптомов вне эпизодов ОРИ	Нет	Могут появляться периодический кашель, свистящее или затрудненное дыхание	Могут появляться периодический кашель, свистящее или затрудненное дыхание во время игр или смеха
Аллергоанамнез			Аллергическая сенсibilизация, атопический дерматит, пищевая аллергия, наличие БА у членов семьи

Примечание. БА — бронхиальная астма; ОРИ — острая респираторная инфекция.

Таким образом, для ребенка до 5 лет с эпизодами рецидивирующего свистящего дыхания в анамнезе диагноз БА становится более вероятным если:

- свистящее дыхание или кашель появляются на фоне физической нагрузки, при смехе, плаче или в отсутствие явных признаков респираторной инфекции;
- наличие сопутствующих аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит) у самого ребенка или наличие сенсibilизации к аллергенам или астмы у родственников первой линии;
- клиническое улучшение в течение 2–3-месячного курса низкодозной терапии ИГК в сочетании с короткодействующими β_2 -агонистами по требованию. При отмене терапии наступает ухудшение;
- исключены альтернативные заболевания [19].

Приложение 10

Клинические признаки, свидетельствующие о высокой вероятности бронхиальной астмы у взрослых

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия БА	Клинические признаки, уменьшающие вероятность наличия БА
<ul style="list-style-type: none"> Наличие более одного из следующих симптомов — хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях: <ul style="list-style-type: none"> ухудшения симптомов ночью и рано утром; возникновения симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха; возникновения симптомов после приема ацетилсалициловой кислоты или бета-адреноблокаторов Наличие атопических заболеваний в анамнезе Наличие БА и/или атопических заболеваний у родственников Распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки Низкие показатели ПСВ или ОФВ₁ (ретроспективно или в серии исследований), не объяснимые другими причинами Эозинофилия периферической крови, не объяснимая другими причинами 	<ul style="list-style-type: none"> Выраженные головокружения, потемнение в глазах, парестезии Хронический продуктивный кашель при отсутствии свистящих хрипов или удушья Постоянно нормальные результаты обследования грудной клетки при наличии симптоматики Изменение голоса Возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний Наличие большого стажа курения (более 20 пачек/лет) Заболевания сердца Нормальные показатели ПСВ или спирометрии (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) при наличии клинических проявлений

Примечание. БА — бронхиальная астма; ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с.

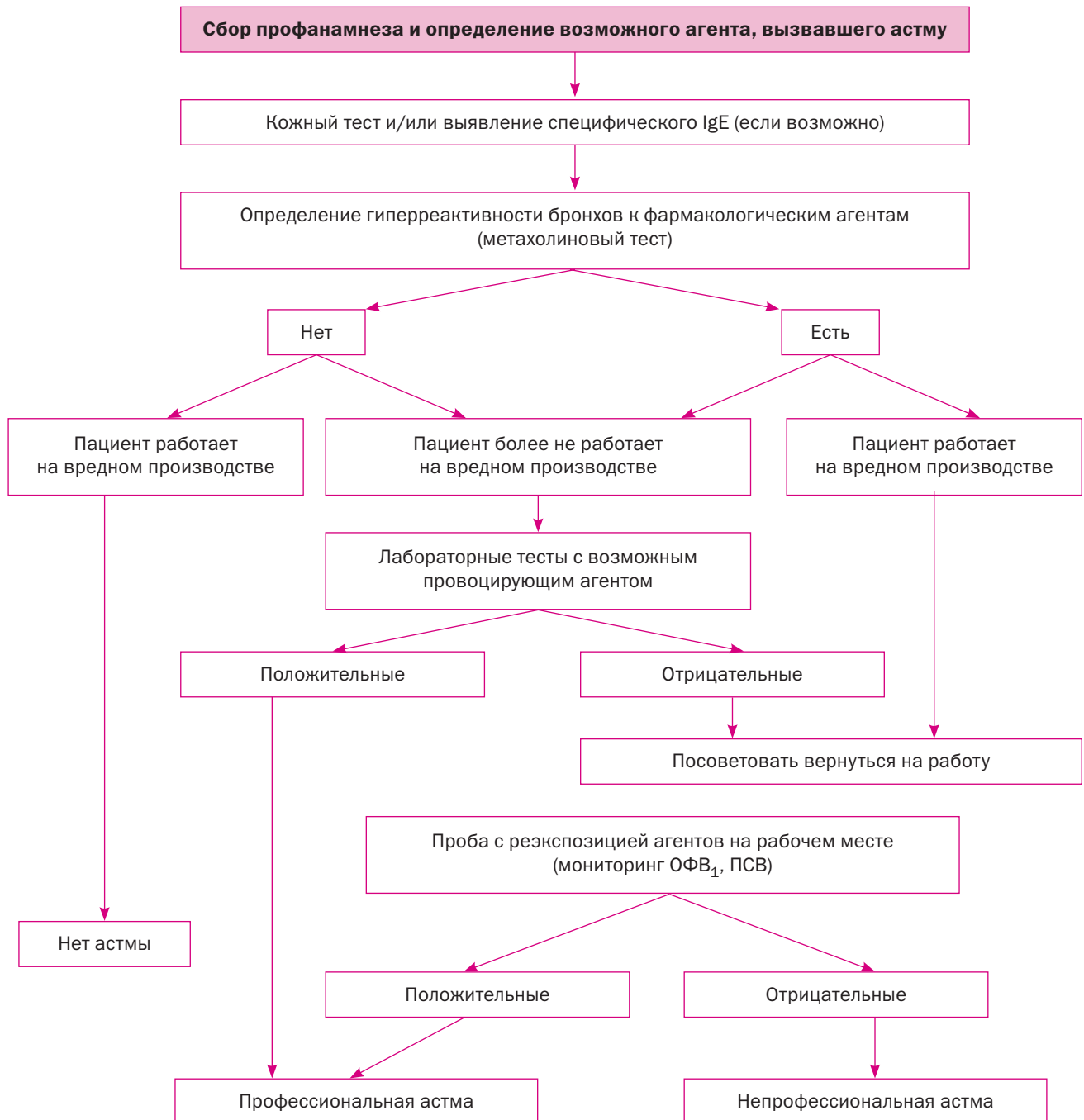
Приложение 11

Подтверждение вариабельности дыхательных объемов у детей в возрасте старше 6 лет и взрослых

Критерии	Интерпретация
1. Документально подтвержденная вариабельность функции легких (один и более из перечисленных)	Чем сильнее выражена вариабельность или чем чаще она выявляется, тем больше вероятность диагноза астмы При отрицательных первичных результатах исследование необходимо повторить в период ухудшения или ранним утром
Положительный тест на обратимость бронхиальной обструкции (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)	Взрослые: увеличение ОФВ ₁ более чем на 12% и > 200 мл (вероятность диагноза БА выше, если увеличение ОФВ ₁ составляет > 15% и > 400 мл) Дети: увеличение ОФВ ₁ по сравнению с исходным уровнем на > 12% от прогнозируемого
Значительная вариабельность ПСВ, измеряемого дважды в день (утром и вечером), в течение 2 нед	Взрослые: среднесуточная вариабельность ПСВ > 10% Дети: среднесуточная вариабельность ПСВ > 13%
Улучшение легочной функции через 4 нед лечения	Взрослые: увеличение ОФВ ₁ более чем на 12% и > 200 мл (или ПСВ более чем на 20%) по сравнению с исходным уровнем спустя 4 нед лечения ИГК. Измерение проводится при отсутствии признаков респираторной инфекции
Положительный тест с физической нагрузкой (исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой)	Взрослые: снижение ОФВ ₁ более чем на 10% и > 200 мл от исходного уровня [92] Дети: снижение ОФВ ₁ более чем на 12% от прогнозируемого или ПСВ более чем на 15% от исходного уровня
Положительный бронхопровокационный тест (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) (проводится у взрослых)	Снижение ОФВ ₁ по сравнению с исходным уровнем на 15% и более при стандартной гипервентиляции, использовании гипертонического солевого раствора или маннитола либо на 20% и более при использовании стандартных доз метахолина (с доступным для пробы веществом)
Значительная вариабельность легочной функции между осмотрами (высокая специфичность, но низкая чувствительность)	Взрослые: изменение ОФВ ₁ более чем на 12% и > 200 мл между консультациями специалиста (вне признаков респираторной инфекции) Дети: изменение ОФВ ₁ более чем на 12% или изменение ПСВ более чем на 15% между консультациями специалистов (в том числе и в период респираторной инфекции)
и	
2. Документально подтвержденное ограничение экспираторного воздушного потока	При снижении ОФВ ₁ подтверждено, что соотношение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ также снижено по сравнению с нижней границей нормы (> 0,75–0,80 у взрослых и > 0,90 у детей) [380]

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с; БА — бронхиальная астма; ПСВ — пиковая скорость выдоха; ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Приложение 12
Алгоритм диагностики профессиональной астмы



Приложение 13
Дифференциальная диагностика астмы у взрослых, подростков и детей 6–11 лет

Возраст	Симптомы	Вероятная патология
6–11 лет	Чихание зуд, заложенность носа, першение в горле Внезапное появление симптомов, односторонние хрипы Рецидивирующие инфекции, продуктивный кашель Рецидивирующие инфекции, продуктивный кашель, синусит Сердечные шумы Преждевременные роды, симптомы с рождения Сильный кашель с продукцией слизи, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта	Хронический кашель, связанный с верхними дыхательными путями Аспирация инородного тела Бронхоэктазы Первичная цилиарная дискинезия Врожденные пороки сердца Бронхолегочная дисплазия Кистозный фиброз
12–39 лет	Чихание зуд, заложенность носа, першение в горле Одышка, инспираторные хрипы (стридор) Головокружение, парестезии, вздохи Продуктивный кашель, рецидивирующие инфекции Сильный кашель с продукцией слизи Сердечные шумы Одышка, семейный анамнез ранней эмфиземы Внезапное появление симптомов	Хронический кашель, связанный с верхними дыхательными путями Индукцированная ларингеальная обструкция Гипервентиляция, дисфункциональное дыхание Бронхоэктазы Кистозный фиброз Врожденные пороки сердца Дефицит альфа-1-антитрипсина Аспирация инородного тела
40+ лет	Одышка, инспираторные хрипы (стридор) Головокружение, парестезии, вздохи Кашель, мокрота, одышка при нагрузке, курение или вредное воздействие Продуктивный кашель, рецидивирующие инфекции Одышка при физнагрузке, ночные симптомы, отеки лодыжек Лечение ингибиторами АПФ Одышка при нагрузке, непродуктивный кашель, деформация пальцев («барабанные палочки») Внезапное появление одышки, боли в груди Одышка, не реагирующая на бронхолитики	Индукцированная ларингеальная обструкция Гипервентиляция, дисфункциональное дыхание ХОБЛ Бронхоэктазы Сердечная недостаточность Кашель, связанный с приемом лекарств Паренхиматозное заболевание легких Тромбоз легочной артерии Центральная обструкция дыхательных путей
Все возраста	Хронический кашель, кровохарканье, одышка и/или утомляемость, лихорадка, (ночная) потливость, анорексия, потеря массы тела	Туберкулез
	Длительные пароксизмы кашля, иногда стридор	Коклюш

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Приложение 14
Дифференциальная диагностика астмы у детей 5 лет и младше

Диагноз	Клинические проявления
Рецидивирующие респираторные инфекции	Кашель, насморк, заложенность носа в течение < 10 дней; между инфекциями симптомы отсутствуют
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Кашель при кормлении; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей; легкая рвота, особенно после больших порций кормления; отсутствие эффекта на терапию БА
Аспирация инородного тела	Эпизод резкого, сильного кашля и/или стридора во время еды или игры; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и кашель; очаговые изменения в легких
Коклюш	Затяжные пароксизмы кашля, часто со стридором и рвотой
Персистирующий бактериальный бронхит	Постоянный влажный кашель; нет эффекта на терапию БА
Врожденные структурные аномалии (например, трахеомалия, врожденная бронхогенная киста)	Шумное дыхание при плаче, приеме пищи или при инфекциях верхних дыхательных путей (шумный вдох (при экстраторакальной локализации) или выдох (при интраторакальной локализации)); резкий кашель; втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе или выдохе; симптомы часто присутствуют с рождения; отсутствие эффекта от лечения БА
Туберкулез	Постоянное шумное дыхание и кашель; лихорадка, не снижающаяся от рутинной антибиотикотерапии; увеличенные лимфатические узлы; нет эффекта от КДБА и ИГК; контакт с больным туберкулезом
Врожденные пороки сердца	Сердечный шум; цианоз при приеме пищи; задержка физического развития; тахикардия; тахипноэ или гепатомегалия; нет эффекта от лечения БА
Кистозный фиброз	Кашель вскоре после рождения; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей; мальабсорбция; рыхлый жирный объемный стул

Первичная цилиарная дискинезия	Кашель и рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей; респираторный дистресс новорожденных, хронические ушные инфекции и постоянные выделения из носа с рождения; отсутствие эффекта от лечения БА; <i>citus inversus</i> встречается примерно у 50% детей
Сосудистое кольцо	Постоянное шумное дыхание; нет ответа на терапию БА
Бронхолегочная дисплазия	Недоношенность с очень низкой массой тела, потребность в длительной ИВЛ или дополнительной дотации кислорода; проблемы с дыханием присутствуют с рождения
Первичный иммунодефицит	Рецидивирующая лихорадка и инфекции (в том числе нереспираторные); отставание в развитии
Ларингеальная дисфункция	Стридор; аномальный крик

Примечание. БА — бронхиальная астма; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты; ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Приложение 15

Алгоритм перехода на нижнюю ступень лечения у взрослых и подростков с хорошо контролируемой астмой

Основные принципы снижения объема терапии (переход на ступень вниз) БА: <ul style="list-style-type: none"> рассмотреть возможность снижения дозы у пациента с хорошо контролируемой БА и стабильной функцией легких в течение 3 мес и более; при наличии обострений в течение последнего года и стойком ограничении воздушного потока снижение дозы проводится под строгим наблюдением врача; выбирать подходящее время (вне ОРВИ, пациент не путешествует, отсутствие беременности); контроль и фиксация симптомов, оценка факторов риска, четкий план действий; снижение дозы ИГК на 25–50% с интервалом в 3 мес возможно и безопасно для большинства пациентов [381] 		
Текущая ступень	Текущая терапия и дозы	Опции для снижения дозы
5-я ступень	Высокая доза ИГК + ДДБА плюс СГК	Оптимизировать ингаляционную терапию и снизить дозу СГК Снизить дозу СГК под контролем эозинофилов мокроты Альтернирующее лечение СГК Заменить СГК на высокодозные ИГК При тяжелой Т2-астме добавить биологическую терапию и снизить дозу СГК
	Высокая доза ИГК + ДДБА плюс другой вид терапии	Обратиться за консультацией к специалисту
4-я ступень	Средние или высокие дозы ИГК + ДДБА (поддерживающая терапия)	Продолжить комбинацию ИГК + ДДБА с 50% снижением ИГК Отмена ДДБА может привести к ухудшению состояния Переход на терапию с использованием ИГК + формотерол в режиме единого ингалятора с более низкой поддерживающей дозой
	Средняя доза ИГК + формотерол (поддерживающая терапия и по потребности ¹)	Снизить поддерживающую дозу ИГК + формотерол* до низкой и продолжать прием в режиме по потребности
	Высокая доза ИГК + второй препарат базисной терапии	Снизить дозу ИГК на 50% и продолжить прием второго препарата
3-я ступень	Низкие дозы ИГК + ДДБА (поддерживающая терапия)	Снизить дозу ИГК + ДДБА до одного раза в день Отмена ДДБА может привести к ухудшению состояния
	Низкая доза ИГК + формотерол (поддерживающая терапия и по потребности*)	Снизить поддерживающую дозу ИГК + формотерол* до 1 раза в день + низкие дозы ИГК + формотерол* по потребности Рассмотреть возможность перехода на низкие дозы ИГК + формотерол* только по потребности
	Средние или высокие дозы ИГК	Снизить дозу ИГК на 50% Добавление АЛТР или ДДБА может позволить снизить дозу ИГК
2-я ступень	Низкие дозы ИГК (поддерживающая терапия)	Однократная ежедневная ингаляция (будесонид, циклесонид) Переход на низкодозовый ИГК + формотерол по потребности Переход на ингаляции ИГК при использовании КДБА по потребности
	Низкие дозы ИГК (поддерживающая терапия) или АЛТР	Переход на низкодозовый ИГК + формотерол по потребности Полный отказ от применения ИГК у взрослых и подростков не рекомендуется, так как повышается риск обострений при использовании только КДБА

Примечание. БА — бронхиальная астма; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; ДДБА — длительнодействующие β_2 -агонисты; СГК — системные глюкокортикоиды; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты. <*> — режим единого ингалятора — низкие дозы будесонида + формотерол или беклометазона + формотерол.

Приложение 16
Низкие, средние и высокие дозы ИГК (монопрепарат или в комбинации с ДДБА)
для подростков от 12 лет и взрослых

ИГК (моно или в комбинации с ДДБА)	Ежедневные дозы, мкг		
	Низкие	Средние	Высокие
Беклометазон (ДАИ, стандартные частицы)	200–500	> 500–1000	> 1000
Беклометазон (ДПИ или ДАИ, ультрамелкие частицы)	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид (ДПИ или ДАИ, стандартные частицы)	200–400	> 400–800	> 800
Циклесонид (ДАИ, ультрамелкие частицы)	80–160	> 160–320	> 320
Флутиказона фуруат (ДПИ) ¹	100		200
Флутиказон (флутиказона пропионат) (ДПИ)	100–250	> 250–500	> 500
Флутиказон (флутиказона пропионат) (ДАИ, стандартные частицы)	100–250	> 250–500	> 500
Мометазон (ДПИ) ²	Зависит от типа ДПИ (см. инструкцию к препарату)		
Мометазон ³ (ДАИ, стандартные частицы)	200–400		> 400

Примечание. Эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от ряда факторов, в том числе ингаляционной техники. ДДБА — длительнодействующие β₂-агонисты; ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ — дозированный порошковый ингалятор. <¹> — флутиказона фуруат зарегистрирован на территории Российской Федерации в составе фиксированной комбинации вилантерол + флутиказона фуруат ДПИ с 12 лет, а также в составе фиксированной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фуруат ДПИ с 18 лет; <²> — мометазон зарегистрирован на территории Российской Федерации в составе фиксированной комбинации мометазон + индакатерол + гликопиррония бромид для применения у взрослых с 18 лет на 4-й и 5-й ступенях терапии; <³> — мометазон в ДАИ не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Приложение 17
Низкие, средние и высокие дозы ИГК (монопрепарат или в комбинации с ДДБА)
для детей от 6 до 11 лет

ИГК (моно или в комбинации с ДДБА)	Ежедневные дозы, мкг		
	Низкие	Средние	Высокие
Беклометазон (ДАИ, стандартные частицы)	100–200	> 200–400	> 400
Беклометазон (ДАИ, ультрамелкие частицы)	50–100	> 200–400	> 200
Будесонид (ДПИ или ДАИ, стандартные частицы)	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид (небулизированный)	250–500	> 500–1000	> 1000
Флутиказон (флутиказона пропионат) (ДПИ)	50–100	> 100–200	> 200
Флутиказон (флутиказона пропионат) (ДАИ, стандартные частицы)	50–100	> 100–200	> 200

Примечание. Эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от ряда факторов, в том числе ингаляционной техники. ДДБА — длительнодействующие β₂-агонисты; ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ — дозированный порошковый ингалятор.

Приложение 18
Низкие дозы для ежедневного применения у детей младше 5 лет

ИГК	Низкие ежедневные дозы, мкг (возрастные группы с доказанной безопасностью применения и хорошей эффективностью)
Беклометазон (ДАИ ¹ , стандартные частицы)	100 (5 лет и старше)
Беклометазон (ДАИ, ультрамелкие частицы)	50 (5 лет и старше)
Будесонид (небулизированный)	500 (6 мес и старше)
Флутиказон (флутиказона пропионат) (ДАИ, стандартные частицы) ²	50
Циклесонид (ДАИ, ультрамелкие частицы)	Недостаточно исследован у детей 5 лет и младше

Примечание. ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор. <¹> — у детей ДАИ всегда следует использовать со спейсером; <²> — флутиказон (флутиказона пропионат) зарегистрирован на территории Российской Федерации в виде монопрепарата для детей в возрасте от 1 года, в комбинации сальметерол + флутиказон — для детей с 4 лет, в комбинации сальметерол + флутиказон доступен также в виде ДПИ для детей 4 лет и старше.

Приложение 19
Вторичная профилактика бронхиальной астмы (взрослые, подростки, дети)

Меры профилактики	Рекомендации
Прекращение курения, пассивного курения и использования вейпов	<ul style="list-style-type: none"> Настоятельно рекомендовать пациентам с БА отказаться от курения Рекомендовать родителям детей с БА не курить и не разрешать другим курить в присутствии ребенка (в помещении, автомобиле и пр.) Настоятельно рекомендовать пациентам с БА избегать воздействия окружающего дыма Обследовать курильщиков / бывших курильщиков на предмет наличия ХОБЛ или сочетания БА и ХОБЛ, поскольку может возникнуть необходимость дополнительной стратегии лечения
Физическая активность	<ul style="list-style-type: none"> Поощрять пациентов с БА к регулярным занятиям физической культурой, так как это полезно для здоровья в целом Предоставить пациенту рекомендации по профилактике бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой, с помощью: <ul style="list-style-type: none"> разминки перед физической нагрузкой; применения КДБА (или ИГК + КДБА) перед физической нагрузкой; применения низкодозового ИГК + формотерол перед физической нагрузкой Регулярная физическая активность улучшает сердечно-легочную функцию и положительно сказывается на контроле БА, в том числе при занятиях плаванием у молодых людей с астмой Внедрение физической активности в повседневную жизнь взрослых пациентов со среднетяжелой/тяжелой БА приводит к улучшению состояния Отсутствуют доказательства предпочтительного типа физической активности при БА
Минимизация экспозиции аллергенов и раздражителей на рабочем месте и дома (ПБА)	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендовано у пациентов с поздним дебютом БА уточнить информацию о возможном воздействии раздражающих газов или частиц как на рабочем месте, так и дома При установлении диагноза ПБА как можно скорее выявить и устранить воздействие на пациента сенсибилизирующих агентов, вызвавших заболевание Пациентов с подозрением на ПБА или подтвержденным диагнозом следует незамедлительно направить в специализированное медицинское учреждение
Отказ от лекарственных средств, которые могут ухудшить течение БА	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендовано перед назначением НПВП уточнить у пациента наличие диагноза БА. Советуйте пациентам прекратить их применение, если БА обостряется Рекомендовано уточнять у пациентов с БА информацию о сопутствующей терапии Ацетилсалициловая кислота и другие НПВП и противоревматические препараты обычно не противопоказаны при БА, за исключением случаев, когда в анамнезе у пациента имеется неблагоприятная реакция на эти препараты Решение о назначении бета-адреноблокаторов принимается в каждом конкретном случае. Начинать лечение нужно под наблюдением врача БА не является абсолютным противопоказанием в случае необходимости назначения селективных бета-блокаторов. Однако следует учитывать соотношение риск/польза
Здоровое питание	Следует рекомендовать пациентам с БА придерживаться диеты с высоким содержанием овощей и фруктов с учетом общей пользы для здоровья
Избегание контакта с аллергенами в помещении	<ul style="list-style-type: none"> Избегание аллергенов не рекомендуется в качестве основной стратегии при лечении БА Устранение сырости или плесени в доме уменьшает симптомы БА и использование лекарственных препаратов у взрослых Для пациентов, сенсибилизированных к клещам домашней пыли и/или домашним животным, имеются ограниченные данные о клинической пользе указанной стратегии при БА (только у детей) Стратегии по снижению экспозиции аллергенов часто сложны и дорогостоящи. Отсутствуют валидированные методы идентификации пациентов, которым данная стратегия может принести реальную пользу
Снижение массы тела	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендовано включить программу снижения массы тела в план лечения пациентов с ожирением и БА Для взрослых пациентов с ожирением и БА диета для снижения массы тела плюс аэробные и силовые упражнения 2 раза в неделю более эффективны для контроля симптомов, чем только диета
Дыхательные упражнения	Дыхательные упражнения могут быть полезным дополнением к фармакотерапии БА относительно симптомов и качества жизни, однако не снижают риска обострений и не оказывают влияния на функцию легких
Избегание контакта с факторами загрязнения окружающей среды (поллютантами) в доме	Рекомендовать пациентам с БА использовать экологичные источники тепла и оборудование для приготовления пищи. По возможности указанные приборы должны выводить вещества, загрязняющие воздух, на улицу

Избегание контакта с аллергенами внешней среды	Для сенсibilизированных пациентов при повышенной концентрации пыльцы и плесени в окружающей среде рекомендовано держать окна закрытыми, меньше выходить на улицу, пользоваться кондиционером. Это помогает снизить воздействие аллергенов
Работа со стрессовым фактором	<ul style="list-style-type: none">• Рекомендовано объяснить пациенту необходимость работы с эмоциональным стрессом, если он ухудшает течение БА• Методы релаксации и дыхательные упражнения могут быть полезны• Рекомендовано направить пациента с симптомами тревоги и депрессии к специалисту для оценки психического здоровья
Устранение социальных рисков	Исследованиями подтверждено, что комплексные меры по устранению социальных рисков могут помочь снизить у пациентов детского возраста потребность в обращениях за неотложной помощью и госпитализациях
Избегание контакта с факторами загрязнения окружающей среды (поллютантами) на улице или погодными факторами	<ul style="list-style-type: none">• При неблагоприятных условиях окружающей среды (очень холодная погода или высокая загрязненность воздуха) рекомендуется по возможности оставаться в помещении с контролируемым климатом и избегать повышенной физической активности на открытом воздухе• Избегать пребывания в загрязненной окружающей среде во время ОРВИ
Избегание пищевых продуктов при пищевой сенсibilизации и аллергии	<ul style="list-style-type: none">• Отказ от пищи не рекомендуется, если только не доказана аллергия или сенсibilизация к пищевым химическим компонентам с помощью оральных провокационных проб• Для пациентов с подтвержденной пищевой аллергией отказ от пищевых аллергенов может уменьшить количество обострений БА• При подтвержденной сенсibilизации к пищевым химическим компонентам полный отказ от них обычно не требуется, так как чувствительность часто снижается при улучшении контроля над БА

Примечание. БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; КДБА — короткодействующие β₂-агонисты; ИГК — ингаляционные глюкокортикостероиды; ПБА — профессиональная бронхиальная астма; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Приложение 20
План действий при обострении бронхиальной астмы для взрослых и подростков

Исходная терапия	Изменение терапии (в течение 1–2 нед) при обострении БА
Повышение дозы препаратов для облегчения симптомов БА	
Низкие дозы ИГК + формотерол	Увеличить частоту приема низких доз ИГК + формотерол по потребности (для пациентов, получающих ИГК + формотерол по потребности или в качестве базисной терапии плюс ИГК + формотерол по потребности (в режиме единого ингалятора))*
КДБА	Увеличить частоту применения КДБА или комбинации КДБА + ипратропия бромид (фенотерол + ипратропия бромид). Для ДАИ добавить спейсер. Возможно использование небулайзера
ИГК	Рекомендуется назначение повторных ингаляций ИГК после каждой ингаляции КДБА. Возможно проведение небулайзерной терапии: будесонид после ингаляции КДБА или после ингаляции комбинации фенотерол + ипратропия бромид
Комбинация ИГК + КДБА	Увеличение числа ингаляций по потребности ИГК + КДБА
Увеличение объема базисной терапии	
ИГК + формотерол базисная терапия плюс по потребности (в режиме единого ингалятора)	Продолжение базисной терапии в прежнем объеме, увеличение дозы ИГК + формотерол по потребности*
Базисная терапия ИГК + КДБА по потребности	Рассмотреть увеличение дозы ИГК в 4 раза
Базисная терапия ИГК + формотерол плюс КДБА по потребности	Рассмотреть увеличение дозы ИГК + формотерол в 4 раза*
ИГК + ДДБА плюс КДБА по потребности	Переход на более высокую дозу ИГК + ДДБА. У взрослых рассмотреть возможность добавления отдельного ингалятора ИГК для увеличения дозы в 4 раза
Добавить СГК и связаться с врачом; пересмотр перед отменой	

СГК (преднизолон)	<ul style="list-style-type: none"> • Добавлять СГК при тяжелых обострениях (например, при ПСВ или $\text{ОФВ}_1 < 60\%$ от индивидуального наилучшего или прогнозируемого) или если пациент не отвечает на лечение в течение 48 ч • Предпочтителен утренний прием • Взрослые: преднизолон* 40–50 мг/сут, обычно в течение 5–7 дней • Если СГК назначаются менее чем на 2 нед, постепенной отмены не требуется
-------------------	---

Примечание. БА — бронхиальная астма; ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ДДБА — длительнодействующие β_2 -агонисты; СГК — системные глюкокортикоиды; ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ_1 — объем форсированного выдоха за 1-ю с. <*> — максимальная суточная доза для взрослых и подростков составляет 12 ингаляций будесонида + формотерол (по формотеролу 54 мкг) или 8 ингаляций беклометазона + формотерол (48 мкг формотерола).

Для детей в возрасте от 6 до 11 лет, получающих терапию в режиме единого ингалятора, максимальная суточная доза будесонид + формотерол составляет 8 ингаляций. В Российской Федерации режим единого ингалятора зарегистрирован для детей с 12 лет, таким образом, назначение в режиме по потребности для детей от 6 до 11 лет — off-label.

Приложение 21

План действий при обострении бронхиальной астмы для детей младше 5 лет

1. При появлении признаков обострения начать с 200 мг салбутамола (2 ингаляции) через спейсер с лицевой маской.
2. Ингаляции можно повторить дважды с интервалом в 20 мин.
3. При обострении БА на фоне ОРИ — высокие дозы небулированного ИГК.
4. Если ребенок получает базисную терапию ИГК — удвоить дозу препарата.
5. Если ребенок получает базисную терапию АЛТР — добавить ИГК в низких дозах.

Приложение 22

Выбор средства доставки лекарственного препарата

При назначении ингаляционной терапии пациенту с БА подбор средства доставки лекарственного препарата осуществляют персонализированно с целью повышения эффективности назначенного лечения [19, 382].

Основные типы для ингаляционной доставки ЛС на сегодняшний день это:

- дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), использующиеся преимущественно со спейсером;
- ДАИ, активируемые вдохом (ДАИ-АВ);
- дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ);
- «мягкие» аэрозоли (soft-mist) Респимат;
- небулайзеры [382].

Выбор ингаляционного устройства зависит от способности пациента правильно его использовать; предпочтений пациента; объемной скорости вдоха (скорости воздушного потока на вдохе, л/мин); внутреннего сопротивления (респираторного сопротивления) устройства; возможности обучить пациента технике ингаляции и контролировать ее в дальнейшем.

Для пациентов 6 лет и старше предпочтительными ингаляционными устройствами являются ДПИ или ДАИ, активируемый вдохом, или ДАИ с соответствующим спейсером с мундштуком [19, 382].

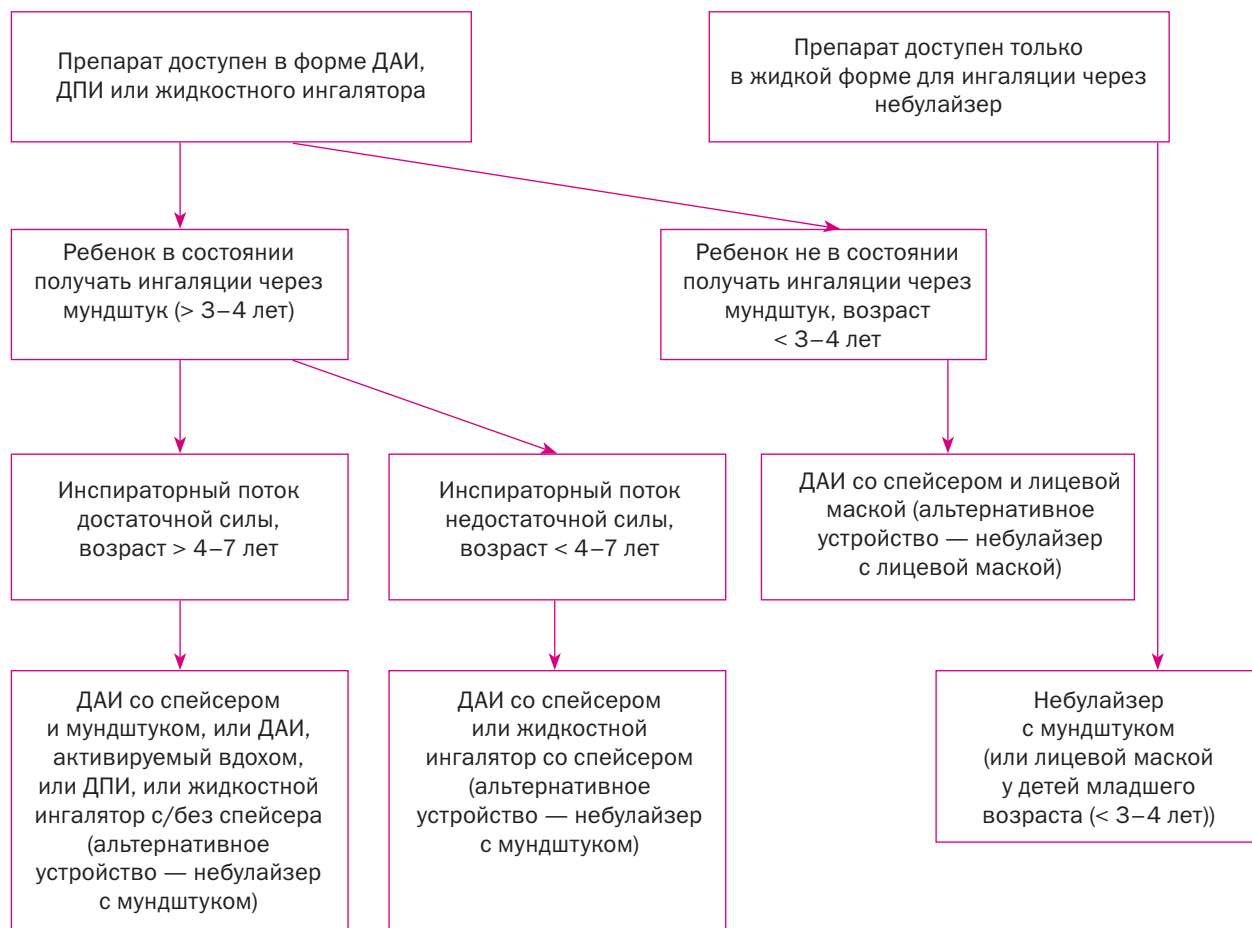
Для пациентов младше 5 лет оптимальным устройством доставки лекарственного препарата может быть дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером с лицевой маской или без нее в зависимости от возраста; для самых маленьких пациентов в случае инициации терапии, а также при обострении может быть выбран небулайзер (для ингаляций с лицевой маской или с мундштуком).

Алгоритм выбора средств доставки у взрослых и детей различных возрастных изложен в Приложении 23.

При назначении терапии проводят обучение пациента с БА (а также его родителей, опекунов) технике ингаляции, в дальнейшем — контролируют ее соблюдение с целью оптимизации лечения [19, 382].

Неправильная техника ингаляции является основной причиной недостаточного контроля над БА [19, 383].

Приложение 23
Алгоритм выбора устройства доставки для ингаляционной терапии у детей



Н.А. Аверкина¹, А.А. Баранов^{2, 3}, С.В. Бельмер⁴, Т.Т. Бораева⁵, Т.Э. Боровик^{3, 6}, Т.В. Бушуева^{6, 7}, Е.А. Вишнёва^{2, 4}, А.В. Горелов^{3, 8}, О.С. Гундобина², М.М. Гурова^{9, 18}, Ю.А. Дмитриева^{10, 14}, И.Н. Захарова¹⁰, Н.Г. Звонкова^{3, 5}, А.А. Звягин¹¹, Н.З. Зокиров¹², Е.В. Кайтукова^{2, 4}, Л.Я. Климов¹⁹, Е.В. Комарова², Е.А. Корниенко⁹, Е.И. Кондратьева^{7, 13}, В.А. Курьянинова¹⁹, С.И. Куцев⁷, М.М. Лохматов^{3, 6}, Е.В. Лошкова^{7, 15}, А.В. Налетов¹⁶, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 4}, В.П. Новикова⁹, Н.Д. Одинаева¹³, М.М. Платонова^{2, 3, 4}, А.С. Потапов^{3, 6}, М.О. Ревнова⁹, И.Э. Романовская¹⁷, Е.А. Рославцева⁵, Л.Р. Селимзянова^{2, 3, 4}, И.В. Сичинава³, В.А. Скворцова⁶, А.Н. Сурков^{2, 4}, Р.Ф. Тепаев³, А.П. Фисенко⁶, А.И. Хавкин^{13, 18}, Е.А. Яблокова^{3, 13}, Г.Н. Янкина¹⁵, К.Е. Эфендиева^{2, 4}

- ¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Российская Федерация
- ² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- ³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
- ⁵ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация
- ⁶ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ⁷ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- ⁸ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация
- ⁹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁰ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
- ¹¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация
- ¹² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация
- ¹³ Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ Детская городская клиническая больница им З.А. Башляевой, Москва, Российская Федерация
- ¹⁵ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация
- ¹⁶ Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация
- ¹⁷ Национальная ассоциация «Жизнь без глютена», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹⁸ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- ¹⁹ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

«Целиакия-2025»: проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению целиакии у детей

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института детства, профессор кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, председатель Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, полный член ESPGHAN

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, **тел.:** +7 (903) 796-59-07, **e-mail:** khavkin@nikid.ru

Авторами представлены современные данные об этиологии, патогенезе, особенностях клинических проявлений целиакии у детей различного возраста, ассоциированных заболеваниях, методах лабораторно-инструментальной и морфологической диагностики, диетотерапии и дополнительных методах лечения, вакцинации, катamnестическом наблюдении детей с целиакией на основе разработанного проекта клинических рекомендаций «Целиакия. Дети».

Ключевые слова: целиакия, глютен, эзофагогастродуоденоскопия, тканевая трансглутаминаза, безглютеновая диета, клинические рекомендации, дети

Для цитирования: Аверкина Н.А., Баранов А.А., Бельмер С.В., Бораева Т.Т., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Вишнёва Е.А., Горелов А.В., Гундобина О.С., Гурова М.М., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Звонкова Н.Г., Звягин А.А., Зокиров Н.З., Кайтукова Е.В., Климов Л.Я., Комарова Е.В., Корниенко Е.А., Кондратьева Е.И., Курьянинова В.А., Куцев С.И., Лохматов М.М., Лошкова Е.В., Налетов А.В., Намазова-Баранова Л.С., Новикова В.П., Одинаева Н.Д., Платонова М.М., Потапов А.С., Ревнова М.О., Романовская И.Э., Рославцева Е.А., Селимзянова Л.Р., Сичинава И.В., Скворцова В.А., Сурков А.Н., Тепаев Р.Ф., Фисенко А.П., Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Янкина Г.Н., Эфендиева К.Е. «Целиакия-2025»: проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению целиакии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(4):495–522. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2941>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Целиакия — иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов у генетически предрасположенных индивидуумов и характеризуется наличием широкой комбинации глютензависимых клинических проявлений, повышением в сыворотке концентрации специфических антител — к тканевой трансглютаминазе (anti-tTG), к эндомизину (EMA), наличием гаплотипов HLA-DQ2 или HLA-DQ8 и энтеропатии [1–6].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основным этиологическим фактором развития целиакии является глютен (син.: клейковина) — белковый компонент некоторых злаковых культур. Токсичными

для больных являются растворимые в этаноле белки эндосперма зерна пшеницы (глиадины), ржи (секалины) и ячменя (хордеины), которые объединены в медицинской литературе общим названием «глютен».

Глиадины представляют собой полипептидные цепи с высоким содержанием глутамина и пролина, что определяет их устойчивость к воздействию всех желудочных, панкреатических и кишечных протеиназ; их гомологи присутствуют во всех зерновых, токсичных при целиакии, и отсутствуют в нетоксичных злаках [7].

В настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих расценивать целиакию как генетически детерминированное заболевание. Среди ближайших родственников больных частота целиакии составляет 20%, а конкордантность среди монозиготных близнецов

Nataliya A. Averkina¹, Aleksander A. Baranov^{2, 3}, Sergey V. Bel'mer⁴, Tatiyana T. Boraeva⁵, Tatiyana A. Borovik^{3, 6}, Tatiyana V. Bushueva^{6, 7}, Elena A. Vishneva^{2, 4}, Aleksander V. Gorelov^{3, 8}, Olga S. Gundobina², Margarita M. Gurova^{9, 18}, Yuliya A. Dmitrieva^{10, 14}, Irina N. Zakharova¹⁰, Nataliya G. Zvonkova^{3, 5}, Aleksander A. Zvyagin¹¹, Nurali Z. Zokirov¹², Elena V. Kaytukova^{2, 4}, Leonid Ya. Klimov¹⁹, Elena V. Komarova², Elena A. Kornienko⁹, Elena I. Kondratieva^{7, 13}, Viktoriya A. Kuryaninova¹⁹, Sergey I. Kutsev⁷, Maxim M. Lokhmatov^{3, 6}, Elena V. Loshkova^{7, 15}, Andrew V. Nalyotov¹⁶, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 4}, Valeriya P. Novikova⁹, Niso D. Odinaeva¹³, Mariya M. Platonova^{2, 3, 4}, Aleksander S. Potapov^{3, 6}, Mariya O. Revnova⁹, Irena E. Romanovskaya¹⁷, Elena A. Roslavitseva⁵, Liliya R. Selimzyanova^{2, 3, 4}, Irina V. Sichinava³, Vera A. Skvortsova⁶, Andrey N. Surkov^{2, 4}, Rustem F. Tepaev³, Andrey P. Fisenko⁶, Anatoly I. Khavkin^{13, 18}, Ekaterina A. Yablokova^{3, 13}, Galina N. Yankina¹⁵, Kamilla E. Efendieva^{2, 4}

¹ Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

² Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

⁶ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁷ Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁸ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

⁹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

¹² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

¹³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health, Khimki, Russian Federation

¹⁴ Z.A. Bashlyeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹⁵ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

¹⁶ M. Gorkiy Donetsk State Medical University, Donetsk, Russian Federation

¹⁷ National Association "Gluten-Free Life", Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁸ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

¹⁹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

“Celiac Disease-2025”: Project of Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children

The authors present current data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations of celiac disease in children of different ages, associated diseases, laboratory and instrumental diagnostics, diet therapy, additional treatment methods, vaccination, and follow-up of children with celiac disease based on the developed clinical guidelines “Celiac Disease. Children”.

Keywords: celiac disease, gluten, esophagogastroduodenoscopy, tissue transglutaminase, gluten-free diet, clinical guidelines, children

For citation: Averkina Nataliya A., Baranov Aleksander A., Bel'mer Sergey V., Boraeva Tatiyana T., Borovik Tatiyana A., Bushueva Tatiyana V., Vishneva Elena A., Gorelov Aleksander V., Gundobina Olga S., Gurova Margarita M., Dmitrieva Yuliya A., Zakharova Irina N., Zvonkova Nataliya G., Zvyagin Aleksander A., Zokirov Nurali Z., Kaytukova Elena V., Klimov Leonid Ya., Komarova Elena V., Kornienko Elena A., Kondratieva Elena I., Kuryaninova Viktoriya A., Kutsev Sergey I., Lokhmatov Maxim M., Loshkova Elena V., Nalyotov Andrew V., Namazova-Baranova Leyla S., Novikova Valeriya P., Odinaeva Niso D., Platonova Mariya M., Potapov Aleksander S., Revnova Mariya O., Romanovskaya Irena E., Roslavitseva Elena A., Selimzyanova Liliya R., Sichinava Irina V., Skvortsova Vera A., Surkov Andrey N., Tepaev Rustem F., Fisenko Andrey P., Khavkin Anatoly I., Yablokova Ekaterina A., Yankina Galina N., Efendieva Kamilla E. “Celiac Disease-2025”: Project of Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children. *Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):495–522. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2941>

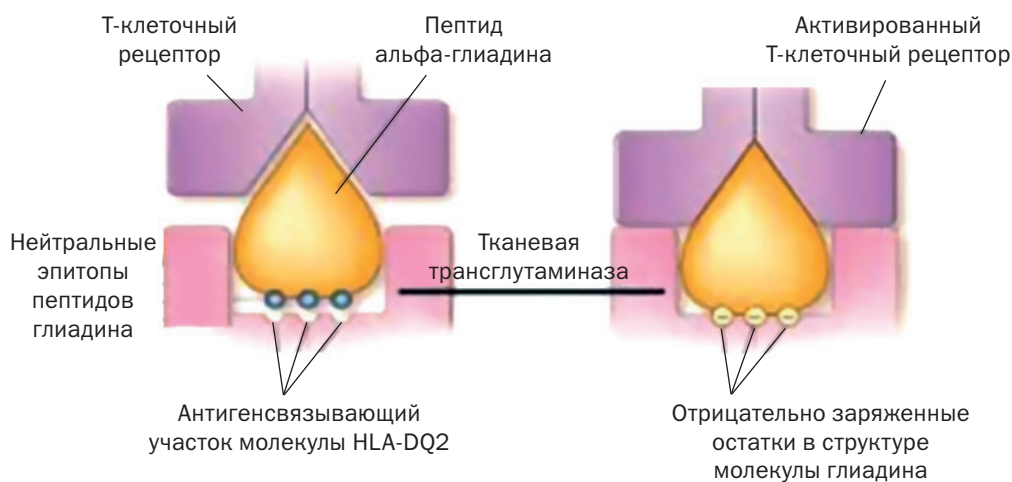


Рис. 1. Презентация пептидов глиадина Т-лимфоцитам в составе молекул HLA (адаптировано из [11])
Fig. 1. Presentation of gliadin peptides to T lymphocytes in the context of HLA molecules (adapted from [11])

достигает 86% [8, 9]. Доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), расположенными на коротком плече 6-й хромосомы в локусе *6p21*. Гаплотип HLA-DQ2 выявляется у 90–95% пациентов, HLA-DQ8 — у остальных 5–10% [10]. Отсутствие в генотипе типичных для целиакии аллелей делает развитие заболевания крайне маловероятным.

Центральным событием патогенеза целиакии является презентация пептидов глиадина в составе молекул HLA-DQ2/DQ8 глютен-специфическим CD4⁺ Т-лимфоцитам с последующим развитием иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК). Важную роль в модификации пептидов глиадина играет тканевая трансглутаминаза — фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот

с заменой глутамина на глутаминовую кислоту. Под действием трансглутаминазы в молекуле глиадина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает аффинность (сродство) пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению молекулы HLA с рецепторами Т-лимфоцитов (рис. 1).

Активированные клетки CD4 продуцируют провоспалительные цитокины (интерферон гамма (IFN-γ), интерлейкины (IL) 15 и 21), повреждающие энтероциты, а также стимулируют В-лимфоциты к продукции антител к глидину (AGA), anti-tTG и структурам СОТК — ЕМА, которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования (рис. 2).

Провоспалительные цитокины с током крови могут распространяться далеко за пределы кишечника, в то же

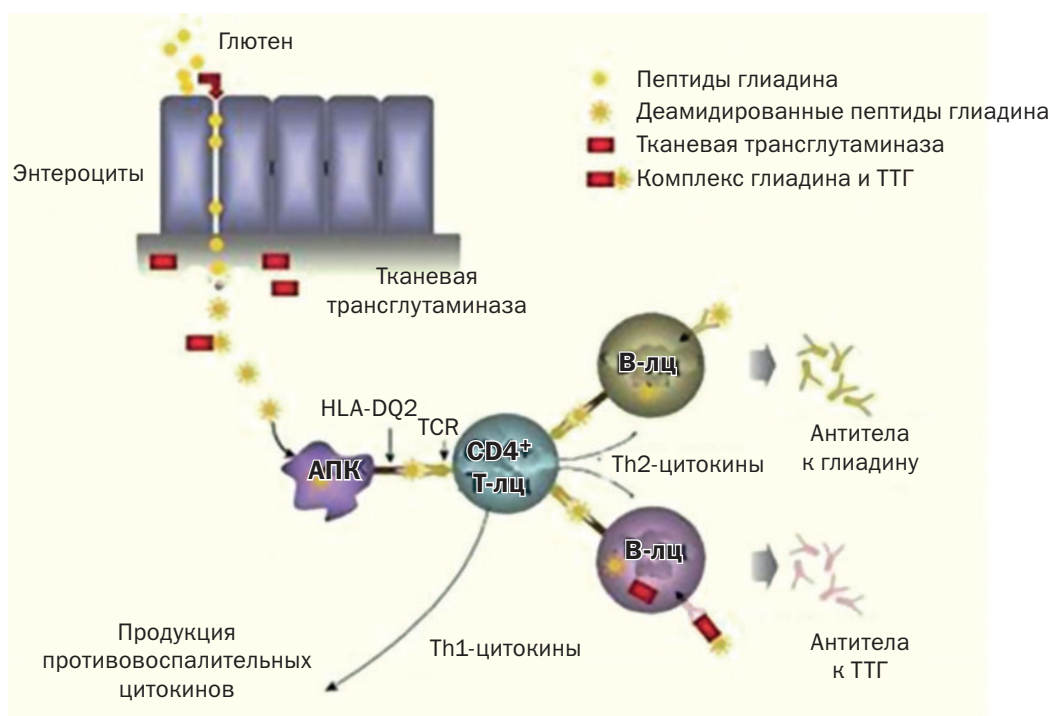


Рис. 2. Иммунопатологический ответ при целиакии (адаптировано из [11])

Примечание. ТТГ — тканевая трансглутаминаза; АПК — антигенпрезентирующие клетки; Т-лц — Т-лимфоциты; В-лц — В-лимфоциты.

Fig. 2. Immunopathological response in celiac disease (adapted from [11])

Note. TTG (TTG) — tissue transglutaminase; APC (АПК) — antigen-presenting cells; T lс (Т-лц) — T lymphocytes; B lс (В-лц) — B lymphocytes.

время и образующиеся иммунные комплексы могут быть выявлены как в СОТК, так и в других органах и тканях, включая печень, поджелудочную железу, головной мозг и периферические нервы, лимфатические узлы, почки, кожу, что в совокупности определяет многообразие (системность) клинических проявлений целиакии.

При активной целиакии значительно возрастает количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), относящихся к CD8⁺ Т-клеткам и несущим рецепторы $\gamma\delta^+$. Эти МЭЛ нарушают процесс апоптоза эпителия, обуславливая типичные для целиакии морфологические изменения СОТК.

Целиакию можно считать мультифакторным заболеванием, где наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена определенное значение имеют средовые факторы, роль которых в развитии заболевания продолжает изучаться.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Скрининговые сплошные эпидемиологические исследования, проведенные за последние 35 лет с использованием высокочувствительных серологических методов, свидетельствуют о том, что частота целиакии в странах Европы и Северной Америки достигает 1% (1:100), при этом соотношение между диагностированными и недиагностированными случаями составляет 1:5 – 1:13. Об увеличении частоты заболевания свидетельствуют сплошные исследования, проведенные в странах Ближнего Востока, Северной Африки, Южной Америки, Индии, Австралии и Новой Зеландии. Согласно систематическому обзору (2018), средняя мировая частота выявления специфических для целиакии антител (anti-tTG, EMA) составляет 1,4%, при этом у 0,7% населения мира заболевание подтверждено гистологически. В табл. 1 показана распространенность целиакии на разных континентах [11–13].

В нашей стране крупных сплошных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Предполагаемая частота заболевания в России может составлять 1:100 – 1:250 [12].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

K90.0 Целиакия

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с клинической картиной и результатами лабораторных исследований ранее было принято выделять следующие формы заболевания.

Типичная целиакия — характеризуется наличием в клинической картине симптомов мальабсорбции (хро-

нической диареи, недостаточности питания, дефицитных состояний вследствие нарушения всасывания минеральных веществ и витаминов).

Атипичная целиакия — гастроинтестинальные симптомы отсутствуют или выражены слабо, в то время как в клинической картине на первое место выходят внекишечные проявления, такие как остеопороз, анемия, бесплодие, неврологические симптомы и др.

При типичной и атипичной формах заболевания патологоанатомическая (гистологическая) картина характеризуется наличием атрофической энтеропатии, а в сыворотке крови определяется повышенный уровень специфических антител.

В настоящее время разделение целиакии на «типичную» и «атипичную» не может считаться оправданным, так как «атипичные» формы заболевания встречаются значительно чаще «типичных». Говоря о клинической картине целиакии, в настоящее время целесообразнее выделять **симптомные**, в том числе малосимптомные (с гастроэнтерологическими симптомами и/или внекишечными проявлениями), и **бессимптомные** формы заболевания. У пациентов с бессимптомной (скрытой) формой целиакии отсутствуют какие-либо проявления заболевания. Диагноз в этом случае устанавливается в ходе скрининговых исследований или при обследовании родственников/пациентов из групп риска [2, 4, 6].

В случае выявления у ребенка повышенного уровня специфических аутоантител в сочетании с наличием в генотипе аллелей HLA-DQ2/DQ8, но при отсутствии (Marsh 0) или минимальных (Marsh 1) изменениях со стороны СОТК принято говорить о **потенциальной целиакии**. О потенциальной целиакии возможно судить только при исследовании достаточного количества биоптатов СОТК. Тактика ведения пациентов с потенциальной целиакией продолжает обсуждаться. При наличии симптомов заболевания пациентам с потенциальной целиакией однозначно показано соблюдение безглютеновой диеты. При бессимптомном течении потенциальной целиакии возможно продолжить наблюдение за ребенком на фоне обычного рациона питания с обязательным контролем клинической картины, исследованием уровня антител в динамике и проведением повторной эндоскопии с забором биоптата в случае сохранения повышенного уровня специфических аутоантител [14, 15].

Рефрактерная целиакия — характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на безглютеновую диету. Рефрактерная форма (при безусловном исключении нарушений безглютеновой диеты) совершенно нехарактерна для детей и требует продолжения диагностического поиска.

Следует отметить, что выделение «первичной» и «вторичной» целиакии, а также «синдрома целиакии» кате-

Таблица 1. Частота выявления специфических антител и гистологически подтвержденной целиакии в мире [11–13]

Table 1. Frequency of detection of specific antibodies and histologically confirmed celiac disease in the world [11–13]

Регион	Серопозитивные лица, %	Гистологически подтвержденная целиакия, %
Африка	1,1	0,5
Азия	1,8	0,6
Австралия	1,4	0,8
Европа (включая Россию)	1,3	0,8
Северная Америка	1,4	0,5
Южная Америка	1,3	0,4

горически невозможно. Целиакия — всегда первичное заболевание, на сегодняшний день не поддающееся радикальному излечению. Вышеперечисленные термины путают врача и пациента, оставляя возможность излечения от целиакии, и, как следствие, могут стать причиной отмены безглютеновой диеты.

Выделяют 3 периода заболевания: **латентный, клинической манифестации (активный), ремиссии**.

Латентный период — продолжается от момента введения глютена до начала клинических проявлений заболевания и может составлять от нескольких дней до многих лет. Чаще не диагностируется, может быть выявлен при целенаправленном диагностическом поиске в группах риска и при сплошном скрининге.

Активный период (период клинической манифестации) — характеризуется появлением первых симптомов заболевания, обусловленных наличием мальабсорбции. Прежде всего это хроническая диарея, недостаточность питания, дефицитные состояния, вызванные нарушением всасывания нутриентов.

Период неполной ремиссии (начальная ремиссия) — наступает, как правило, спустя 3–6 мес после назначения строгой безглютеновой диеты; отмечаются уменьшение выраженности основных симптомов, снижение титров специфических антител при сохранении определенных признаков атрофической энтеропатии в СОТК.

Период полной ремиссии (клинико-серологическая, морфологическая ремиссия) — возможен не ранее чем через 1–1,5 года от начала строгой безглютеновой диеты и характеризуется отсутствием специфических антител и нормализацией морфологической структуры СОТК.

При несоблюдении безглютеновой диеты заболевание вновь переходит в **активный период** [3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее яркие симптомы заболевания, как правило, отмечаются у детей первых лет жизни, при этом в клинической картине чаще доминируют гастроинтестинальные проявления (табл. 2).

У детей раннего возраста целиакия манифестирует обычно через 1,5–2 мес после введения в рацион питания ребенка глютеносодержащих продуктов (детское печенье, сухарики, хлеб, сушки, баранки, манная (пшеничная) каша, мультизлаковая каша). Иногда манифестация целиакии у детей происходит после перенесенных инфекционных заболеваний (кишечных или респиратор-

ных инфекций), однако часто заболевание начинается без видимой причины.

Клинические симптомы проявляются в большинстве случаев постепенно. Появляются свойственный для типичной целиакии обильный пенистый, жирный, зловонный стул, нарушение аппетита (отказ от еды или, наоборот, повышение аппетита), беспричинная рвота, потеря массы тела. Родители обращают внимание на нарушения поведения — появляются раздражительность, негативизм, апатия, нарушается сон, исчезает интерес к окружающему; ребенок может перестать ходить.

Старшие дети жалуются на боли в животе, которые чаще имеют непостоянный, «тупой» характер и локализируются преимущественно в околопупочной области. У подростков и взрослых пациентов клиническая картина чаще характеризуется сочетанием кишечных и внекишечных проявлений, при этом последние могут доминировать [1–6] (табл. 3).

В клинической картине целиакии не имеется ни одного симптома, который бы встречался у 100% больных, что часто приводит к диагностическим ошибкам.

При подозрении на целиакию необходимо помнить о высокой частоте ее ассоциации с рядом аутоиммунных и генетических заболеваний (табл. 4).

Особенно следует уделить внимание пациентам с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), пациентам со снижением МПКТ при отсутствии других факторов риска и/или трудно поддающимся лечению дефицитом витамина D, а также пациентам со стойкими желудочно-кишечными расстройствами. Пациенты с аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, некоторыми хромосомными аномалиями и родственники первой степени родства пациентов с целиакией должны быть отнесены в группу риска по развитию целиакии и нуждаются в проведении скрининговых серологических исследований.

С учетом опубликованных данных, указывающих на высокую частоту целиакии среди пациентов с муковисцидозом, следует рассмотреть возможность проведения скрининга на целиакию у данной категории больных [16].

Возникновение целиакии невозможно у детей, никогда не получавших глютеносодержащие продукты.

Возникновение целиакии невозможно у детей, получающих только грудное молоко и безглютеновые продукты прикорма, даже если кормящая мать употребляет в пищу глютеносодержащие продукты.

Таблица 2. Клинические проявления целиакии у детей раннего возраста

Table 2. Clinical manifestations of celiac disease in young children

Гастроинтестинальные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Диарея, обильный, зловонный, пенистый стул, полифекалия, стеаторея • Боли в животе • Метеоризм • Увеличение живота • Рвота • Стойкие запоры; эпизод кишечной непроходимости • Нарушения аппетита • Повторные эпизоды кишечной инвагинации
Нарушение физического развития	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение или отсутствие прибавки массы тела • Отставание в росте
Проявления гипокальциемии, остеопении	<ul style="list-style-type: none"> • Множественный кариес • Рахитические изменения костей • Гипокальциемические судороги
Гематологические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Рефрактерная к терапии железо-, фолиево-, В₁₂-дефицитная анемия
Неспецифические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Мышечная гипотония • Апатия, негативизм, потеря моторных навыков

Таблица 3. Основные клинические проявления целиакии у детей старшего возраста
Table 3. The main clinical manifestations of celiac disease in older children

Гастроинтестинальные симптомы	<ul style="list-style-type: none">• Рецидивирующие боли в животе• Увеличение, вздутие живота, метеоризм• Тошнота, повторная рвота• Неустойчивый стул и диарея• Запоры• Повышение печеночных трансаминаз, хронический неинфекционный гепатит неустановленной этиологии
Нарушение физического развития	<ul style="list-style-type: none">• Низкорослость• Снижение массы тела• Избыточная масса тела и ожирение
Изменения со стороны кожи и слизистых оболочек	<ul style="list-style-type: none">• Герпетиформный дерматит («кожная» форма целиакии)• Алопеция• Витилиго• Рецидивирующий афтозный стоматит• Хейлиты, сухость кожи, нарушения роста ногтей и волос (как проявление полигиповитаминоза)
Изменения со стороны костной системы	<ul style="list-style-type: none">• Боли в костях и в суставах• Остеопороз, остеомалация, повторные переломы• Множественный кариес, дефекты зубной эмали
Гематологические проявления	<ul style="list-style-type: none">• Рефрактерная к терапии железо-, фолиево- или В₁₂-дефицитная анемия• Экхимозы и кровотечения (вследствие дефицита витамина К)
Неврологические проявления	<ul style="list-style-type: none">• Головные боли, мигрени• Нарушения сна• Повторные эпизоды судорог; эпилепсия• Полинейропатия• Глютеновая атакия («неврологическая» форма целиакии, описана преимущественно у взрослых)
Неспецифические симптомы	<ul style="list-style-type: none">• Депрессия• Хроническая усталость• Слабость, утомляемость, раздражительность, снижение успеваемости
Нарушения репродуктивной функции	<ul style="list-style-type: none">• Задержка полового развития• У подростков/взрослых:<ul style="list-style-type: none">— женское и мужское бесплодие— невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения

Таблица 4. Ассоциированные с целиакией заболевания
Table 4. Diseases associated with celiac disease

Заболевания эндокринной системы	<ul style="list-style-type: none">• Сахарный диабет 1-го типа• Аутоиммунные заболевания щитовидной железы• Болезнь Аддисона• Нарушения репродуктивной функции
Заболевания сердечно-сосудистой системы	<ul style="list-style-type: none">• Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия• Аутоиммунный миокардит
Заболевания гепатобилиарной системы	<ul style="list-style-type: none">• Первичный билиарный цирроз• Аутоиммунный гепатит• Аутоиммунный холангит• Болезнь Вильсона – Коновалова
Другие заболевания	<ul style="list-style-type: none">• IgA-нефропатия (нефрит Берже)• Ревматоидный артрит• Псориаз• Синдром Шегрена• Рассеянный склероз• Болезнь Крона• Язвенный колит• Селективный дефицит IgA
Хромосомные аномалии	<ul style="list-style-type: none">• Синдром Дауна• Синдром Шерешевского – Тернера• Синдром Вильямса
Другое	<ul style="list-style-type: none">• Родственники первой степени родства (родители, сибсы) пациента с целиакией

Своевременное выявление целиакии и назначение безглютеновой диеты у пациентов из групп риска может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая Т-клеточную лимфому и другие виды злокачественных новообразований (аденокарцинома желудка и кишечника, сквамозный рак пищевода).

ДИАГНОСТИКА

Согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов-рекомендаций УУР и УДД будут иметь низкий уровень по причине отсутствия посвященных им клинических исследований (Приложение 1).

Разнообразие клинической картины целиакии (от тяжелой мальабсорбции до внекишечных, малосимптомных и бессимптомных форм) делает невозможной постановку диагноза только по клиническим проявлениям [1, 2].

Важным является выполнение скринингового обследования на целиакию не только среди пациентов с характерными гастроинтестинальными проявлениями, но и при наличии менее ярких внекишечных симптомов, а также среди бессимптомных лиц, поскольку даже бессимптомная целиакия может иметь негативное влияние на состояние здоровья ребенка в будущем. Обследованию на целиакию подлежат:

- **пациенты с необъяснимыми причинами** хронической или рецидивирующей диареи, задержки роста, потери массы тела, отставания в половом развитии, аменореи, железодефицитной анемии, тошноты или рвоты, упорных болей в животе, метеоризма, стойких запоров, рецидивирующих афтозных стоматитов, высыпаний, синдрома хронической усталости, переломов при незначительных травмах / остеопении, остеопороза, повышения трансаминаз в биохимическом анализе крови;
- **бессимптомные пациенты из группы риска** по развитию целиакии, в частности пациенты с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунными заболеваниями печени, селективным дефицитом иммуноглобулина класса А (IgA), синдромами Дауна и Шерешевского – Тернера, синдромом Вильямса, а также родственники первой линии родства пациентов с целиакией [17–20].

Принимая во внимание высокую чувствительность и специфичность современных диагностических методов, следует иметь в виду, что на настоящий момент не существует ни одного исследования, которое могло бы со 100% достоверностью подтвердить наличие у пациента целиакии. Диагностика заболевания должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического, патологоанатомического (морфологического) и, при необходимости, молекулярно-генетического исследований [1, 2].

В 2012 г. рабочей группой ESPGHAN был разработан новый протокол диагностики целиакии у детей [1], согласно которому диагноз целиакии может быть установлен без проведения биопсии COTK детям с наличием характерных симптомов заболевания, в случае повышения концентрации anti-tTG до показателей, более чем в 10 раз превышающих верхнюю границу нормы (upper

normal limit; UNL), при положительном титре ЕМА и наличии у пациента характерных генетических маркеров. (Следует учитывать, что нормативные значения концентрации антител могут различаться у различных производителей диагностических наборов.)

В 2020 г. на основании крупного многоцентрового исследования, проведенного с целью оценки эффективности применения протокола ESPGHAN 2012 г. на практике [21], исходный диагностический алгоритм был модифицирован в плане отказа от обязательного проведения генетического исследования при постановке диагноза целиакии без биопсии COTK [2]. В соответствии с рекомендациями ESPGHAN 2020 г. диагноз целиакии может быть точно установлен специалистом (!) с- или без проведения биопсии при соблюдении соответствующих рекомендаций (Приложение 2).

Жалобы и анамнез

Пациенты с целиакией могут иметь различные кишечные и внекишечные проявления заболевания, в ряде случаев целиакия протекает бессимптомно.

К наиболее частым жалобам пациентов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся диарея, стойкие запоры, боли в животе, увеличение живота в объеме, метеоризм, тошнота, рвота, потеря массы тела.

Дополнительные жалобы могут включать в себя дефицит массы тела, отставание в росте, задержку полового развития, стойкое сохранение анемии, высыпания на коже, витилиго, алопецию, дефекты эмали зубов и множественный кариес, боли в костях и суставах, рецидивирующий афтозный стоматит, изменение поведения ребенка (раздражительность, повышенная утомляемость, апатия, слабость, негативизм), нарушения менструального цикла, повышение активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)) по данным биохимического анализа крови.

У пациентов с указанными жалобами следует заподозрить целиакию при отсутствии иной установленной причины их возникновения.

Рекомендуется, помимо показаний, перечисленных выше, исключить целиакию следующим пациентам из групп риска:

- 1) с аутоиммунными заболеваниями (например, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунным заболеванием печени, сахарным диабетом 1-го типа);
- 2) с некоторыми хромосомными аномалиями (синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Вильямса);
- 3) с селективным иммунодефицитом IgA;
- 4) с повышением уровня АЛТ и АСТ, который нельзя объяснить какими-либо иными причинами;
- 5) членам семьи первой степени родства с больными целиакией, даже в отсутствие характерных жалоб, с целью повышения эффективности терапии ассоциированных заболеваний и предотвращения формирования осложнений целиакии.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Физикальное обследование

Всем пациентам с подозрением на целиакию целесообразно проведение комплексного обследования, включающего в себя оценку:

- антропометрических показателей;
- соматического статуса;
- неврологического статуса.

Лабораторные диагностические исследования Серологическая диагностика

Целиакия характеризуется появлением в сыворотке специфических антител, к которым относятся anti-tTG, EMA, антитела к деамидированным пептидам глиадина (anti-DPG). Диагностически значимым является выявление антител класса IgA, образующихся в слизистой оболочке кишечника.

При первичном серологическом обследовании пациентов с симптомами целиакии с целью скрининга заболевания рекомендуется определение содержания anti-tTG в крови (исследование уровня IgA в крови пациентам с подозрением на целиакию) [1–6, 22, 23]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Anti-tTG определяют иммуноферментным методом. Метод характеризуется высокой чувствительностью (98%), что позволяет использовать его в качестве первичного серологического скрининга с целью отбора серопозитивных пациентов для дальнейшего проведения эндоскопического исследования. Специфичность метода также весьма высока, однако иногда наблюдается незначительное повышение титра anti-tTG у пациентов с аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, патологией печени и сердечно-сосудистой системы, у детей с персистирующей герпетической инфекцией, распространенным атопическим дерматитом, буллезным эпидермолизом, что определяет необходимость оценки результатов серологического исследования в контексте клинической ситуации. Изолированное повышение anti-tTG IgG у пациента с нормальной концентрацией IgA в сыворотке не является специфическим маркером целиакии и определяет необходимость более углубленного диагностического поиска [1–6].

Необходимо провести исследование уровня IgA с целью исключения ложноотрицательных результатов серологического исследования у пациентов с селективным дефицитом IgA [1–6].

Быстрые тесты

Для экспресс-диагностики целиакии в настоящее время разработаны тест-полоски (point of care tests; POC tests), позволяющие в течение 10 мин без специального лабораторного оборудования оценить уровень anti-tTG в капиллярной крови пациентов. В качестве субстрата для определения антител данный метод использует собственную транслугтаминазу, находящуюся в эритроцитах крови. Быстрые тесты могут использоваться в амбулаторных условиях для скринингового исследования и отбора пациентов для дальнейшего обследования при подозрении на целиакию, а также в группах риска.

Для достижения оптимальных результатов в качестве инструмента скрининга POC test должен иметь высокое отрицательное прогностическое значение, чтобы избежать пропуска случаев. Показано, что быстрые тесты последнего поколения, определяющие суммарные anti-tTG классов IgA, IgG, IgM, обладают высокими чувствительностью и специфичностью, сравнимыми с традиционными методами определения (иммуноферментный анализ). Систематический обзор и метаанализ заключают, что совокупная чувствительность и специфичность современных POC tests в диагностике целиакии очень высоки. Эти характеристики позволяют использовать POC tests в качестве инструмента скрининга целиакии, особенно в районах с ограниченным доступом к лабораторным исследованиям [22, 23].

Тем не менее, положительный результат быстрых тестов сам по себе не является основанием для поста-

новки диагноза или перевода ребенка на безглютеновую диету и требует подтверждения путем выполнения стандартного алгоритма диагностики целиакии.

У пациентов с подтвержденным низким уровнем общего IgA (в частности, при селективной недостаточности иммуноглобулина A) с диагностической целью рекомендуется определение содержания anti-tTG и anti-DPG класса IgG в крови [2, 24].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Исследование на целиакию надо проводить на фоне употребления глютена, ни в коем случае не переводя ребенка на безглютеновую диету до завершения обследования, так как уровень антител зависит от количества поступающего глютена. Считается, что при оценке уровня специфических антител ребенок должен употреблять не менее 15 г глютена в сутки, что соответствует примерно 3 кускам пшеничного хлеба. Пациентам с подозрением на целиакию и с невысоким уровнем anti-tTG IgA в крови (менее чем 3-кратное повышение относительно UNL (upper normal level, верхняя граница нормы) и с нормальными показателями антител к ЕМА в крови рекомендуется с целью исключения ложноотрицательных результатов выполнить определение содержания anti-tTG IgA в крови на фоне глютенсодержащей диеты. Интервал проведения исследований 1–3–6 мес. Исследование нужно провести в более ранние сроки при появлении у ребенка гастроинтестинальных симптомов, таких как боли в животе, тошнота, рвота, диарея, изменении поведения и самочувствия.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

При повышении anti-tTG в динамике или если повышение anti-tTG менее 3 норм сопровождается симптомами, проводится эндоскопическое исследование (эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)) с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и гистологическим исследованием.

Пациентам с подозрением на целиакию при низких уровнях anti-tTG класса IgA в крови (менее чем 3-кратное повышение относительно UNL) с диагностической целью и во избежание неоправданного проведения биопсии возможно рассмотреть определение содержания ЕМА класса IgA в крови в качестве дополнительного серологического маркера. В случае положительного результата ребенка следует направить на ЭГДС с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (биопсия тонкой кишки эндоскопическая) и гистологическим исследованием. Следует отметить, что в реальной клинической практике определение содержания ЕМА в крови менее доступно, кроме того, к результатам исследования следует подходить с осторожностью, так как оценка его является субъективной и зависит от квалификации специалистов, что может привести к гиподиагностике целиакии.

ЕМА в качестве своего субстрата также имеют тканевую транслугтаминазу, расположенную в межклеточном веществе, окружающем гладкомышечные элементы собственной пластинки СОТК. ЕМА определяются методом непрямой иммунофлуоресценции. Метод полуколичественный, имеет высокую чувствительность и специфичность, однако требует специального оборудования.

Пациентам с симптомами, характерными для целиакии, при выявлении значительного повышения содержания anti-tTG IgA (более чем в 10 раз превышающего UNL) рекомендуется определение содержания ЕМА класса IgA в крови с диагностической целью. В случае поло-

жительного результата проведения эндоскопического исследования с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки для подтверждения диагноза целиакии не требуется. В такой ситуации проведение ЭГДС с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки возможно в индивидуальном порядке по согласованию врача с законными представителями и ребенком старше 15 лет [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Определение содержания антител к глиадину в крови (нативному глиадину — AGA) для диагностики целиакии не рекомендуется с учетом низкой чувствительности и специфичности этих тестов. Показано, что AGA могут определяться у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, различными вариантами пищевой аллергии и даже у части здоровых людей [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Более специфичным маркером целиакии по сравнению с AGA могут выступать anti-DPG, которые по чувствительности и специфичности не превосходят anti-tTG и EMA. Anti-DPG (IgG) могут дополнить ценность серологической диагностики, особенно у детей младше 2 лет, в случае дефицита общего IgA и при отрицательном результате теста на anti-tTG (IgA) [2–6].

У пациентов с иммунодефицитными состояниями целиакия может протекать без повышения уровня специфических антител, в том числе класса IgG. При выполнении соответствующего диагностического алгоритма, тщательном анализе клинических данных, результатов морфологической и генетической диагностики может быть выставлен диагноз серонегативной целиакии [25, 26]. В этом случае морфологическое исследование биоптатов и генетическое исследование проводятся обязательно! Если атрофия СОТК обнаружена, а DQ2/DQ8 — нет, необходимо продолжить диагностический поиск для установления другой причины энтеропатии.

**Инструментальные
диагностические исследования
Эзофагогастродуоденоскопия**

«Золотым стандартом» в диагностике целиакии у детей долгое время считалась ЭГДС с проведением биопсии двенадцатиперстной кишки и патологоанатомическим (гистологическим) исследованием биопсийного материала.

Заподозрить целиакию при проведении ЭГДС можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, появ-

ление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой оболочки [27] (рис. 3). При этом важно учитывать, что эти признаки могут наблюдаться и при других заболеваниях.

Однако макроскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки может оставаться нормальной у 43% детей с целиакией, что не позволяет использовать эндоскопическое исследование в качестве основного диагностического метода. Повысить диагностическую ценность эндоскопии у пациентов с целиакией стало возможным с использованием современных эндоскопических технологий, имеющих высокую разрешающую способность (NBI, zoom, иммерсионная техника).

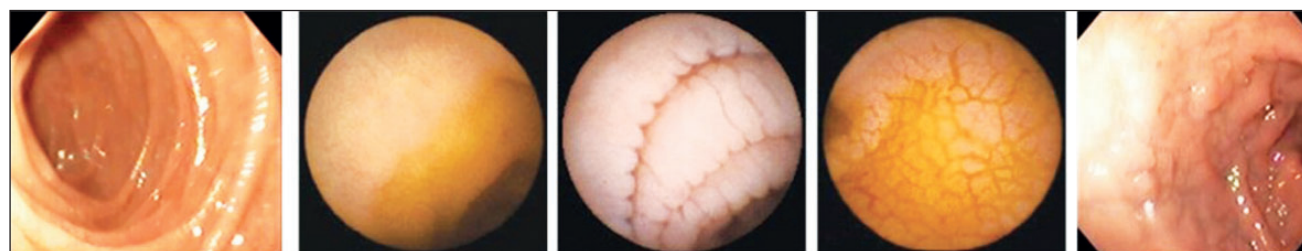
Эндоскопическая биопсия двенадцатиперстной кишки с последующим патологоанатомическим (гистологическим) исследованием в совокупности с серологическими методами диагностики является обязательной для подтверждения диагноза целиакии. Забор достаточного количества биоптатов в процессе эндоскопического исследования необходим для качественной морфологической диагностики целиакии в связи с тем, что при заболевании может наблюдаться очаговая атрофия СОТК, в подобном случае единственный биоптат, взятый из двенадцатиперстной кишки, может не выявить наличия характерных для целиакии гистологических изменений [28, 29].

С учетом имеющихся данных о возможности изолированной атрофии слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки у пациентов с целиакией забор биоптата из этой зоны является необходимым в процессе эндоскопического исследования. Учитывая очаговость атрофических изменений, следует брать не менее 4 биоптатов из дистальной части двенадцатиперстной кишки и 1–2 биоптата из луковицы двенадцатиперстной кишки. Взятие биоптата из луковицы двенадцатиперстной кишки позволяет диагностировать целиакию у 9,3–13% больных, у которых в дистальной части двенадцатиперстной кишки характерные гистологические изменения отсутствуют [1–6, 30, 31].

Согласно данным исследований, при отсутствии возможности проведения анестезии, и/или удовлетворительном качестве биоптата, и/или использовании микроскопии высокого разрешения рассматривается проведение биопсии из меньшего количества точек (2–4) с последующим контрольным исследованием при необходимости. Следует хотя бы один из биоптатов брать из луковицы двенадцатиперстной кишки.

**Патоморфологическое (гистологическое)
исследование**

Комплекс морфологических изменений СОТК, свойственных целиакии, включает в себя увеличение количе-



Нормальная структура
слизистой оболочки

Исчезновение циркулярных
складок слизистой
оболочки

Поперечная
исчерченность складок
слизистой оболочки

Ячеистый рисунок
слизистой оболочки

Микронодулярная
структура слизистой
оболочки

Рис. 3. Эндоскопические признаки целиакии
Fig. 3. Endoscopic signs of celiac disease



Рис. 4. Типы повреждения слизистой оболочки по классификации M.N. Marsh [32]

Fig. 4. Types of mucosal damage according to the M.N. Marsh classification [32]

ства МЭЛ, различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт.

Для патоморфологической диагностики используется классификация стадий энтеропатии по M.N. Marsh (1992) [32], в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений СОТК: 1-й тип (Marsh 1) — инфильтративный, 2-й тип (Marsh 2) — гиперпластический и 3-й тип (Marsh 3) — деструктивный, или атрофический (рис. 4).

G. Oberhuber предложил модификацию классификации M.N. Marsh, указав на необходимость определения

количества МЭЛ в пересчете на 100 эпителиальных клеток, а также выделения 3 степеней (А, В, С) атрофических изменений ворсинок [33].

Чаще всего для патоморфологической диагностики в настоящее время используется классификация Marsh – Oberhuber, которая включает в себя следующие типы повреждений СОТК (рис. 5).

Наряду с классификацией Marsh – Oberhuber для гистологической оценки энтеропатии могут быть использованы классификации Corazza – Villanacci [34],

	<p>Стадия Marsh 0 — норма</p> <p>Характеристика: нормальная высота ворсинок, неглубокие крипты, соотношение ворсинка/крипта 3–4 к 1, небольшое число МЭЛ (не более 25% от количества энтероцитов)</p>
	<p>Стадия Marsh 1 (инфильтративная)</p> <p>Характеристика: нормальная высота ворсинок, неглубокие крипты, соотношение ворсинка/крипта 3–4 к 1, количество МЭЛ увеличено (более 25% от количества энтероцитов). Подсчет числа МЭЛ упрощается при проведении иммуногистохимического исследования на CD3⁺ лимфоциты (см. на рис. — CD3⁺ МЭЛ окрашены коричневым цветом)</p>
	<p>Стадия Marsh 2 (гиперпластическая)</p> <p>Характеристика: нормальная высота ворсинок, углубление крипт, снижение соотношения ворсинка/крипта (2 : 1 и менее), количество МЭЛ увеличено (более 25% от количества энтероцитов)</p>
	<p>Стадия Marsh 3A (деструктивная, частичная атрофия ворсинок)</p> <p>Характеристика: высота ворсинок снижена, углубление крипт, снижение соотношения ворсинка/крипта (1 : 1 и менее), количество МЭЛ увеличено (более 25% от количества энтероцитов)</p>
	<p>Стадия Marsh 3B (деструктивная, субтотальная атрофия ворсинок)</p> <p>Характеристика: высота ворсинок резко снижена, крипты глубокие, снижение соотношения ворсинка/крипта (0,8 : 1 и менее), количество МЭЛ значительно увеличено</p>
	<p>Стадия Marsh 3C (деструктивная, тотальная атрофия ворсинок («плоская слизистая» — “flat mucosa”))</p> <p>Характеристика: ворсинки полностью отсутствуют, крипты глубокие, количество МЭЛ значительно увеличено</p>

Рис. 5. Патологоанатомическая классификация целиакии по Marsh – Oberhuber (адаптировано из [33])

Примечание. МЭЛ — межэпителиальные лимфоциты.

Fig. 5. Pathological and anatomical classification of celiac disease according to Marsh — Oberhuber (adapted from [33])

Note. IELs (МЭЛ) — intraepithelial lymphocyte.

при применении которых реже встречаются расхождения между специалистами (врачами-патологоанатомами).

Для патологоанатомической (морфологической) диагностики целиакии рекомендуется использовать следующие ключевые патологоанатомические критерии: соотношение высоты ворсин и глубины крипт $< 2 : 1$ и/или количество МЭЛ более 25 на 100 энтероцитов — с целью верификации диагноза. В норме в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки соотношение высоты ворсин к глубине крипт более $3 : 1$, а количество МЭЛ — до 10 на 100 энтероцитов; в собственной пластинке может быть слабовыраженная мононуклеарная инфильтрация (лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, тучные клетки и эозинофилы (до 5 в поле зрения при большом увеличении)). **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Объективная оценка соотношения высоты ворсин и глубины крипт возможна только при правильной ориентации биоптата (информация об ориентации должна содержаться в гистологическом протоколе). При косом и тангенциальном срезах, а также при «загибе» ворсин может создаться ложное впечатление о наличии атрофии в нормальной слизистой оболочке. Необходимо учитывать, что в норме высота ворсин меньше над лимфоидными фолликулами и бруннеровыми железами, которые располагаются в собственной пластинке двенадцатиперстной кишки (особенно в луковице). В связи с этим не следует оценивать соотношение высоты ворсин и глубины крипт, расположенных над лимфоидными фолликулами и бруннеровыми железами [35–38].

Атрофия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (Marsh 3) не является патогномоничным признаком целиакии и может иметь место при ряде других заболеваний: постэнтеритном синдроме; аутоиммунной энтеропатии; иммунодефицитных состояниях (включая СПИД-энтеропатию, общий переменный иммунодефицит); тропической спру; радиационном энтерите; употреблении некоторых медикаментов (олмесартан); лямблиозе; болезни Крона, эозинофильном гастроэнтерите; избыточном бактериальном росте тонкой кишки; синдроме Золлингера – Эллисона; реакции «трансплантат против хозяина»; голодании; болезни Уиппла; кишечном туберкулезе; у детей раннего возраста — при энтеропатии, вызванной аллергией к белкам коровьего молока и сои; энтероколите, индуцированном пищевыми белками (FPIES) [39].

Увеличение числа МЭЛ является самым ранним гистологическим маркером целиакии. Морфологические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки начинаются с инфильтрации эпителия МЭЛ, в результате чего происходит гибель энтероцитов. В начальной стадии (Marsh 1 и 2) утрата энтероцитов компенсируется гиперплазией крипт (где появляются новые энтероциты), но в процессе прогрессирования заболевания (когда репарационный потенциал крипт исчерпан) происходит укорочение ворсин (Marsh 3A, 3B, 3C). В результате многоцентрового исследования с использованием ROC-анализа количества МЭЛ в более чем 400 биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки было установлено, что диагностически значимым является количество МЭЛ > 25 на 100 энтероцитов.

Использование иммуногистохимических методов (антитела к CD3/CD8) с целью подсчета количества МЭЛ не является обязательным, но может быть полезно в следующих случаях:

1) у пациента с высоким уровнем anti-tTG гистологическая картина соответствует Marsh 0;

2) имеет место пограничное количество МЭЛ;

3) есть подозрение на наличие лимфопролиферативного заболевания или на крайне редко встречающуюся у детей рефрактерную целиакию 1-го или 2-го типа.

Изолированное увеличение количества МЭЛ может отмечаться при различных патологических состояниях, в частности при вирусных, бактериальных и грибковых кишечных инфекциях, лямблиозе, инфекции *Helicobacter pylori*, аутоиммунном энтерите, болезни Крона, тропической спру, общем переменном иммунодефиците, лимфоме и др., приеме некоторых препаратов (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, олмесартан медоксомил, гормональные контрацептивы для системного применения и др.).

Для диагностики целиакии необходимо междисциплинарное взаимодействие. Для правильной интерпретации патологоанатомической (гистологической) картины врач-патологоанатом должен располагать анамнестическими, клиническими, эндоскопическими и лабораторными данными [35–39].

Направление биоптата на патологоанатомическое исследование должно включать следующую информацию:

- места взятия и количество биоптатов;
- точное время фиксации биоптатов;
- является ли биопсия диагностической, или исследование проводится с целью динамического наблюдения (например, после назначения безглютеновой диеты);
- проводилась ли ориентация биоптатов в эндоскопическом кабинете;
- краткие данные анамнеза (включая информацию о том, находился ли пациент на глютеносодержащей или безглютеновой диете);
- краткие клинические данные, включая результаты серологического исследования;
- вопросы патологоанатому.

Для правильной интерпретации данных патологоанатомического заключения и постановки окончательного диагноза гистологический протокол должен содержать следующую информацию:

- патологоанатомическое описание должно быть сделано отдельно для биоптатов из дистальной части и луковицы двенадцатиперстной кишки;
- ориентация биоптатов;
- форма и высота ворсин;
- соотношение высоты ворсин и глубины крипт;
- количество МЭЛ на 100 энтероцитов;
- гистологическая оценка по классификации Marsh – Oberhuber или др.;
- заключение, содержащее выводы о наиболее вероятном диагнозе или спектре диагнозов, и, при необходимости, рекомендации проведения дополнительных исследований.

В том случае, если после проведения гистологического исследования диагноз остается неясным, целесообразна организация междисциплинарного обсуждения при участии врача-гастроэнтеролога и врача-патологоанатома.

Выявление при световой микроскопии повышенного количества МЭЛ и стадия 1 по Marsh – Oberhuber не могут служить основанием для диагностики целиакии и требуют проведения дополнительных исследований, результаты которых должны расцениваться в совокупности с клинической картиной заболевания, данными серологических тестов и, при необходимости, HLA-типирования.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Не рекомендуется детям с подозрением на целиакию при уровне anti-tTG в крови класса A (IgA) в 10 и более раз выше UNL при постановке диагноза рутинно проводить эндоскопическое исследование (ЭГДС). Для подтверждения диагноза таким пациентам достаточно обнаружения повышенного уровня ЕМА класса A (IgA) [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Диагноз в дальнейшем подтверждается снижением уровня антител и клиническим ответом на безглютеновую диету.

Пациентам с сильным подозрением на целиакию, но с нормальной концентрацией специфических антител в сыворотке с целью установления диагноза рекомендуется выполнение ЭГДС с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и гистологическим исследованием биопсийного материала и определение DQ2/DQ8 [1, 2, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется проведение эндоскопического исследования с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и гистологическим исследованием биопсийного материала для подтверждения диагноза у бессимптомных пациентов с подозрением на целиакию, но серопозитивных в низких титрах (менее чем 3-кратное повышение относительно UNL) после повторного (спустя 3–6 мес) серологического тестирования на фоне глютеносодержащей диеты [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

В последние годы подходы к проведению биопсии двенадцатиперстной кишки у бессимптомных пациентов с положительным титром anti-tTG и отсутствием симптомов целиакии претерпели некоторые изменения. Во избежание ненужной биопсии у пациентов, имеющих низкий уровень (то есть менее 3 UNL) специфических anti-tTG, рекомендуется провести исследование ЕМА. При положительном результате ребенка следует направить на эндоскопическое исследование (ЭГДС) с биопсией и HLA-DQ2/DQ8. Если количество ЕМА не превышает нормы, рекомендуется повторное серологическое тестирование на глютеносодержащей диете (> 15 мг/с) с интервалом в 1–3–6 мес [4, 6].

Последние исследования показывают, что отказ от проведения биопсии двенадцатиперстной кишки при диагностике целиакии может применяться и у бессимптомных детей с высоким уровнем специфических anti-tTG. В целом у бессимптомных пациентов возможности диагностирования целиакии без биопсии аналогичны таковым у пациентов с клиническими симптомами заболевания [2].

Выявление при гистологическом исследовании типов повреждения 3А–С является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов — даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания.

Рекомендуется проведение ЭГДС с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и гистологическим исследованием для подтверждения диагноза целиакии пациентам с появившимися клиническими признаками целиакии и/или повышением anti-tTG спустя 3–6 мес от начала введения глютеносодержащей диеты / нагрузки глютеном [2, 40]. Считается, что 3–6 мес нагрузки глютеном достаточно для индукции изменений в тощей кишке, характерных для целиакии. Исключение же глютена из рациона, напротив, может привести к восстановлению нормальной структуры слизистой оболоч-

ки, что сделает морфологическое подтверждение целиакии затруднительным, а иногда и невозможным.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Не рекомендуется рутинное проведение повторного эндоскопического исследования с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки пациентам с диагностированной целиакией, находящимся на безглютеновой диете — исследование может проводиться в случае клинической необходимости, например при возникновении сомнений в правильности установки диагноза или при появлении новых симптомов, нуждающихся в дополнительной диагностике [3–6, 40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Иные диагностические исследования

Генетическая диагностика

Молекулярно-генетическое исследование предполагает выявление у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8 (табл. 5).

Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя исключить целиакию. При этом стоит отметить, что для корректной интерпретации результатов генетического исследования необходимо помнить о потенциальной роли редких комбинаций аллелей (к которым, например, относится гетеродимер HLA-DQ7, кодируемый аллелями DQA1*0501 / DQB1*0301), которые также могут определять риск развития заболевания у ряда пациентов [1, 2, 4–6, 41, 42].

Необходимо отметить, что формирование фенотипа целиакии, в том числе осложнений и ответа на терапию, зависит от влияния как генов семейства HLA, так и не-HLA-зависимых генетических вариантов. В исследованиях российских ученых показана вовлеченность в патогенез аутоиммунного воспаления ряда генов цитокинов. Полиморфные варианты генов семейства IL-1 (TDT = 5,823; $p = 0,016$), IL-4 (TDT = 12,000; $p = 0,001$), ген IL4RA (OR = 7,42, $p = 0,006$) ассоциированы с целиакией. Установлена ассоциация аллеля G полиморфизма rs2243291 гена IL4 (TDT = 12,00; $p = 0,001$) с типичной формой заболевания, задержкой физического развития (TDT = 8,491; $p = 0,004$), снижением МПКТ (TDT = 12,023; $p = 0,001$). Обнаружена связь гена IL1RN со снижением МПКТ (TDT = 4,225; $p = 0,040$), а IL1B — с задержкой физического развития (TDT = 3,841; $p = 0,050$) [43]. Однако эти гены имеют второстепенное значение и проявляют себя лишь в сочетании с DQ2/DQ8, усиливая вероятность развития заболевания у генетически предрасположенных субъектов.

Ценность генетического исследования определяется тем, что его результаты не зависят от того, находится пациент в момент исследования на безглютеновой диете или нет.

Таблица 5. Варианты генотипа HLA-DQ2/DQ8 у пациентов с целиакией

Table 5. HLA-DQ2/DQ8 genotype variants in patients with celiac disease

Гаплотип		Кодирующие аллели
DQ2	2.5	DQA1*0501 (0505) / DQB1*0201 (0202)
	2.2	DQA1*0201 / DQB1*0202 (0201)
DQ8		DQA1*0301 / DQB1*0302
DQ7		DQA1*0505 (0501) / DQB1*0301

Выявление при генетическом исследовании аллелей предрасположенности к целиакии не свидетельствует о наличии заболевания, а лишь относит пациента в группу генетического риска, где диагностика должна проводиться в соответствии с вышеуказанными принципами. Отсутствие в генотипе пациента аллелей HLA-DQ2/DQ8 позволяет исключить диагноз целиакии (в том числе серонегативной) в 98–99% случаев и определяет необходимость дальнейшего диагностического поиска. В сомнительных ситуациях следует направить пациента в учреждение экспертного уровня.

Не рекомендуется использовать молекулярно-генетическое исследование (определение генов HLA-DQ2/DQ8) в качестве скринингового метода диагностики целиакии в связи с наличием данных гаплотипов у 30% здорового населения [2].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Не рекомендуется использовать молекулярно-генетическое исследование (определение генов HLA-DQ2/DQ8) у пациентов с положительным титром anti-tTG IgA и подтвержденной с помощью биопсии целиакией или пациентам с высоким (≥ 10 UNL) уровнем anti-tTG и наличием ЕМА в связи с отсутствием клинической необходимости [2].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Выполнение молекулярно-генетического исследования (определение наличия генов HLA-DQ2/DQ8) рекомендуется пациентам с неуточненным диагнозом:

- при выявлении в результате гистологического исследования биоптатов двенадцатиперстной кишки 1–2-й стадии Marsh у серонегативных пациентов;
- при обследовании пациентов, находящихся на безглютеновой диете без достоверно подтвержденного диагноза целиакии;
- при расхождении результатов серологического и патологоанатомического (гистологического) исследований [2, 4, 6];
- при незначительном повышении антител к тиреотропному гормону (ТТГ) при отрицательных ЕМА и наличии гистологических признаков атрофии СОТК.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется рассмотреть с целью исключения диагноза целиакии выполнение молекулярно-генетического исследования (определение генов HLA-DQ2/DQ8) пациентам с подозрением на целиакию, но с маловероятным диагнозом перед принятием решения о необходимости проведения глютенной нагрузки. Отсутствие гаплотипов HLA-DQ2/DQ8 в 98–99% случаев делает невозможным развитие целиакии и позволяет вернуть в рацион ребенка глютенсодержащие продукты. В случае появления симптоматики на фоне нагрузки глютенном можно думать о других формах глютензависимых состояний (не ассоциированная с целиакией чувствительность к глютену (non celiac gluten sensitivity; NCGS); пищевая аллергия на пшеницу) (табл. 1–3 Приложения 3).

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется при наличии возможности проведение молекулярно-генетического исследования (определение генов HLA-DQ2/DQ8) родственникам первой линии родства пациента с целиакией (сibsы, родители) с целью своевременной диагностики бессимптомных форм заболевания [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

В случае выявления аллелей предрасположенности к целиакии у родственников рекомендовано проведение соответствующих лабораторных диагностических исследований по общим принципам. В случае выявления повышенного уровня специфических антител показано выполнение комплексного обследования в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

В случае повышения уровня anti-tTG в 10 и более раз и при положительном титре ЕМА диагноз целиакии может быть подтвержден специалистом без проведения морфологического исследования даже в отсутствие характерных симптомов заболевания. При повышении уровня anti-tTG менее 10 UNL диагностика целиакии требует обязательного выполнения эндоскопического и гистологического исследований, а также молекулярно-генетического исследования на HLA-DQ2/DQ8.

С целью минимизации ошибок в диагностике целиакии целесообразно использовать шкалу балльной оценки (табл. 4 Приложения 3).

Пациентам с подтвержденным диагнозом целиакии в ходе первичного обследования рекомендуется проводить комплекс лабораторно-инструментальных исследований с целью выявления дефицитных состояний, исключения часто ассоциированных с целиакией аутоиммунных и эндокринных заболеваний:

- клинический осмотр и антропометрические исследования (измерение роста, массы тела);
- общий (клинический) анализ крови развернутый;
- анализ крови биохимический общетерапевтический: исследование уровня общего белка в крови, определение активности АСТ в крови, определение активности АЛТ в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности гамма-глутамилтранспептидазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня ионизированного кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, определение уровня витамина B₁₂ (цианокобаламина) в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при выявлении повышения концентрации холестерина, исследование уровня глюкозы в крови;
- исследование гормонов тиреоидного профиля: исследование уровня ТТГ в крови, исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови, определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови, исследование уровня тиреоглобулина в крови, определение содержания антител к тиреоглобулину в сыворотке крови);
- копрологическое исследование;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное);
- УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез;
- УЗИ матки и придатков трансабдоминальное (УЗИ органов малого таза) у девочек старше 12 лет;
- рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника (1 раз в 2 года);

- консультация специалистов по показаниям: эндокринолога, стоматолога, дерматовенеролога, медицинского психолога [3].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется рассмотреть проведение нагрузки глютенем пациентам с неподтвержденным диагнозом целиакии, находящимся на безглютеновой диете, когда есть сомнения в первоначальном диагнозе, а также пациентам, у которых до начала безглютеновой диеты не было обнаружено антител, специфичных для целиакии, с целью окончательной верификации диагноза. От пробы следует воздержаться в периоды интенсивного роста ребенка [40].

В процессе проведения нагрузки глютенем целесообразно не включать в рацион ребенка хлеб (печенье, выпечку), так как в случае подтверждения диагноза целиакии повторно запретить употребление этих продуктов ребенку будет очень трудно.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Провокационный тест (нагрузка глютенем)

Современные протоколы диагностики целиакии не включают в себя проведение повторных эндоскопических исследований, а также выполнение нагрузки глютенем. Однако на практике приходится сталкиваться с пациентами, которым безглютеновая диета была начата при отсутствии серологического и морфологического подтверждения заболевания или результаты первичного обследования которых позволяют усомниться в правильности диагноза. В таком случае нагрузка глютенем является единственным методом, позволяющим подтвердить или опровергнуть диагноз.

Как уже было сказано выше, отрицательный результат молекулярно-генетического исследования в сомнительных случаях целиакии с высокой долей вероятности свидетельствует об отсутствии заболевания, что делает его надежным тестом для отбора пациентов для проведения нагрузочного глютеневого тестирования. Уточнение диагноза у пациентов с наличием аллелей HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 позволяет после введения глютена / глютеносодержащих продуктов в рацион оценить симптомы, исследовать уровень специфических аутоантител и провести гистологическое исследование.

Глютенная проба должна проводиться строго под наблюдением врача-гастроэнтеролога.

Ежедневная доза при проведении провокации должна быть не менее 10 г глютена, что соответствует 150 г муки или 200 г пшеничного хлеба. В настоящее время считается, что прием глютена в количестве 10–15 г/день в течение 3–6 мес может вызвать изменения СОТК у большинства детей с целиакией.

Порошок глютена в российских условиях малодоступен. Поэтому практически в условиях реальной клинической практики рекомендуется давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или пшеничных макарон/вермишели.

Чтобы избежать ненужного воздействия глютена у детей с ранней реакцией на провокационный тест, определение сывороточных anti-tTG IgA проводят через 1 мес после начала лечения и далее — каждые 3 мес во время ежедневного приема глютена в течение 12 мес.

При появлении симптомов, указывающих на вероятное наличие целиакии, обследование можно провести в более ранние сроки.

При появлении на фоне глютенной нагрузки симптомов, указывающих на целиакию, и/или специфиче-

ских аутоантител пациенту показано проведение ЭГДС и биопсии двенадцатиперстной кишки с гистологическим исследованием.

При отсутствии симптомов и/или специфических для целиакии аутоантител после 1 года приема глютенной диете ребенку следует разрешить нормальную глютеносодержащую диету. Однако рекомендуется продолжить динамическое наблюдение за ребенком — носителем гаплотипов HLA-DQ2/DQ8, получающим глютеносодержащие продукты, в течение 2 лет в связи с тем, что патологоанатомические и клинические проявления целиакии у некоторых пациентов могут проявиться гораздо позже. В дальнейшем контрольные обследования с измерением специфических аутоантител следует проводить ежегодно или раз в 2 года. При наличии симптомов, наводящих на мысль о наличии у пациента целиакии, рекомендуется более раннее обследование [40, 44].

ЛЕЧЕНИЕ

Диетотерапия. Безглютеновая диета

Единственным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений в настоящее время является строгая пожизненная безглютеновая диета.

Рекомендуется строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты при подтвержденном диагнозе целиакии пациентам с наличием симптомов заболевания с целью купирования проявлений заболевания и предотвращения развития осложнений целиакии [1–6, 45, 46].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

В основе элиминационной диетотерапии лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кускус, полба, спельта, тритикале, камут) (табл. 6), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, использующийся в качестве пищевой добавки в процессе производства.

«Скрытый» глютен могут содержать (зависит от рецептуры производителя):

- вареные колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы;
- многие мясные, рыбные консервы, в особенности в томатном соусе;
- многие овощные и фруктовые консервы, в том числе томатные пасты, кетчупы, баклажанная и кабачковая икра;
- мороженое, йогурты, творожки, творожные сырки и пасты, мягкие и плавные сыры;
- солодовый экстракт, некоторые виды салатных соусов, майонезов;
- сухие приправы и пряности;
- концентрированные сухие супы, бульонные кубики, картофельное пюре быстрого приготовления;
- картофельные и кукурузные чипсы;
- замороженный картофель фри, некоторые виды замороженных овощей с готовыми специями;
- некоторые виды чая, кофе и какао-смеси для быстрого приготовления (быстроароматизируемые);
- кукурузные хлопья, гранола, готовые завтраки при использовании ячменного солода;
- имитации морепродуктов — «крабовые палочки», «крабовое мясо»;
- салаты из морской капусты с соусами;

Таблица 6. Глютенсодержащие продукты и блюда, которые строго исключаются из рациона питания при целиакии
Table 6. Gluten-containing foods and dishes that are strictly excluded from the diet of people with celiac disease

Продукты	Пшеница	Рожь	Ячмень	Овес
Крупы, каши	Манная, пшеничная, «4 злака», «7 злаков», кускус, булгур, спельта, полба	Ржаная	Ячменная, перловая, ячневая	Овсяная, толокно
Мука и отруби	Пшеничная мука и отруби	Ржаная мука и отруби	Ячменная мука, ячменный солод	Овсяная мука и отруби
Детские молочные смеси	С пшеничной мукой			С овсяным отваром или мукой
Детские каши	Детские инстантные (быстрорастворимые) каши с пшеничными, манными хлопьями, «смешанные злаки», «4 злака», «7 злаков»	«4 злака», «7 злаков», «смешанные злаки»	Ячневая, ячменная каша, «4 злака», «7 злаков», «смешанные злаки»	Все готовые каши с овсяной мукой и хлопьями, «4 злака», «7 злаков», «смешанные злаки»
Готовое баночное детское питание	Консервы для детского питания с мясом, рыбой и овощами, творожки с добавками пшеничной муки или манной крупы (см. состав на упаковке)			Детские мясные, мясоовощные, рыбные, фруктовые консервы, творожки с овсяной мукой (см. состав на упаковке)
Хлеб и хлебобулочные изделия; кондитерские изделия	Хлеб, сушки, сухари, печенье, бублики, баранки, соломка, хлебцы, сдоба, выпечка, торты, блины и пироги и др.	Ржаной хлеб, лепешки, сухари	Ячменные лепешки; кондитерские изделия с ячменной патокой	Овсяное печенье, хлеб «Геркулес»
Макаронные изделия	Макароны, в том числе гречневые, соба, вермишель, рожки, спагетти, лапша, фигурные макаронные изделия			
Мясные, рыбные и молочные полуфабрикаты	Вареная колбаса, сосиски, полуфабрикаты котлет и др., изделия из рубленого мяса и рыбы, пельмени, вареники, сырники, творожные пасты и сырки, подливы к мясным и рыбным блюдам на пшеничной муке, мука и сухари для панировки			
Напитки		Хлебный квас	Пиво; кофейные напитки (суррогаты)	Овсяный кисель
Соусы	Соевый соус			

• карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, восточные сладости, повидло промышленного производства.

Вопрос о токсичности овса для больных целиакией остается открытым. Наиболее распространено мнение, что авенины овса нетоксичны, однако овсяная крупа часто контаминирована примесями других злаков, особенно пшеницы в связи с присутствием ее колосков на полях. Овес разрешен, только если он выращен на специальных полях без контаминации пшеницей, обычно это отмечается на упаковке с овсяными хлопьями (без глютена).

Рекомендуется рассмотреть исключение овса из диеты пациентов с целиакией, за исключением специально безглютенового овса, выращенного и обработанного в специальных условиях, исключающих контаминацию глютенном, с целью предотвращения попадания следов глютена в рацион питания пациента.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Возможно пробное включение специализированного (безглютенового) овса в рацион больных целиакией под строгим контролем со стороны клинической картины и динамики уровня специфических антител в сыворотке с целью обогащения рациона питания пациента. Небольшой процент больных целиакией может быть чувствителен к овсу и при его употреблении развивать симптоматику и даже повреждение СОТК [47].

Нетоксичными злаками при целиакии являются рис, гречка, кукуруза, пшено, амарант, киноа, монтина, чумиза, саго, сорго, тэфф — при условии отсутствия загрязнения (контаминации) их глютенном в процессе сбора урожая, транспортировки, складирования и переработки. Безопасными являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов (картофеля, маниоки, тапиоки, батата), бобовых (бобов, фасоли, гороха, сои), различных орехов.

Состав рациона пациента с целиакией зависит от возраста, тяжести состояния и периода заболевания и строится на основании общих принципов: углеводный

компонент составляют за счет переносимых круп, картофеля, бобовых, овощей, фруктов, ягод; белковый и жировой — за счет мяса, яиц, рыбы, молочных продуктов, растительного и сливочного масел.

При составлении рациона питания пациенты с целиакией могут использовать специализированные безглютеновые продукты — заменители хлебобулочных, макаронных и кондитерских изделий. В данных продуктах, маркированных как «безглютеновые» или «не содержащие глютен», допустимая примесь глютена не должна превышать 20 ppm (20 мг/кг готового продукта) [45, 48–50].

При составлении рациона питания ребенка с целиакией необходимо учитывать наличие вторичных нарушений со стороны органов и систем и дефицитных состояний, которые могут потребовать специализированного питания. Для течения активного периода целиакии в раннем детском возрасте характерны выраженные диспепсические расстройства и тяжелые нарушения нутритивного статуса — вплоть до тяжелой белково-энергетической недостаточности (так называемый целиакийный криз). Проведение диетотерапии у таких больных осложняет частое развитие множественной пищевой непереносимости. Наиболее часто это вторичная лактазная недостаточность (75%), сенсibilизация к белкам коровьего молока (72%), нередко — сенсibilизация к другим пищевым протеинам (рисо, банану, белкам куриного яйца и пр.). Приблизительно у 2/3 детей раннего возраста с целиакией в активном периоде наряду с глютенom требуется исключение молочных продуктов и смесей. Заменой молочным продуктам могут служить специализированные смеси на основе высокогидролизированных белков, обогащенные среднецепочечными триглицеридами, или смеси на основе аминокислот. Однако использование указанных продуктов может быть ограниченным у больных со сниженным аппетитом вследствие их специфических органолептических свойств. При тяжелой недостаточности питания необходимо учитывать такие факторы, как резкая анорексия, сниженная толерантность к пищевым нагрузкам. Питание в активную стадию заболевания проводится согласно принципам диетотерапии детей с белково-энергетической недостаточностью [45, 51].

Распространено мнение, что ряд непищевых продуктов, способных попадать в организм человека, могут также содержать глютен. К таким продуктам относят клей на почтовых марках и конвертах, некоторые сорта косметики, в том числе губной помады, некоторые сорта зубной пасты и др.

Гигиенические и косметические продукты, даже содержащие глютен, не представляют опасности для пациентов с целиакией, так как глютен вызывает у них нежелательные реакции, только попадая в кишечник, и безопасен в случае контакта с кожей и слизистой оболочкой рта. Зубные пасты и губная помада также безопасны для больных целиакией, учитывая крайне малое их количество, которое может быть проглочено и оказаться в кишечнике [52, 53].

Лекарственные препараты также могут содержать глютен, в том числе таблетки, покрытые оболочкой. Некоторые лекарственные средства в составе вспомогательных веществ могут содержать пшеничный крахмал. Европейская Фармакопея лимитирует содержание белка в пшеничном крахмале 0,3% (3000 ppm), что соответствует содержанию глютена не более 100 ppm [49, 50]. Учитывая крайне незначительную массу лекарственного препарата, которую может употребить в сутки пациент,

все медикаменты, зарегистрированные на европейском рынке, могут считаться безопасными и употребляться больными целиакией, за исключением случаев индивидуальной гиперчувствительности [52, 53].

Некоторые пищевые ингредиенты, произведенные на основе глютенсодержащих злаков, но очищенные в процессе производства от глютена, считаются безглютеновыми:

- сиропы глюкозы, произведенные из пшеницы или ячменя, включая декстрозу;
- мальтодекстрины из пшеницы;
- дистилляты из глютенсодержащих злаков, например крепкие алкогольные напитки.

Пациенты нуждаются в наблюдении диетологом, имеющим опыт работы с целиакией, с целью контроля строгости соблюдения диеты и сбалансированности безглютенового рациона [45].

Коррекция нутритивной недостаточности

Рекомендовано рассмотреть проведение энтерального (а в случае невозможности — парентерального) питания детям с целиакией при нутритивной недостаточности, которую не удается скорректировать с помощью коррекции рациона питания и безглютеновой диеты, с целью достижения оптимального нутритивного статуса [46].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

С 2015 г. существует и ежегодно обновляется «Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов». Состав специализированных смесей расширяется ежегодно, показан для детей разных возрастов и удовлетворяет разным задачам — смеси могут применяться как в качестве сипинга (допустимо для перекусов), так и для питания через зонд или гастростому в зависимости от тяжести состояния пациентов, наличия или отсутствия коморбидной патологии, а также функционального состояния ЖКТ на фоне целиакии (табл. 7).

Рекомендуется в тяжелых случаях (целиакийный криз, вторичная экссудативная энтеропатия) нарушений белкового, водно-электролитного обмена проведение посиндромной парентеральной терапии с целью коррекции нарушений (введение электролитов в комбинации с углеводами, раствора альбумина (20%)); при стойкой анорексии рассмотреть назначение кратковременного курса парентерального питания (аминокислоты для парентерального питания, растворы аминокислот, липидные эмульсии, раствор декстрозы, витамины для парентерального введения) [3, 4, 6, 45].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия при целиакии носит вспомогательный характер, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию дефицитных состояний, метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции.

В процессе динамического наблюдения за пациентами с целиакией рекомендовано проведение исследования уровня 25-ОН витамина D в крови; опционально, по показаниям — исследования уровня железа сыворотки крови, исследования уровня общего кальция в крови, исследования уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, определения уровня витамина B₁₂ (цианокобала-

Таблица 7. Специализированные лечебные смеси для детей с целиакией
Table 7. Specialized therapeutic formula for children with celiac disease

Группа	Характеристика смеси	Применение, предназначение
Для детей первого года жизни	Молочные смеси для искусственного/дополнительного вскармливания недоношенных и маловесных детей первого года жизни. Содержание белка — 1,9–2,2 г/100 мл, 20% СЦТ в составе жирового компонента смеси. Энергетическая ценность смеси — 77–80 ккал/100 мл смеси	Молочные смеси для детей первого года жизни с недостаточностью питания (гипотрофией)
Для детей первого года жизни	Смесь специализированная сухая безлактозная	Молочные смеси для детей первого года жизни с целиакией и лактазной недостаточностью
Для детей первого года жизни	Смеси на основе глубокого гидролизата молочного белка (казеина, сывороточного белка) с включением 50–60% СЦТ в составе жирового компонента, безлактозные	Смеси для энтерального питания для детей с целиакией в сочетании с аллергией к белкам коровьего молока, а также с тяжелой нутритивной недостаточностью
Для детей старше 1 года	Изо- (1 ккал/мл) и гипер- (1,5 ккал/мл) калорийные молочные смеси с высоким содержанием белка для детей старше 1 года. Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными (допущенными Минздравом России) вкусовыми добавками. Специализированный продукт для диетического лечебного питания — сухая полноценная низколактозная смесь «Нутризон эдванст Нутридринк сухая смесь»*	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 1 года, сипинг

Примечание. <*> — включена в Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 января 2025 г. № 76-р О внесении изменений в распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2023 г. № 3551-р. СЦТ — среднецепочечные триглицериды.
Note. <*> — included in the Order of the Government of the Russian Federation dated January 23, 2025, No. 76-p, on Amendments to the Order of the Government of the Russian Federation dated December 11, 2023 No. 3551-p. MCT (СЦТ) — medium-chain triglycerides.

мина) в крови и их коррекция в случае выявления дефицита с целью предотвращения развития осложнений дефицитных состояний [3, 44, 45].
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется использование кишечных адсорбентов пациентам с целиакией на фоне выраженной диареи с целью уменьшения патологических потерь со стулом.
Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 5).

Не рекомендуется использование лоперамида для коррекции диареи при целиакии в связи с риском развития пареза кишечника [3].
Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется применение глюкокортикоидов системного действия (в дозе 1 мг/кг/сут по преднизолону на 10–14 дней с постепенной отменой) в случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью, а также в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности [3, 4, 6].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 5).

Показания определяются в том числе врачом детского эндокринологом.
В период развернутых клинических проявлений целиакии может развиваться дефицит йода с формированием йоддефицитного зоба. Поэтому больные с целиакией должны ежедневно получать профилактическую дозу препаратов йода. Детям препараты йода с профилактической целью назначают в дозе 100 мкг в день, подросткам — 150–200 мкг, при лечении зоба доза увеличивается и назначается эндокринологом.

При изменениях в тиреоидном профиле, повышении концентрации ТТГ в крови, указывающем на наличие у пациента субклинического гипотиреоза, как правило, назначаются препараты йода (100 мкг детям, 150–200 мкг подросткам).
Коррекция дозы препаратов йода, определение сроков контроля гормонов тиреоидного профиля, а также показаний для заместительной терапии препаратами левотироксина входит в компетенцию врача-эндокринолога. При дополнительном выявлении маркеров аутоиммунного тиреоидита (повышение концентрации антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, характерные изменения по данным УЗИ щитовидной железы) до консультации врача детского эндокринолога назначать препараты йода не следует.

Перспективные методы лечения целиакии

1. В настоящее время обсуждается возможность использования противодиарейных микроорганизмов для лечения целиакии. Эффективность пробиотических штаммов микроорганизмов — биологически активных добавок (БАД) может быть оправдана их способностью оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, а также восстанавливать нормальный баланс кишечной микробиоты. В единичных рандомизированных контролируемых исследованиях показана эффективность отдельных штаммов бифидобактерий для подавления хронического воспаления. Необходимы дальнейшие исследования для формирования однозначных рекомендаций в отношении пробиотической терапии при целиакии [54, 55].
2. В настоящее время разрабатываются различные фармацевтические средства, применение которых, возможно, позволит в будущем застраховать пациента в слу-

чае непреднамеренного нарушения безглютеновой диеты (например, в случае питания в общественных местах). К подобным препаратам могут быть отнесены различные формы глютеназ, специфические энтеросорбенты для пептидов глина, ингибиторы рецепторов зонулина, блокаторы «глюиновых» рецепторов Т-лимфоцитов, ингибиторы IL-2/IL-15.

Необходимо подчеркнуть, что любые медикаментозные средства могут рассматриваться только как вспомогательная терапия целиакии, но не являются альтернативой безглютеновой диеты [56–58]. Следует также подчеркнуть, что ни один из этих фармпрепаратов в настоящее время не может быть рекомендован для лечения целиакии, так как ни один из них не завершил стадии III клинических испытаний и не зарегистрирован в Российской Федерации.

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 5).

Профилактика целиакии не разработана. Существовавшее до последнего времени представление, что продолжительное грудное вскармливание, введение глютенсодержащего прикорма в малых дозах на фоне грудного вскармливания в возрасте «окна толерантности» (4–6 мес) или отсроченное введение глютена снижают частоту возникновения целиакии, опровергнуто в ходе ряда многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [59, 60].

ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ

Профилактические прививки проводятся в период ремиссии. Целиакия не является противопоказанием для вакцинации [61].

Пациенты с целиакией имеют повышенный риск инфекций и повторной госпитализации, в том числе по причине неполноценного питания, повышенной проницаемости кишечника, гипоспленизма. Соответственно, проведению вакцинопрофилактики больным целиакией требуется уделять особое внимание. На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства связи вакцинации с последующим развитием целиакии [62].

Противопоказания к вакцинации у пациентов с целиакией не отличаются от противопоказаний в здоровой популяции. Во время проведения вакцинации пациентам с целиакией следует соблюдать строгую безглютеновую диету. Проведение профилактической вакцинации пациентам с целиакией рекомендовано в соответствии с национальным календарем профилактических прививок с целью профилактики вакциноуправляемых инфекций/осложнений. Имеющиеся данные указывают на то, что иммунный ответ на большинство вакцин у детей с целиакией не отличается от такового в популяции в целом, а титры антител достаточно высоки, чтобы обеспечить долгосрочную защиту.

Противоречивые данные имеются в настоящее время в отношении эффективности вакцинации пациентов с целиакией против вируса гепатита А. Ряд исследований подтверждают, что у педиатрической популяции пациентов с целиакией иммунный ответ на вакцину против гепатита А аналогичен таковому у детей контрольной группы. В то же время в другом исследовании был определен более низкий иммунный ответ у пациентов с целиакией, вакцинированных против гепатита А. Полученные данные необходимо принимать во внимание при наблюдении за пациентами с целиакией, особенно проживающими в эндемичных по гепатиту А регионах [62, 63].

В связи с тем, что дикий штамм ротавирусной инфекции был идентифицирован как потенциальный фактор

риска развития целиакии, существует гипотеза, что специфическая профилактика этой вирусной инфекции, затрагивающей ЖКТ, может сыграть положительную роль в профилактике развития целиакии в группах риска. В исследованиях отмечена тенденция к снижению заболеваемости целиакией в когорте вакцинированных лиц в течение 4–6 лет наблюдения после вакцинации. Более длительный период наблюдения (11–14 лет) подтвердил факт значительного снижения риска развития целиакии в детском и подростковом возрасте у получивших специфическую профилактику от ротавирусной инфекции [64].

Рекомендовано провести оценку уровня антител на введенную ранее вакцину от вирусного гепатита В у пациентов независимо от возраста на момент постановки диагноза целиакии с целью оценки наличия иммунного ответа к данной инфекции и коррекции индивидуального плана вакцинации.

Многочисленными исследованиями подтверждено значительное снижение иммунного ответа к поверхностному рекомбинантному антигену гепатита В у пациентов с целиакией после проведенной иммунизации. Связано ли это с генетической невосприимчивостью организма или с другими факторами, например употреблением в пищу глютена, пока не выяснено [62, 63].

На сегодняшний день нет прямых указаний на то, что уровень антител к HBsAg требует постоянного мониторинга при дальнейшем наблюдении за пациентом, однако при сниженном количестве специфических антител (в соответствии с международными стандартами — титр антител < 10 МЕ/л) необходимо проведение ревакцинации. Ревакцинация вакциной для профилактики вирусного гепатита В эффективно вызывает адекватную выработку защитных антител у детей с целиакией. В дальнейшем следует рассматривать введение бустерной дозы вакцины для профилактики вирусного гепатита В каждые 10 лет — независимо от степени «невосприимчивости» пациента к вакцине.

Поскольку целиакия является самым частым заболеванием, связанным с функциональным гипоспленизмом, пациентам рекомендовано проведение вакцинации против пневмококковой инфекции с профилактической целью. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации не только демонстрируют важность выполнения профилактической вакцинации в соответствии с универсальным графиком прививок, но и указывают на необходимость проведения вакцинации против пневмококковой, а также менингококковой инфекций и *Haemophilus influenzae b* [61–67].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ УСТАНОВЛЕННОМ ДИАГНОЗЕ ЦЕЛИАКИИ

За пациентами с целиакией устанавливается пожизненное диспансерное наблюдение.

Рекомендуется наблюдение пациента врачом-педиатром, врачом-гастроэнтерологом и, при возможности, врачом-диетологом, имеющим опыт работы с пациентами с целиакией. Наблюдение осуществляется до перевода пациента во взрослую сеть, далее — пожизненно специалистами.

Рекомендуется прием (консультация) медицинского психолога для ребенка с целиакией и членов его семьи с целью повышения комплаентности к соблюдению строгой пожизненной безглютеновой диеты [40]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется следующая кратность проведения диспансерных осмотров ребенка с установленным диагнозом целиакии:

- после установления диагноза в течение первого года после диагностики — как правило, 1 раз в 3–6 мес;
- далее, при нормализации клинических симптомов и серологических показателей — в среднем 1 раз в год;
- при необходимости (сохранении симптомов, нутритивной недостаточности, дефицитных состояниях, отсутствии положительной динамики серологических исследований и т.п.) — чаще.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

С учетом высокой чувствительности и специфичности современной серологической диагностики, а также доказанной корреляции уровня антител со степенью энтеропатии ведущее значение в процессе наблюдения за пациентами с установленным диагнозом имеет динамическое определение содержания anti-tTG в крови [1, 2, 40].

Рекомендуется определение содержания anti-tTG в крови (исследование уровня anti-tTG IgA или anti-tTG IgG при подтвержденном дефиците общего уровня IgA) в течение первого года после установления диагноза дважды (через 3 (6) и 12 мес) с целью серологического контроля активности заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Рекомендуется ежегодное определение содержания anti-tTG в крови (anti-tTG IgA или anti-tTG IgG при подтвержденном дефиците общего уровня IgA) после нормализации уровня антител с целью объективного контроля соблюдения безглютеновой диеты [40].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Не рекомендуется проведение контрольного эндоскопического исследования с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при нормализации уровня anti-tTG в течение года после установления диагноза и четкой положительной клинической динамике (исчезновение кишечных и внекишечных проявлений целиакии, нормализация параметров физического развития) с целью исключения ненужных инвазивных дорогостоящих вмешательств [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется проведение контрольного эндоскопического исследования с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в случае стойкого сохранения повышенного уровня anti-tTG и ЕМА или персистенции симптоматики, несмотря на проводимую диетотерапию, с целью оценки степени повреждения слизистой оболочки кишки [3, 40].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Рекомендуется на каждом этапе диспансерного наблюдения проводить комплекс клинико-лабораторных исследований:

- клинический осмотр и антропометрические исследования (измерение роста, массы тела) — всем пациентам, в среднем 1 раз в год;
- исследование общего (клинического) анализа крови развернутого — всем пациентам, в среднем 1 раз в год;
- анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности АСТ в крови, определение активности АЛТ в крови, исследование уровня ферритина в крови) — в среднем ежегодно;

- исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности гамма-глутамил-трансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня ионизированного кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, определение уровня витамина В₁₂ (цианокобаламина) в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови — опционально, по показаниям;
- исследование уровня 25-ОН витамина D в крови — в среднем ежегодно;
- исследование гормонов тиреоидного профиля (исследование уровня ТТГ в крови, исследование уровня общего Т4 сыворотки крови, определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови — в среднем ежегодно, исследование уровня тиреоглобулина в крови, определение содержания антител к тиреоглобулину в сыворотке крови — по показаниям);
- копрологическое исследование — в среднем ежегодно;
- УЗИ органов брюшной полости (комплексное) — по показаниям;
- УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез — в среднем 1 раз в год;
- УЗИ матки и придатков трансабдоминальное (УЗИ органов малого таза) у девочек старше 12 лет — по показаниям, в среднем 1 раз в год;
- рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника (1 раз в 2 года) — по показаниям;
- консультацию специалистов по показаниям: прием (осмотр, консультация) врача детского эндокринолога первичный и повторный (в том числе с целью оценки необходимости скрининговых исследований на предмет дебюта сахарного диабета), прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный и повторный, прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный и повторный, прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный и пр.

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с целиакией в зависимости от необходимости может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Следует госпитализировать в стационар детей по показаниям, например с выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции (тяжелая нутритивная недостаточность, нарушения водно-электролитного обмена), для проведения полной диагностической программы, коррекции метаболических нарушений, проведения энтерального/парентерального питания, подбора индивидуального варианта безглютеновой диеты, реабилитационных мероприятий, а также пациентов с тяжелой сопутствующей патологией или осложнениями и др. [3].

Детям со среднетяжелым и легким течением целиакии диагностическая программа с комплексом терапии и оценкой эффективности безглютеновой диеты может проводиться в гастроэнтерологическом стационаре / дневном стационаре.

Пациентам с малосимптомным/бессимптомным течением целиакии комплекс первичной диагностики при наличии диагностических возможностей (проведение

ЭГДС, серологическая диагностика, HLA-типирование) может быть осуществлен в амбулаторных условиях.

Диагностика целиакии без проведения патоморфологического (гистологического) исследования, согласно протокола ESPGHAN 2012–2020 гг., может осуществляться амбулаторно, однако окончательное заключение по диагнозу должен вынести специалист, обладающий опытом ведения пациентов с этой патологией.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Строгая пожизненная безглютеновая диета является залогом нормализации строения и функций тонкой кишки, устранения обменных нарушений, обеспечения нормальных темпов физического, психического и полового развития ребенка. Дополнительное медикаментозное лечение проводится по индивидуальным показаниям [68].

Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения и онкологические заболевания (в частности, Т-клеточной лимфомы тонкой кишки).

При строгом пожизненном соблюдении безглютеновой диеты прогноз благоприятный.

При строгом соблюдении безглютеновой диеты более 5 лет риск онкологических заболеваний приближается к популяционному. Риск возникновения аутоиммунных заболеваний (в особенности аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1-го типа) и остеопороза остается повышенным, что необходимо учитывать при диспансерном наблюдении [69, 70].

ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы внесли равноценный вклад в подготовку клинических рекомендаций.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors made an equal contribution to the preparation of the clinical guidelines.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.А. Аверкина

<https://orcid.org/0009-0008-7422-7925>

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

С.В. Бельмер

<https://orcid.org/0000-0002-1228-443X>

Т.Т. Бораева

<https://orcid.org/0009-0007-9973-2293>

Т.Э. Боровик

<https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>

Т.В. Бушуева

<https://orcid.org/0000-0001-9893-9291>

Е.А. Вишнёва

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

А.В. Горелов

<https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>

О.С. Гундобина

<https://orcid.org/0000-0001-6381-0367>

М.М. Гурова

<https://orcid.org/0000-0002-2666-4759>

Ю.А. Дмитриева

<https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>

И.Н. Захарова

<https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

Н.Г. Звонкова

<https://orcid.org/0000-0002-0709-1115>

А.А. Звягин

<https://orcid.org/0000-0002-3896-3297>

Н.З. Зокиров

<https://orcid.org/0000-0002-1928-749X>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Л.Я. Климов

<https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>

Е.В. Комарова

<https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

Е.А. Корниенко

<https://orcid.org/0000-0003-2743-1460>

Е.И. Кондратьева

<https://orcid.org/0000-0001-6137-6528>

В.А. Курьянинова

<https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>

С.И. Куцев

<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

М.М. Лохматов

<https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

Е.В. Лошкова

<https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

В.П. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Н.Д. Одинаева

<https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

М.М. Платонова

<https://orcid.org/0000-0002-6164-0074>

А.С. Потапов

<https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>

М.О. Ревнова

<https://orcid.org/0000-0002-3537-7372>

И.Э. Романовская

<https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Е.А. Рославцева

<https://orcid.org/0000-0002-3993-1246>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

И.В. Сичинава

<https://orcid.org/0000-0002-6140-504X>

В.А. Скворцова

<https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Р.Ф. Тепаев

<https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

А.П. Фисенко

<https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Е.А. Яблокова

<https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Г.Н. Янкина

<https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–160. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>
- Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // *Альманах клинической медицины.* — 2016. — Т. 44. — № 6. — С. 661–688. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688> [Parfenov AI, Maev IV, Baranov AA, et al. The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(6):661–668. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688>]
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
- Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health.* 2019;39(1):23–31. doi: <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1504431>
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(1):59–76. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075>
- Stanciu D, Staykov H, Dragomanova S, et al. Gluten unraveled: latest insights on terminology, diagnosis, pathophysiology, dietary strategies, and intestinal microbiota modulations — a decade in review. *Nutrients.* 2024;16(21):3636. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16213636>
- Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science.* 2002;297(5590):2275–2279. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1074129>
- Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002;50(5):624–648. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.50.5.624>
- Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):190–195. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x>
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003;362(9381):383–391. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14027-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14027-5)
- Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2021. — Т. 188. — № 4. — С. 199–227. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227> [Roslavtseva EA, Dmitrieva YuA, Zakharova IN, et al. Celiac Disease in Children: Draft Clinical Guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;188(4):199–227. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227>]
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823–836.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
- Szaflarska-Popławska A. Wait-and-see approach or gluten-free diet. Administration -the rational management of potential coeliac disease. *Nutrients.* 2021;13(3):947. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13030947>
- Shiha MG, Schieppatti A, Maimaris S, et al. Clinical outcomes of potential coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2024;0:1–9. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333110>
- Imrei M, Németh D, Szakács Z, et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *J Pers Med.* 2021;11(9):859. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11090859>
- Климов Л.Я., Стоян М.В., Курьянинова В.А. и др. Гипертрансаминаземия у детей и подростков с впервые диагностированной целиакией // *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* — 2017. — № 12. — С. 18–23. [Klimov LYa, Stoyan MV, Kuriyaninova VA, et al. Hypertransaminasemia in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Celiac Disease. *Doctor.Ru. Gasrtoenterology.* 2017;(12):18–23. (In Russ).]
- Giannotti A, Tiberio G, Castro M, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet.* 2001;38(11):767–768. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.767>
- Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):1014–1017. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2003.046219>
- Mortensen KH, Cleemann L, Hjerriid BE, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome — influence of age. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):205–210. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03895.x>
- Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology.* 2017;153(4):924–935. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.002>
- Magazzù G, Aquilina S, Barbara C, et al. Recognizing the emergent and submerged iceberg of the celiac disease: ITAMA Project — Global Strategy Protocol. *Pediatr Rep.* 2022;14(2):293–311. doi: <https://doi.org/10.3390/pediatric14020037>
- Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(4):53–71. doi: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.53>
- Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut.* 2003;52(11):1567–1571. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.52.11.1567>
- Volta U, Caio G, Boschetti E, et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1018–1022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.024>
- Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О. и др. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (ESsCD) 2019 года // *Вопросы детской диетологии.* — 2019. — Т. 17. — № 6. — С. 14–22. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22> [Shapovalova NS, Novikova VP, Revnova MO, et al. Seronegative coeliac disease in the light of the guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2019. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition.* 2019;17(6):14–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22>]
- Sheiko MA, Feinstein JA, Capocelli KE, Kramer RE. The concordance of endoscopic and histologic findings of 1000 pediatric EGDs. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(6):1385–1391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.09.010>
- Mooney PD, Kurien M, Evans KE, et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1125–1134. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.029>
- Raju SA, Greenaway EA, Schieppatti A, et al. New entity of adult ultra-short coeliac disease: the first international cohort and case-control study. *Gut.* 2024;73(7):1124–1130. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330913>
- McCarty TR, O'Brien CR, Gremida A, et al. Efficacy of duodenal bulb biopsy for diagnosis of celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2018;6(11):E1369–E1378. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0732-5060>
- Özakıncı H, Kırmızı A, Tural M, et al. Duodenal bulb biopsy in the diagnostic work-up of coeliac disease. *Virchows Arch.* 2020;477(4):507–515. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02832-6>
- Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: *Coeliac Disease.* Marsh MN, ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. pp. 136–191.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185–1194. doi: <https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>
- Villanacci V, Ciacci C, Salviato T, et al. Histopathology of celiac disease. position statements of the Italian group of gastrointestinal

- pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Transl Med UniSa*. 2020;23:28–36. doi: <https://doi.org/10.37825/2239-9747.1005>
35. Das P, Gahlot GP, Singh A, et al. Quantitative histology-based classification system for assessment of the intestinal mucosal histological changes in patients with celiac disease. *Intest Res*. 2019;17(3):387–397. doi: <https://doi.org/10.5217/ir.2018.00167>
36. Das P, Vaiphei K, Amarapurkar AD, et al. Best practices of handling, processing, and interpretation of small intestinal biopsies for the diagnosis and management of celiac disease: A joint consensus of Indian association of pathologists and microbiologists and Indian society of gastroenterology. *Indian J Pathol Microbiol*. 2021;64(Suppl):8–31. doi: https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_1405_20
37. Robert ME, Crowe SE, Burgart L, et al. Statement on best practices in the use of pathology as a diagnostic tool for celiac disease: a guide for clinicians and pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(9):44–58. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001107>
38. Rostami K, Marsh MN, Johnson MW, et al. ROC-king onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation. *Gut*. 2017;66(12):2080–2086. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314297>
39. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES): современные принципы диагностики и лечения на основании анализа положений международного консенсуса // *Consilium Medicum. Педиатрия*. — 2018. — № 1. — С. 15–22. — doi: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.1.15-22 [Zakharova IN, Dmitrieva YuA. The syndrome of enterocolitis, induced by dietary proteins (FPIES): modern principles of diagnosis and treatment based on an analysis of the provisions of international consensus. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2018;(1):15–22. (In Russ). doi: https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.1.15-22]
40. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):369–386. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003540>
41. Kasatkina E, Dmitrieva Yu, Roslavtseva E, et al. Distribution of HLA-DR-DQ genotypes in Russian children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(Suppl 2):151.
42. Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Курьянинова В.А. и др. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией // *Медицинский Совет*. — 2020. — № 10. — С. 74–80. — doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-74-80> [Dmitrieva YA, Roslavtseva EA, Kuryaninova VA, et al. Structure of the HLA-DR-DQ genotype in children with coeliac disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):74–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-74-80>]
43. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. Целиакия в свете синтропных заболеваний и генов // *Целиакия у детей / под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой*. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2020. — С. 51–71. [Kontrat'eva EI, Yankina GN, Loshkova EV. Tseliakiya v svete sintropnykh zabol-evanii i genov. In: *Tseliakiya u detei*. Bel'mer SV, Revnova MO, eds. 2nd edn., upd. and rev. Moscow: PH "MEDPRAKTIKA-M"; 2020. pp. 51–71. (In Russ).]
44. Singh A, Kleinhenz J, Brill H, et al. A clinician's guide to gluten challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(6):698–702. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003923>
45. Безглютенная диета // *Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей / под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо*. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство; 2015. — С. 256. [Bezglyutenovaya dieta. In: *Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta: Guide for doctors*. Borovik TE, Ladodo KS. 2nd edn., upd. and rev. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2015. p. 256. (In Russ).]
46. Abdi F, Zuberi S, Blom JJ, et al. Nutritional Considerations in celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients*. 2023;15(6):1475. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15061475>
47. Pinto-Sánchez MI, Causada-Calo N, Bercik P, et al. Safety of adding oats to a gluten-free diet for patients with celiac disease: systematic review and meta-analysis of clinical and observational studies. *Gastroenterology*. 2017;153(2):395–409.e3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.009>
48. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(11):1044–1052. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x>
49. Codex Alimentarius Commission of FAO/WHO. *Draft revised standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten*. Thirty-first Session. Geneva, Switzerland, 30 June – 4 July 2008. Geneva: FAO/WHO; 2008.
50. Commission Regulation (EC) No 41/2009 of 20 January 2009 concerning the composition and labelling of foodstuffs suitable for people intolerant to gluten. *Official Journal of the European Union*. 21.1.2009;L16:3–5. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2009:016:TOC>. Accessed on July 24, 2025.
51. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.; 2019. — С. 39–41. [Programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii: Methodological recommendations. Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2019. pp. 39–41. (In Russ).]
52. AOECs position statement on drugs, hygiene products and cosmetics. March 24, 2020. Available online: <https://coeliacassociationmalta.org/2020/03/24/aoecs-position-statement-on-drugs-hygiene-products-and-cosmetics>. Accessed on July 24, 2025.
53. AOECs. Gluten Free Certification. In: *Association of European Coeliac Societies (AOECs)*: Official website. Available online: <https://www.aoecs.org/working-with-food/gluten-free-certification>. Accessed on July 24, 2025.
54. Primec M, Klemenak M, Di Gioia D, et al. Clinical intervention using bifidobacterium strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- α and short-chain fatty acids. randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1373–1381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.931>
55. Chibbar R, Levinus A, Dieleman LA. The gut microbiota in celiac disease and probiotics. *Nutrients*. 2019;11(10):2375. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102375>
56. Noori E, Hashemi N, Delsuz R, et al. Potential therapeutic options for celiac disease: An update on current evidence from gluten-free diet to cell therapy. *Int Immunopharmacol*. 2024;133:112020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112020>
57. Shiha MG, Sanders DS. What is new in the management of coeliac disease? *Eur J Int Med*. 2025;134:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.01.028>
58. Tye-Din JA. Evolution in coeliac disease diagnosis and management. *JGH Open*. 2024;8(7):e13107. doi: <https://doi.org/10.1002/jgh3.13107>
59. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1304–1315. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404172>
60. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1295–1303. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400697>
61. Passanisi S, Dipasquale V, Romano C. Vaccinations and Immune Response in Celiac Disease. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):278. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020278>
62. Urganci N, Kalyoncu D. Response to hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):408–411. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31827af200>
63. Rousseff T, Claeys T, Vande Vijver E, et al. Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease: a multicentre prospective study. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019;82(1):27–30.
64. Hemming-Harlow M, Lähdeaho ML, Mäki M, Vesikari T. Rotavirus vaccination does not increase type 1 diabetes and may decrease celiac disease in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(5):539–541. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002281>
65. Методические указания МУ 3.3.1.1095-02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок

препаратами национального календаря прививок» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 09 января 2002 г.). [Methodological guidelines МУ 3.3.1.1095-02 "Medical contraindications to preventive vaccinations with preparations from the national vaccination calendar" (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on January 9, 2002). (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/4178356/?ysclid=mdg7tvt8o1536734422>. Ссылка активна на 24.07.2025.

66. Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26 мая 2002 г.). [Methodological guidelines МУ 3.3.1.1123-02 "Monitoring of post-vaccination complications and their prevention" (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on May 26, 2002). (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/4179476/?ysclid=mdhex348kh585240893>. Ссылка активна на 24.07.2025.

67. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявления после иммунизации (утв. Министерством здравоохранения РФ от 12 апреля 2019 г.). [Methodological recommendations for the identification, investigation and prevention of adverse events after immunization (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on April 12, 2019). (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/files/4/9/1299194/mr.rtf?ysclid=mdhexj26q9261465264>. Ссылка активна на 24.07.2025.

68. Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Налетов А.В. и др. Целиакия и расстройства пищевого поведения — двунаправленная

взаимосвязь заболеваний // Педиатрическая фармакология. — 2025. — Т. 22. — № 2. — С. 135–140. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2882> [Khavkin AI, Odinaeva ND, Nalyotov AV, et al. Celiac Disease and Eating Disorders are a Bidirectional Relationship of Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(2):135–140. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i2.2882>]

69. Хавкин А.И., Налетов А.В., Павловская Е.В. и др. Качество жизни пациентов с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету: обзор литературы // Вопросы современной педиатрии. — 2025. — Т. 24. — № 3. — С. 157–161. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2923> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Pavlovskaya EV, et al. Quality of Life of Patients with Celiac Disease on Gluten-Free Diet: Narrative Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):157–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2923>]

70. Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Романовская И.Э. и др. Оценка качества питания детей с целиакией на основе анализа приверженности родителей к сертифицированным безглютеновым продуктам (описательный обзор и собственные данные) // Вопросы диетологии. — 2025. — Т. 15. — № 2. — С. 52–60. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2025-2-52-60> [Khavkin AI, Odinaeva ND, Romanovskaya IE, et al. Evaluation of the nutritional quality of children with celiac disease based on the analysis of parents' adherence to certified gluten-free products (narrative review and own data). *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2025;15(2):52–60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2025-2-52-60>]

Статья поступила: 04.04.2025, принята к печати: 16.08.2025
The article was submitted 04.04.2025, accepted for publication 16.08.2025

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

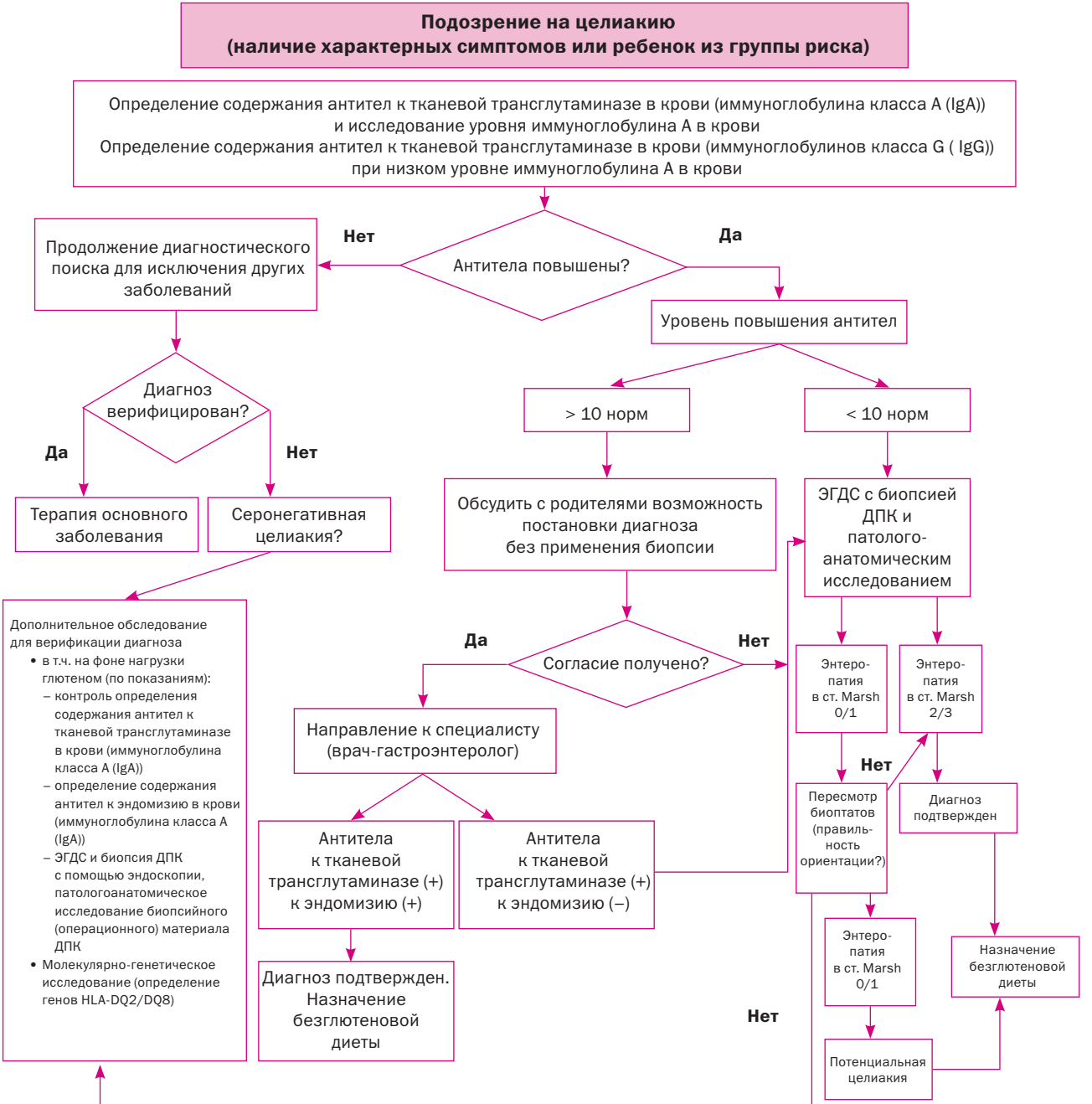
Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Scale of assessment of levels of persuasiveness of recommendations for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

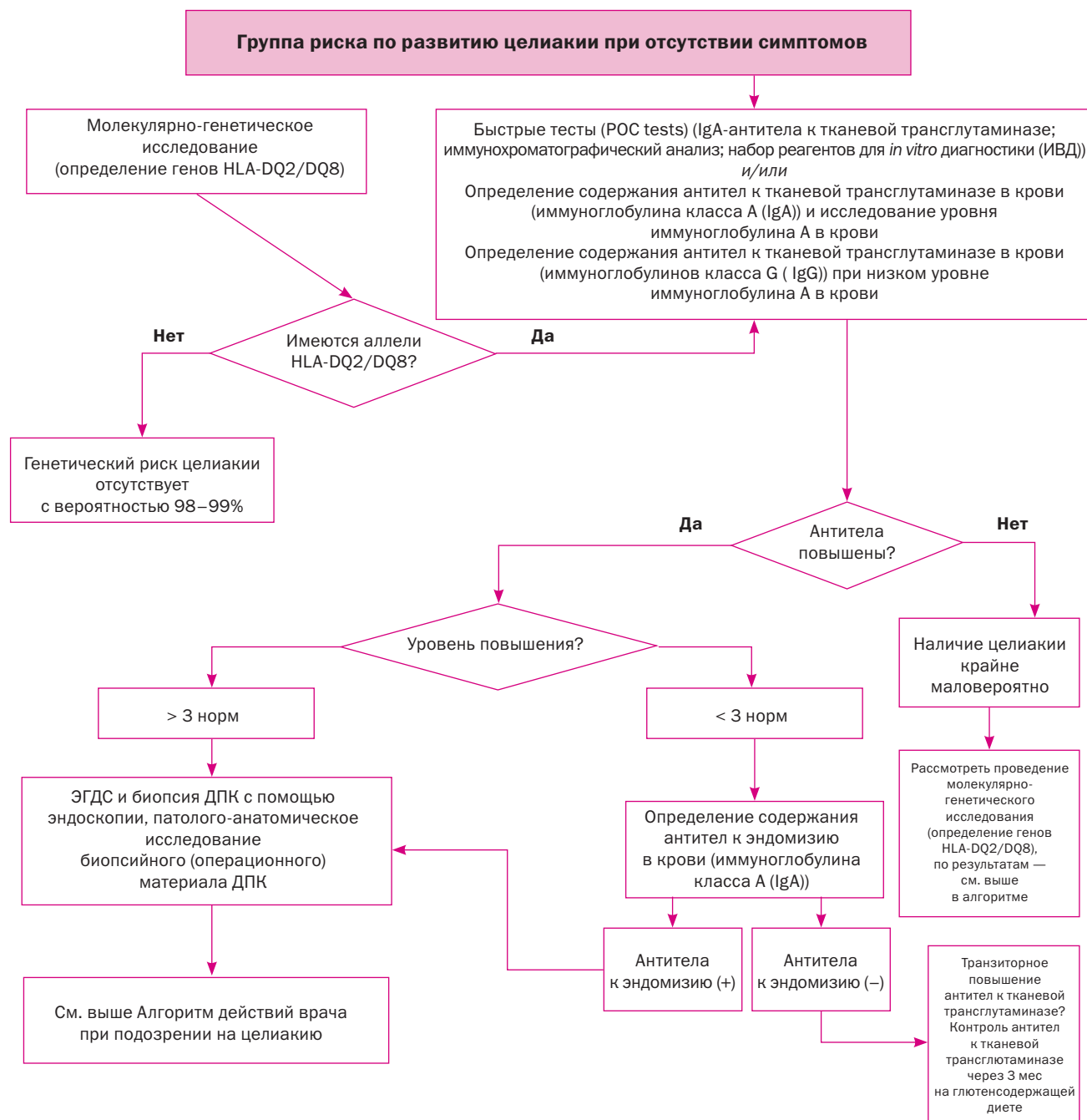
Приложение 2. Алгоритмы действий врача

Алгоритм действий врача при подозрении на целиакию в соответствии с критериями ESPGHAN 2020



Примечание. ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; ДПК — двенадцатиперстная кишка.
Note. EGDS (ЭГДС) — esophagogastroduodenoscopy; D (ДПК) — duodenum.

**Алгоритм обследования пациента из группы риска по целиакии
в соответствии с критериями ESPGHAN 2020**



Примечание. ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия; ДПК — двенадцатиперстная кишка.
Note. EGDS (ЭГДС) — esophagogastroduodenoscopy; D (ДПК) — duodenum.

Приложение 3. Дифференциальная диагностика целиакии с другими глютензависимыми состояниями

Таблица 1. Дифференциальная диагностика целиакии и глютензависимых заболеваний (аллергия к белку пшеницы, чувствительность к глютену, не связанная с целиакией)

Table 1. Differential diagnosis of celiac disease and gluten-related diseases (wheat protein allergy, non-celiac gluten sensitivity)

Характеристика	Целиакия	Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией	Аллергия к белку пшеницы (IgE-опосредованная)
Заболеваемость	1%	0,6–6%	1%
Генетическая предрасположенность	В 95% HLA-DQ2, HLA-DQ8	В 50% HLA-DQ2, HLA-DQ8	100% атопия (пищевая аллергия)
Патогенез	Аутоиммунная реакция в ответ на поступление глютена	Неизвестен, возможно нарушение иммунного ответа, непереносимость углеводного компонента пшеницы (фруктаны, фруктоолигосахариды)	IgE-зависимая реакция на пищевые аллергены пшеницы
Антитела в сыворотке крови	tTG, EMA, DGP, AGA класса IgA	В 50% — AGA класса IgA	slgE к пшенице, slgE к омега-5-глиадину (анафилаксия), в 25% — AGA класса IgG
Гистологические изменения	Marsh 1–4 (в большей степени 3/4)	Marsh 0–1	Marsh 0–2
Атрофия слизистой оболочки	Присутствует	Отсутствует	Может присутствовать
Симптомы	Кишечные и внекишечные	Кишечные и внекишечные	Кишечные и внекишечные
Время от момента потребления глютена до появления симптомов	Часы-месяцы	Часы-дни	Минуты-часы
Соблюдение безглютеновой диеты	Пожизненно	Неизвестно	Индивидуально. В среднем до 6 лет, в случае анафилаксии — пожизненно

Примечание. tTG — антитела к трансглутаминазе; EMA — антитела к эндомизию; DGP — антитела к диамированным пептидам; AGA — антиглиадиновые антитела.

Note. tTG — transglutaminase antibodies; EMA — endomysium antibodies; DGP — diamidated peptides antibodies; AGA — anti-gliadin antibodies.

Таблица 2. Заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику целиакии на основании клинической симптоматики

Table 2. Diseases that should be differentiated from celiac disease based on clinical symptoms

Гастроинтестинальные симптомы	Заболевания
Синдром мальабсорбции	Муковисцидоз Синдром Швахмана – Даймонда Недостаточность панкреатической липазы Аутоиммунная энтеропатия Врожденная лимфангиэктазия кишечника (синдром Вальдмана) Абеталипопротеинемия Недостаточность трипсин-энтерокиназы
СКР-подобные симптомы	Синдром избыточного бактериального роста Коллагеновая спру Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона) Лямблиоз Энтеропатия, вызванная вирусом иммунодефицита человека Гипогаммаглобулинемия Кишечная лимфома Синдром раздраженного кишечника Ишемический энтерит Непереносимость лактозы, фруктозы Другие иммунодефицитные состояния Пищевая аллергия (в том числе к белку коровьего молока) Непереносимость соевого белка Тропическая спру Туберкулез тонкой кишки Болезнь Уиппла Синдром Золлингера – Эллисона Состояния, сопровождающиеся дефицитом массы тела (нервная анорексия)

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Гастроинтестинальные симптомы	Заболевания
Повышение активности сывороточных аминотрансфераз	Вирусные гепатиты (А, В, С, D, E) Аутоиммунный гепатит Лекарственные поражения печени Неалкогольная жировая болезнь печени (метаболически ассоциированная жировая болезнь печени) Первичные миопатии Болезнь Крона Нарушение функции щитовидной железы Надпочечниковая недостаточность
Внекишечные симптомы	Заболевания
Задержка роста и развития ребенка	Гипофизарный нанизм Синдромальные формы низкорослости Хронические заболевания почек с развитием почечной недостаточности
Заболевания суставов и опорно-двигательного аппарата	Ювенильный идиопатический артрит Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Туберкулез и другие инфекционные заболевания с поражением суставов (бруцеллез, туляремия)
Железодефицитная анемия	Анемия хронических заболеваний Талассемия Другие, редкие микроцитарные гипохромные анемии (сидеробластные, врожденные гемоглобинопатии)
Задержка полового развития	Конституциональная форма задержки полового созревания Хромосомные заболевания (синдромы Каллмана, Прадера – Вилли, Лоренса – Муна – Барде – Бидля, Рассела – Сильвера, Хенда – Шюллера – Крисчена) Плохо компенсированный сахарный диабет Заболевания щитовидной железы и других эндокринных органов (болезнь Иценко – Кушинга, гипертиреоз, пролактинома) Недостаточность питания Хронические декомпенсированные заболевания печени и почек Повышенные физические нагрузки (занятия профессиональным спортом)

Таблица 3. Гистопатологические изменения при других состояниях, которые могут потребовать дифференциальной диагностики с целиакией
Table 3. Histopathological changes in other conditions that may require differential diagnosis with celiac disease

Состояния, при которых отмечаются нормальная архитектура ворсинок + повышенный уровень МЭЛ	Состояния, при которых могут наблюдаться умеренная атрофия ворсинок (Marsh 3A) + повышенный уровень МЭЛ
Пищевая аллергия с сенсибилизацией к коровьему молоку, сое, рыбе, яйцу и т.д. Язвенная болезнь НР + гастродуоденит Применение лекарственных препаратов (НПВП, ИПП) Инфекционные заболевания (вирусы, вызывающие энтерит, <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>) Иммунная дисрегуляция (ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, аутоиммунная энтеропатия) Первичные иммунодефициты (общая переменная иммунная недостаточность) Реакция «трансплантат против хозяина» Воспалительные заболевания кишечника Синдром избыточного бактериального роста Синдром слепой кишечной петли Микроскопический колит (лимфоцитарный, коллагенозный) Синдром раздраженного кишечника (СРК) Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией	Инфекции (тропическая спру, лямблиоз, болезнь Уиппла, <i>Mycobacterium avium</i> , ВИЧ-энтеропатия) Коллагеновая спру Аутоиммунная энтеропатия Общий переменный иммунодефицит Реакция «трансплантат против хозяина» ВЗК (болезнь Крона) Лекарственные препараты (микофенолата мофетил, колхицин, олмесартан, лозартан) Радиохимиотерапия Иммуномодулирующая терапия (анти-CTLA4-антитела) Эозинофильный гастроэнтерит Синдром избыточного бактериального роста Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL) Белково-энергетическая недостаточность Амилоидоз

Примечание. МЭЛ — межэпителиальные лимфоциты; НР — *Helicobacter pylori*; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ИПП — ингибиторы протонной помпы; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника.
Note. IELs (МЭЛ) — intraepithelial lymphocyte; HP — *Helicobacter pylori*; NSAID (НПВП) — non-steroidal anti-inflammatory drugs; PPI (ИПП) — proton pump inhibitor; IBD (ВЗК) — inflammatory bowel disorder.

Таблица 4. Шкала диагностики целиакии
Table 4. The scale of diagnosis of celiac disease

Признаки	Баллы
Симптомы <ul style="list-style-type: none">• Мальабсорбция• Другие возможные симптомы, ассоциированные заболевания или первая степень родства• Нет симптомов	2 1 0
Антитела <ul style="list-style-type: none">• АТ к TG2 > нормы в 10 раз или (+) EMA• Небольшое повышение АТ к TG2 или только АТ к DPG• Нормальный уровень всех АТ	2 1 -1
HLA <ul style="list-style-type: none">• Есть DQ2 или DQ8• Не выполнено генетическое исследование• Нет DQ2 и DQ8	1 0 -1
Гистология <ul style="list-style-type: none">• Marsh 3B или 3C• Marsh 2 или 3A• Marsh 0–1 или не сделана биопсия	2 1 0

Примечание. Диагноз целиакии устанавливают при сумме баллов 4 и более. АТ — антитела.
Note. A diagnosis of celiac disease is made when the score is 4 or more. AB (AT) — antibodies.

А.С. Алданьязов¹, Л.Ю. Попова¹, Е.А. Злодеева¹, Г.Д. Алеманова¹, А.А. Альбакасова¹,
А.М. Масагутова², Д. Дёндёши¹, А.К. Макенова¹, Д.С. Обьедкова¹, И.Н. Никифоров¹

¹ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация

² Областная детская клиническая больница, Оренбург, Российская Федерация

Клинический случай спорадической мутации гена *TP63* с комбинированным иммунодефицитом и ранее не описанной генетической мутацией (HG3B)

Автор, ответственный за переписку:

Алданьязов Аманжан Саматович, студент 5-го курса лечебного факультета Оренбургского государственного медицинского университета

Адрес: 460000, Оренбург, Советская ул., д. 6, тел.: +7 (961) 917-67-94, e-mail: amanzhanaldanyazov@yandex.ru

Обоснование. Представленный клинический случай демонстрирует редко описываемое в литературе сочетание спорадической мутации гена *TP63* с ранее не описанной генетической мутацией HG3B, что привело к комбинированному иммунодефициту с множественными врожденными пороками развития. Уникальность случая определяется нетипичной комбинацией генетических нарушений и их клинических проявлений. **Описание клинического случая.** Пациент мужского пола, 5 мес, с распространенными эритематозно-сквамозными поражениями кожи, локализованными на волосистой части головы, лице и конечностях, с множественными врожденными пороками развития, включая расщелину мягкого и твердого неба, гипоспадию и аномалии почек. Выявлен комбинированный иммунодефицит с дефектом Т-клеточного звена, проявляющийся рецидивирующими инфекциями. На основании комплексного обследования установлен диагноз комбинированного иммунодефицита с дефектом Т-клеточного звена, ассоциированного с мутацией гена *TP63* и мутацией HG3B. Проведена комплексная терапия, включающая заместительную терапию иммуноглобулинами, антибактериальное лечение, наложение гастростомы. В результате лечения достигнута относительная стабилизация состояния пациента. **Заключение.** Описанный клинический случай расширяет представления о спектре клинических проявлений при мутациях гена *TP63* и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения роли новых генетических мутаций в патогенезе иммунодефицитных состояний. Случай подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению редких генетических заболеваний.

Ключевые слова: комбинированный иммунодефицит, мутация гена *TP63*, генетическая мутация HG3B, клинический случай, множественные врожденные пороки

Для цитирования: Алданьязов А.С., Попова Л.Ю., Злодеева Е.А., Алеманова Г.Д., Альбакасова А.А., Масагутова А.М., Дёндёши Д., Макенова А.К., Обьедкова Д.С., Никифоров И.Н. Клинический случай спорадической мутации гена *TP63* с комбинированным иммунодефицитом и ранее не описанной генетической мутацией (HG3B). Педиатрическая фармакология. 2025;22(4):523–529. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2940>

ОБОСНОВАНИЕ

Мутации гена *TP63* известны как причина ряда ауто-сомно-доминантных заболеваний, включая синдромы ADULT (акро-дермато-ногте-слезно-зубной синдром), EEC (эктодактилия, эктодермальная дисплазия, расщелина губы/неба), Хэй – Уэллса (анкилоблефарон – эктодермальная дисплазия – синдром расщелины) и Рэппа – Ходжкина (ангидротическая эктодермальная дисплазия с расщелиной губы и неба) [1, 2]. Однако представленный случай отличается наличием ранее не описанной мутации HG3B, что расширяет спектр генетической гетерогенности заболеваний, связанных с *TP63*. Это сочетание привело к множественным врожденным порокам развития, редким дерматологическим проявлениям и комбинированному Т-клеточному иммунодефициту. Данное наблюдение подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с атипичными клиническими проявлениями, а также важность генетических исследований для ведения таких случаев [3]. Цель — описание клинического случая ребенка с редкой генетической патологией (HG3B) и атипичным течением синдромов,

ассоциированных с мутацией *TP63*, для расширения знаний о генетической гетерогенности подобных заболеваний, оптимизации диагностических алгоритмов и совершенствования терапевтических стратегий.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент мужского пола, 5 мес, госпитализирован в Российскую детскую клиническую больницу ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (далее РДКБ; г. Москва) с жалобами на распространенное поражение кожи эритематозно-сквамозного характера, захватывающее волосистую часть головы, лицо и конечности, наличие множественных врожденных пороков развития. Отмечаются рецидивирующие инфекционные заболевания. Имеется задержка физического развития.

Анамнез жизни

Ребенок от пятой беременности, протекавшей на фоне гестационной артериальной гипертензии, гестационного диабета и маловодия, внутриутробная задержка роста. Роды оперативные, на 38-й нед гестации. Масса тела

при рождении — 2280 г, длина — 48 см, оценка по шкале APGAR — 7/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет множественных пороков развития. Вакцинация BCG и против вирусного гепатита В не проведена в связи с медицинским отводом.

Семейный анамнез

У отца пациента диагностирована тугоухость. У брата пробанда — детский церебральный паралич и тугоухость.

Анамнез заболевания

С первых дней жизни находился на лечении в ОРИТН ГБУЗ «Оренбургский клинический перинатальный центр» с диагнозом: «Эпидермолитический ихтиоз (врожденная ихтиозиформная эритродермия). Множественные пороки развития: срединная расщелина мягкого и твердого неба, гипоспадия полового члена, двусторонняя гидро-нефротическая трансформация почек, двусторонняя пиелозктазия, частичный лагофтальм. Анемия средней степени тяжести. Сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде: открытое овальное окно, открытый артериальный проток, асимметрия створок аортального клапана, гиперэхогенный фокус в левом желудочке 1,9 мм, недостаточность кровообращения 0 ст. Группа риска по тугоухости. В анамнезе: острое повреждение почек новорожденного. Преходящая неонатальная тромбоцитопения». Кариотип — 46,XY. Лечение в перинатальном центре проводилось в соответствии с рекомендациями, данными в ходе телемедицинской консультации с Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом (ТМК СПбГПМУ). Была назначена полная парентеральная нагрузка. На фоне терапии кожный патологический процесс — без динамики.

В возрасте 2 мес переведен на дальнейшее обследование и лечение в ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» (г. Оренбург) — в отделение реанимации и интенсивной терапии, затем в педиатрическое. За вре-

мя нахождения в стационаре отмечались пиодермия век, слизисто-гнойный конъюнктивит обоих глаз, наружный отит. В гемограмме в возрасте 3 мес: лейкоциты — $4,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $3,76 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 87 г/л, гематокрит — 25,4%, тромбоциты — $377 \times 10^9/\text{л}$, средний объем эритроцита — 67,6 фл, среднее содержание гемоглобина — 23,1 пг, средняя концентрация гемоглобина — 341 г/л, гранулоциты — $2,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $2,0 \times 10^9/\text{л}$.

Проведено иммунологическое обследование: лейкоциты — $4,1 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество лимфоцитов — $0,533 \times 10^9/\text{л}$, субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты (CD3⁺) — $0,096 \times 10^9/\text{л}$, зрелые В-лимфоциты (CD20⁺) — $0,123 \times 10^9/\text{л}$, IgA — 0,17 г/л, IgG — 2,57 г/л. Продолжена местная и системная антибактериальная и антимикотическая терапия, наружная и симптоматическая терапия. Энтеральное питание проводилось в период госпитализации через назогастральный зонд смесью на основе полностью гидролизированных молочных белков.

В возрасте 5 мес пациент был переведен в отделение клинической иммунологии и ревматологии РДКБ с направляющим диагнозом: «Первичный иммунодефицит неуточненный».

Физикальная диагностика

При осмотре выявлено дисгармоничное физическое развитие. Масса тела составляла 5 кг (перцентиль < 3%), длина тела — 62 см (перцентиль 10–25%). Общее состояние средней степени тяжести. Кожный покров бледно-розовой окраски. Отмечались сухость кожного покрова, мелкопластинчатое шелушение на ладонях и подошвах. Эритематозно-сквамозные высыпания определялись на волосистой части головы, лбу, в затылочной области и на ушных раковинах (рис. 1). Наблюдалась неяркая эритема с мокнутием и единичными эрозиями в крупных складках (поперечной шейной, подмышечных, паховых, ягодичных) (рис. 2). Отмечались сухость слизистых оболочек губ, отделяемое желтоватого цвета из глаз.

Amanzhan S. Aldanyazov¹, Larisa Yu. Popova¹, Elena A. Zlodeeva¹, Galina D. Alemanova¹, Akmer A. Albakasova¹, Alfiya M. Masagutova², David Dyondyoshi¹, Alina K. Makenova¹, Darya S. Obyedkova¹, Ilya N. Nikiforov¹

¹ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

² Oblast Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russian Federation

Sporadic TP63 Gene Mutation with Combined Immunodeficiency and a Previously Unreported Genetic Mutation (HG3B): Case Report

Background. The presented case report demonstrates a rarely described in the literature combination of a sporadic mutation of the TP63 gene with a previously unreported genetic mutation of HG3B, which led to a combined immunodeficiency with multiple congenital malformations. The uniqueness of the case is determined by an atypical combination of genetic disorders and their clinical manifestations.

Case Report. A 5-month-old male patient with widespread erythematous-squamous skin lesions on the scalp, face, and extremities, as well as multiple congenital malformations, including cleft palate, hypospadias, and renal abnormalities. The patient was diagnosed with combined immunodeficiency with a T-cell defect, which manifested as recurrent infections. Based on a comprehensive examination, a diagnosis of combined immunodeficiency with a T-cell defect associated with a TP63 gene mutation and an HG3B mutation was made. A comprehensive therapy was carried out, including replacement therapy with immunoglobulins, antibacterial treatment, and the placement of a gastrostomy. As a result of the treatment, the patient's condition was relatively stabilized. **Conclusion.** The described case report expands the understanding of the spectrum of clinical manifestations in TP63 gene mutations and demonstrates the need for further study of the role of new genetic mutations in the pathogenesis of immunodeficiency conditions. This case report highlights the importance of a multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of rare genetic diseases.

Keywords: combined immunodeficiency, TP63 gene mutation, HG3B genetic mutation, case report, multiple congenital malformations

For citation: Aldanyazov Amanzhan S., Popova Larisa Yu., Zlodeeva Elena A., Alemanova Galina D., Albakasova Akmer A., Masagutova Alfiya M., Dyondyoshi David, Makenova Alina K., Obyedkova Darya S., Nikiforov Ilya N. Sporadic TP63 Gene Mutation with Combined Immunodeficiency and a Previously Unreported Genetic Mutation (HG3B): Case Report. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2025;22(4):523–529. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2940>



Рис. 1. Мальчик, 5 мес. Эритематозно-сквамозные высыпания
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 1. Boy, 5 months old. Erythematous-squamous rash
Source: Aldanyazov A.S., 2024.



Рис. 2. Мальчик, 5 мес. Неяркая эритема с мокнутием и единичными эрозиями в поперечной шейной складке
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 2. Boy, 5 months old. Mild erythema with oozing and isolated erosions in the transverse neck fold
Source: Aldanyazov A.S., 2024.



Рис. 3. Мальчик, 5 мес. Расщелина мягкого и твердого неба
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 3. Boy, 5 months old. Cleft palate
Source: Aldanyazov A.S., 2024.

У ребенка имеется дисплазия лицевого скелета: расщелина мягкого и твердого неба (рис. 3), отсутствие носовой перегородки. Сигмы дизэмбриогенеза выявлены при осмотре: бугорок справа и утолщенный завиток ушной раковины слева, сглаженные надбровные дуги, отсутствие ресниц, поперечная ладонная складка, синдактилия стоп, тотальная ониходистрофия (рис. 4).

При аускультации органов грудной клетки выслушивались тоны сердца средней громкости, ритмичные, в легких пуэрильное дыхание и проводные хрипы по передней поверхности. Частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 133 уд./мин, частота дыхательных движений (ЧДД) — 31/мин.

При пальпации у ребенка выявлено вздутие живота, печень и селезенка не увеличены. Перистальтика кишечника выслушивается, активная.

При осмотре обнаружены аномалии наружных половых органов: гипоспадия полового члена и двусторонняя водянка оболочек яичек (рис. 5). Мочеиспускание не нарушено.

Неврологической симптоматики нет.



Рис. 4. Мальчик, 5 мес. Синдактилия стоп, тотальная ониходистрофия
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 4. Boy, 5 months old. Foot syndactyly, total onychodystrophy
Source: Aldanyazov A.S., 2024.





Рис. 5. Мальчик, 5 мес. Гипоспадия полового члена и двусторонняя водянка оболочек яичек
Источник: Алданьязов А.С., 2024.

Fig. 5. Boy, 5 months old. Hypospadias of the penis and bilateral dropsy of the testicular membranes
Source: Aldanyazov A.S., 2024.

Динамика и исходы

Лабораторные исследования

В гемограмме выявлены: гемоглобин — 67 г/л, лейкоциты — $4,27 \times 10^9/\text{л}$ и абс. лимфоциты — $1,27 \times 10^9/\text{л}$. Прямая и непрямая пробы Кумбса отрицательные.

Показатели иммунологического скрининга (маркеры Т- и В-клеточного лимфопозза, определяющие уровень наивных лимфоцитов) составили: TREC снижены — 112,5 копий/мкл, KREC в норме — 4471 копий/мкл. По данным иммунофенотипирования лимфоцитов (РДКБ) выявлен дефект Т-клеточного звена за счет снижения субпопуляций Т-лимфоцитов $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$, уровень В-лимфоцитов компенсаторно повышен — 50,5% (абс. $1,1 \times 10^9/\text{л}$). По данным экспрессии HLA I, II классов на поверхности лейкоцитов исключен дефицит МНС (главный комплекс гистосовместимости) I, II типа.

При проведении микробиологических исследований в материале из кожных складок была выделена культура *Klebsiella pneumoniae* — 10^3 КОЕ/мл. Микробиологическое исследование материала из носоглотки выявило наличие *Pseudomonas aeruginosa* — 10^4 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* — 10^3 КОЕ/мл. При микробиологическом исследовании отделяемого конъюнктивы и ушей выделена *Pseudomonas aeruginosa* — 10^4 КОЕ/мл. Выделенная микрофлора чувствительна к фосфомицину, меропенему, цефтазидиму, цефеперазону + сульбактам, амикацину, гентамицину. Полученные результаты свидетельствуют о колонизации указанных локусов условно-патогенной микрофлорой, что потребовало соответствующей антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов.

Вопрос о проведении дальнейшего лечения методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток отложен до получения результатов генетического исследования и коррекции соматического состояния.

Результат полного экзомного секвенирования ДНК: обнаруженный гетерозиготный вариант *c.1661G>C* (*p.Ala554Pro*) в экзоне 13 гена *TP63* представляет собой ранее не описанную в литературе миссенс-замену, локализованную в высококонсервативном регионе (GERP++), что подчеркивает его потенциальную функциональную значимость. Данный ген кодирует крити-

ческий для развития эктодермы транскрипционный фактор, а патогенные варианты в нем ассоциированы с рядом аутосомно-доминантных синдромов, включая ADULT, эктродактилию — эктодермальную дисплазию — расщелину 3-го типа, синдромы Хэй — Уэллса и Рэппа — Ходжкина. Отсутствие варианта в популяционных базах данных (gnomAD v3.1.1) и неоднозначные результаты анализа *in silico* (патогенность предсказана алгоритмами CADD, FATHMM, SIFT, LRT, MutationTaster, но опровергнута DEOGEN2, MetaSVM, PrimateAI, PROVEAN) не позволяют однозначно классифицировать его клиническую значимость.

Для верификации патогенности варианта мутации ключевым этапом является подтверждение его статуса *de novo* у пробанда при отсутствии его у биологических родителей, что требует проведения секвенирования по Сенгеру в формате трио. Данный шаг позволит исключить наследование редкого полиморфизма и уточнить роль выявленной замены в развитии клинического фенотипа, соответствующего спектру заболеваний, ассоциированных с *TP63*. До получения дополнительных данных интерпретация варианта ограничена с учетом принципов классификации Американской коллегии медицинской генетики и геномики.

Инструментальная диагностика

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) внутренних органов выявлены двусторонняя пиелозктазия, гидронефротическая трансформация почек, уретероцеле справа, увеличение правой доли печени, вилочковая железа не визуализируется. При проведении эзофагогастродуоденоскопии диагностирована недостаточность кардии. При электрокардиографии — синусовая аритмия с ЧСС 107–127 уд./мин, нормальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. При УЗИ сердца — двустворчатый клапан аорты с недостаточностью 1-й степени, НК 0 ст., ФК I по Ross, открытое овальное окно 1–2 мм. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки выявила признаки аспирационного синдрома, КТ черепа — открытую расщелину верхнего неба и скафоцефалию без синостоза.

Консультации специалистов

Врач-дерматолог при осмотре диагностировал эпидермолитический ихтиоз и себорейный дерматит. Назначена соответствующая местная терапия с учетом характера и локализации кожных изменений.

Заключение врача-уролога: гипоспадия полового члена и двусторонний уретерогидронефроз. Рекомендовано динамическое наблюдение с последующим решением вопроса о необходимости хирургической коррекции выявленных аномалий.

Заключение врача аллерголога-иммунолога: комбинированный иммунодефицит с дефектом Т-клеток. Определена тактика заместительной терапии с применением внутривенных иммуноглобулинов.

Заклучение офтальмолога: хронический слезистый конъюнктивит, лагофтальм, частичный выворот нижних век.

Заклучение оториноларинголога: наружный отит.

В процессе диагностического поиска использовались следующие методы и оборудование: анализ TREC/KREC выполнялся методом количественной полимеразной цепной реакции в лаборатории иммунологии в РДКБ; иммунофенотипирование проводилось с применением метода проточной цитометрии на оборудовании BD Biosciences (США).

Медицинские вмешательства

В рамках проводимого лечения разработана комплексная терапевтическая стратегия, включающая несколько направлений медикаментозной терапии и хирургическое вмешательство. Местное лечение кожного синдрома проводилось антисептиками, эмолентами и противогрибковыми средствами. После стабилизации состояния отправлен на долечивание по месту проживания. По поводу инфекционного синдрома ребенок получал антибактериальную терапию с учетом выделенной микрофлоры и определенной чувствительности. Внутривенно применялись: ампициллин + сульбактам в дозе 150 мг/кг/сут, сульзонцеф (цефоперазон 40 мг/кг + сульбактам 40 мг/кг) 80 мг/кг/сут, цефтазидим в дозировке 40 мг/кг/сут, амикацин 10 мг/кг/сут, ванкомицин 40 мг/кг/сут, сульфаметоксазол + триметоприм 24 мг / 3,84 мг в сутки двукратно. Для местного лечения применялись глазные капли: гентамицин по 2 капли в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза каждые 4 часа, тобрамицин по 1 капле 4 раза в сутки.

Заместительная терапия состояла из внутривенного введения иммуноглобулина человеческого нормального 2,5 г в месяц. По рекомендации ТМК СПбГПМУ ребенку назначена гормональная терапия преднизолоном (2,5 мг/сут) с постепенным снижением дозы. Для коррекции анемии проводилась терапия препаратом трехвалентного железа 0,3 мл/сут в/м 3 раза в неделю и гемотрансфузия эритроцитарной массы (75 мл).

Хирургическое лечение — наложение гастростомы, выполненное с использованием видеозендоскопических технологий, с целью профилактики аспирационного синдрома на фоне недостаточности кардии и расщелины неба.

Профилактические меры заключались в назначении бисептола 120 мг 2 раза в сутки с целью профилактики пневмоцистной инфекции после выписки, применении смеси на основе гидролизата белков молочной сыворотки со среднепочечными триглицеридами и нуклеотидами. Вакцинация инактивированными препаратами разрешена, живые вакцины противопоказаны.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Комбинированный иммунодефицит с дефектом Т-клеточного звена, генетически обусловленный мутацией гена *TP63* и ранее не описанной мутацией *HG3B*».

Сопутствующие диагнозы: «Врожденная срединная расщелина неба. Уретерогидронефроз левой почки. Мегауретер и уретероцеле справа. Гипоплазия правой почки. Дилатация мочеточников с двух сторон. Микрокальцинаты левой почки. Гипоспадия полового члена. Двусторонняя водянка оболочек яичек. Врожденный порок сердца: двустворчатый клапан аорты с недостаточностью 1-й степени. НК О. ФК I по Ross. Наружный отит неуточненный. Хронический слизисто-гнойный конъюнктивит, блефарит, лагофтальм. Частичный выворот нижних век. Железодефицитная анемия тяжелой степени неуточненная. Себорейный дерматит».

Прогноз

Прогноз неопределенный из-за сочетания тяжелого иммунодефицита и множества врожденных пороков. Определяющими факторами являются: уровень антимикробного контроля и эффективность профилактических мер; регулярная заместительная терапия иммуноглобулином; полноценное питание и недопущение прогрессирующего истощения; успешность предстоящих

хирургических коррекций (устранение расщелины неба, гипоспадии); генетическая верификация статуса *de novo* для окончательного понимания природы мутации.

При благоприятной динамике возможна частичная компенсация иммунодефицита и коррекция врожденных аномалий, однако требуется длительное комплексное лечение с участием мультидисциплинарной команды врачей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы все больше исследований указывают на то, что редкие формы комбинированного иммунодефицита составляют сложную группу генетических дефектов, которые включают в себя нарушения иммунной системы и аномалии развития эктодермальных и мезодермальных тканей [4]. В связи с обширным спектром клинических проявлений этих заболеваний необходим комплексный диагностический подход, позволяющий выявлять патологические изменения на ранних этапах. Как показано рядом работ, неонатальный скрининг вносит значительный вклад в своевременную диагностику тяжелых иммунных расстройств [5, 6].

Ген *TP63*, кодирующий транскрипционный фактор p63, играет определяющую роль в патогенезе таких состояний, так как регулирует свойства стволовых клеток и дифференцировку эпителиальных клеток [7]. Структурное разделение доменов данного фактора и характер их взаимодействий подробно рассмотрены в ряде исследований [8], тогда как связь мутаций *TP63* с различными синдромами развития описана в обзорах [1].

Патогенные механизмы, обусловленные нарушениями в гене *TP63*, были исследованы в нескольких работах [2, 3]. В частности, обнаруженный вариант *c.1661G>C (p.Ala554Pro)* вызывает подозрение на патогенность, что подтверждается результатами оценки *in silico* [9]. При этом интерпретация генетических вариантов осуществляется в соответствии с современными рекомендациями [10]. Разнообразие функциональных эффектов нарушений p63 отражено в экспериментальных данных [11] и обзорных статьях [12].

Изменения экспрессии p63 могут существенно отражаться на архитектуре тимуса, что демонстрируется в исследованиях, посвященных формированию Т-лимфоцитов [13, 14]. Тонкие механизмы транскрипционной и эпигенетической регуляции тимических клеток подробно рассмотрены в отдельной работе [15]. Наряду с этим мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению, базирующийся на комплексном анализе клинических и молекулярных данных, обсуждается в более поздних публикациях [16].

Добавим, что уровень экспрессии p63 оказывает влияние не только на нормальные ткани, но и на патологические процессы [15], а его особая роль в развитии тимуса отдельно выделена в других исследованиях [17].

С точки зрения структурных особенностей нарушенная функция p63 часто связана с изменением сворачивания и возможной агрегацией белка, что продемонстрировано в ряде работ [18, 19]. Расширенный неонатальный скрининг, охватывающий наследственные формы иммунодефицита, в том числе синдромальные, дает возможность выявлять эти патологии на доклинической стадии [20, 21]. Современные инструменты компьютерного моделирования [22] и визуализации молекулярных взаимодействий [23] позволяют глубже понять структуру мутированного p63 и оценить его функциональные последствия.

Таким образом, вариант *c.1661G>C (p.Ala554Pro)* в гене *TP63* представляет собой клинически значимую мутацию, влияющую как на эктодермальное развитие, так и на функции иммунной системы. Нарушение транскрипционной активности *p63* приводит к дефектам кожного покрова и аномалиям тимуса, лежащим в основе комбинированного иммунодефицита. Сочетание генетических, иммунологических и структурно-биоинформатических методов позволяет точнее определить степень патогенности данного варианта и выбрать оптимальную стратегию ведения, включая интенсивную иммунотерапию или ранние хирургические вмешательства (например, трансплантацию тимуса), что способствует улучшению прогноза и качества жизни пациентов.

Данный клинический случай иллюстрирует важность внедрения высокопроизводительных геномных технологий в практику диагностики редких синдромов комбинированных иммунодефицитов [3].

Подходы, основанные на применении малых интерферирующих РНК или регуляции сигнальных путей Wnt/Shh, становятся перспективными [9]. При этом ранний скрининг иммунологических и дерматологических осложнений остается ключевым фактором улучшения прогноза [2, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описание данного клинического случая подчеркивает важность ранней диагностики и мультидисциплинарного подхода в лечении редких генетических синдромов. Выявленная мутация в гене *TP63* требует дальнейшего изучения для подтверждения патогенности и разработки персонализированных терапевтических стратегий. Успехи в лечении пациента демонстрируют эффективность комплексного подхода, однако выявленные недостатки указывают на необходимость улучшения диагностических и терапевтических алгоритмов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Согласия родителей пациента на публикацию фотографий не получали. Представленные в настоящей статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

The patient's parents did not consent to the publication of the photographs. The information presented in this article is anonymized, and identifying information has been removed.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Алданьязов — сбор информации о пациенте, обзор литературы, визуализация.

Л.Ю. Попова — обсуждение актуальности и приведенного в статье клинического примера.

Е.А. Злодеева — обсуждение актуальности и приведенного в статье клинического примера.

Г.Д. Алеманова — обсуждение актуальности и приведенного в статье клинического примера.

А.А. Альбакасова — обсуждение актуальности и приведенного в статье клинического примера.

А.М. Масагутова — координация специалистов и синдромальное лечение пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sutton VR, van Bokhoven H. TP63-Related Disorders. In: *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
2. Helenius K, Ojala L, Kainulainen L, et al. Overlap between EEC and AEC syndrome and immunodeficiency in a preterm

infant with a TP63 variant. *Eur J Med Genet.* 2023;66(5):104735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104735>

3. Giampietro PF, Baker MW, Basehore MJ, et al. Novel mutation in TP63 associated with ectrodactyly ectodermal dysplasia and clefting syndrome and T cell lymphopenia. *Am J Med Genet A.*

Д. Дёндёши — сбор информации о пациенте, обзор литературы, визуализация.

А.К. Макенова — сбор информации о пациенте, обзор литературы, визуализация.

Д.С. Обьедкова — анализ клинических особенностей и лабораторных данных пациента.

И.Н. Никифоров — анализ клинических особенностей и лабораторных данных пациента.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Amanzhan S. Aldanyazov — collection of information about the patient, literature review, and visualization.

Larisa Yu. Popova — discussion of the relevance and the clinical example presented in the article.

Elena A. Zlodeeva — discussion of the relevance and the clinical example presented in the article.

Galina D. Alemanova — discussion of the relevance and the clinical example presented in the article.

Akmer A. Albakasova — discussion of the relevance and the clinical example presented in the article.

Alfiya M. Masagutova — coordination of specialists and syndromic treatment of the patient.

David Dyondyoshi — collection of information about the patient, literature review, and visualization.

Alina K. Makenova — collection of information about the patient, literature review, and visualization.

Darya S. Obedkova — analysis of the patient's clinical features and laboratory data.

Ilya N. Nikiforov — analysis of the patient's clinical features and laboratory data.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.С. Алданьязов

<https://orcid.org/0009-0003-5363-5747>

Л.Ю. Попова

<https://orcid.org/0000-0001-6306-7104>

Е.А. Злодеева

<https://orcid.org/0000-0003-4792-6989>

Г.Д. Алеманова

<https://orcid.org/0000-0002-6687-892X>

А.А. Альбакасова

<https://orcid.org/0000-0002-0441-1734>

Д. Дёндёши

<https://orcid.org/0009-0006-0707-6413>

А.К. Макенова

<https://orcid.org/0009-0007-4868-0905>

Д.С. Обьедкова

<https://orcid.org/0009-0006-5887-1687>

И.Н. Никифоров

<https://orcid.org/0009-0000-5083-0895>

- 2013;161A(6):1432–1435. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35926>
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473–1507. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01295-4>
5. Lev A, Somech R, Somekh I. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and inborn errors of immunity. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35(6):692–702. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001106>
6. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010–2017. *Pediatrics.* 2019;143(2):e20182300. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-230300>
7. Li Y, Giovannini S, Wang T, et al. p63: A crucial player in epithelial stemness regulation. *Oncogene.* 2023;42(46):3371–3384. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02669-0>
8. van Bokhoven H, Brunner HG. Splitting p63. *Am J Hum Genet.* 2002;71(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.1086/341868>
9. Rodrigues CHM, Pires DEV, Ascher DB. DynaMut2: Assessing changes in stability and flexibility upon single and multiple point missense mutations. *Protein Sci.* 2021;30(1):60–69. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.3942>
10. Yang A, Kaghad M, Wang Y, et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Mol Cell.* 1998;2(3):305–316. doi: [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80259-4](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80259-4)
11. Melino G, Memmi EM, Pelicci PG, Bernassola F. Maintaining epithelial stemness with p63. *Sci Signal.* 2015;8(387):re9. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaa1248>
12. Dotto J, Pelosi G, Rosai J. Expression of p63 in thymomas and normal thymus. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(3):415–420. doi: <https://doi.org/10.1309/4F3U-TR6S-3LCE-J3EA>
13. Wang HX, Pan W, Zheng L, et al. Thymic Epithelial Cells Contribute to Thymopoiesis and T Cell Development. *Front Immunol.* 2019;10:3099. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.3099>
14. Martinez-Ruiz GU, Morales-Sanchez A, Bhandoola A. Transcriptional and epigenetic regulation in thymic epithelial cells. *Immunol Rev.* 2022;305(1):43–58. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.13034>
15. Di Como CJ, Urist MJ, Babayan I, et al. p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clin Cancer Res.* 2002;8(2):494–501.
16. Collins C, Sharpe E, Silber A, et al. Congenital Athymia: Genetic Etiologies, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):881–895. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01064-5>
17. Candi E, Rufini A, Terrinoni A, et al. DeltaNp63 regulates thymic development through enhanced expression of FgfR2 and Jag2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(29):11999–12004. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0704023104>
18. Russo C, Osterburg C, Sirico A, et al. Protein aggregation of the p63 transcription factor underlies severe skin fragility in AEC syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(5):E906–E915. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717966115>
19. Osterburg C, Dotsch V. Structural diversity of p63 and p73 isoforms. *Cell Death Differ.* 2022;29(5):921–937. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00987-0>
20. Ефимова Е.Ю., Мухина А.А., Балинова Н.В. и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния как способ выявления синдромальных форм патологии новорожденных: клинический случай синдрома 22q11.2DS // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 158–162. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162> [Efimova EYu, Mukhina AA, Balinova NV, et al. Newborn screening for primary immunodeficiencies as a way to detect syndromal disorders in neonates: a clinical case of 22q11.2DS syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(4):158–162. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162>]
21. Воронин С.В., Зинченко Р.А., Ефимова И.Ю. и др. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2023. — Т. 102. — № 2. — С. 11–33. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33> [Voronin SV, Zinchenko RA, Efimova IYu, et al. Neonatal screening, postnatal diagnosis and tactics of preclinical treatment and prevention of primary immunodeficiencies in children. Guidelines by the experts from the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies (NAEPID) and the Association of Medical Genetics (AMG) of Russia. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2023;102(2):11–33. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33>]
22. Abramson J, Adler J, Dunger J, et al. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature.* 2024;630(8016):493–500. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-xxxx>
23. Goddard TD, Huang CC, Meng EC, et al. UCSF ChimeraX: Meeting modern challenges in visualization and analysis. *Protein Sci.* 2018;27(1):14–25. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.3323>

Статья поступила: 16.04.2025, принята к печати: 16.08.2025
The article was submitted 16.04.2025, accepted for publication 16.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Алданыязов Аманжан Саматович, студент [Amanzhan S. Aldanyazov, student]; **адрес:** 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6 [address: 6, Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation]; **телефон:** +7 (961) 917-67-94; **e-mail:** amanzhanaldanyazov@yandex.ru

Попова Лариса Юрьевна, д.м.н., профессор [Larisa Yu. Popova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** docpopova@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 9351-3622

Злодеева Елена Алексеевна, к.м.н. [Elena A. Zlodeeva, MD, PhD]; **e-mail:** odpodkb@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1474-1459
Алеманова Галина Дмитриевна, д.м.н. [Galina D. Alemanova, MD, PhD]; **e-mail:** galina.alemanova@bk.ru; **eLibrary SPIN:** 5261-9377

Альбакасова Акмер Аманжуловна, к.м.н. [Akmer A. Albakasova, MD, PhD]; **e-mail:** albodkb@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7739-6481

Масагутова Альфия Митхатовна [Alfiya M. Masagutova, MD]; **e-mail:** alfiya_dautova@mail.ru

Дёндёши Давид, студент [David Dyondyoshi, student]; **e-mail:** ilovesnickers7@mail.ru

Макенова Алина Куандыковна, студентка [Alina K. Makenova, student]; **e-mail:** makenovaaa854@gmail.com

Объедкова Дарья Сергеевна, студентка [Darya S. Obyedkova, student]; **e-mail:** dasha10obeydkova@gmail.com

Никифоров Илья Николаевич, студент [Ilya N. Nikiforov, student]; **e-mail:** Iliya255555@gmail.com



FDA одобрило новый препарат для профилактики мигрени у детей

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило инъекционный препарат Ajovy (фреманезумаб) для профилактического лечения мигрени у взрослых и эпизодической мигрени у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет весом 45 кг и более.

Ajovy относится к классу ингибиторов CGRP — препаратов, блокирующих кальцитонин-ген-связанный пептид, который играет ключевую роль в патогенезе мигрени. Препарат выпускается в форме однократной инъекции 225 мг/1,5 мл в предварительно заполненном автоинъекторе или в предварительно заполненном шприце. Он может вводиться как медицинским работником, так и пациентом

или лицом, осуществляющим уход, в домашних условиях. Начальная доза для старта лечения не требуется.

Наиболее распространенные побочные эффекты включают боль и покраснение в месте инъекции. Согласно данным FDA, к серьезным нежелательным реакциям относятся зуд, кожная сыпь и повышенная чувствительность к препарату, однако общий профиль безопасности соответствует данным исследований у взрослых пациентов.

Источник: <https://chemrar.ru/fda-odobrilo-rasshirennye-pokazaniya-k-primeneniyu-ajovy-fremanezumab-vfrm-pervogo-profilakticheskogo-anti-cgrp-preparata-dlya-lecheniya-epizodicheskoy-migreni-u-detej/>

Закупка лекарств от редких болезней регионами

Президент России Владимир Путин подписал закон, который предусматривает резервный механизм финансирования терапии орфанных (редких) заболеваний. Правительство сможет выделять межбюджетные трансферты российским регионам, которые не справляются самостоятельно с финансированием лечения таких заболеваний. Соответствующий документ опубликован в базе нижней палаты парламента. Закон вступит в силу с 1 января 2026 г.

Изменения внесли в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Проект поправок Минздрав представил в 2024 г.

Как пояснил позднее замглавы Минздрава Сергей Глаголев, при реализации механизма планируется учитывать бюджетную обеспеченность региона, обстоятельства, которые привели «к такому бюджетному развитию», включая изменение цен и количество пациентов. Кроме

того, будут оцениваться усилия регионов «по намерению добросовестно исполнить данные полномочия».

Минздрав разработал проект поправок в федеральный закон после постановления Конституционного суда от 26 сентября 2024 г. Наивысшая инстанция обязала законодателей разработать резервный механизм для более оперативного предоставления препаратов больным редкими заболеваниями, если региональным властям не хватает бюджетных средств на их закупку. Средняя годовая стоимость терапии для одного пациента с орфанным заболеванием составляет 2,76 млн рублей, а общая реализация законопроекта может достигать 6,5 млрд рублей. Эти средства будут предусмотрены в федеральном бюджете Минфина Российской Федерации и планироваться в рамках подготовки проекта федерального бюджета на соответствующий календарный год.

Источник: <https://gxpnews.net/2025/07/regionam-pomogut-s-zakupkoj-lekarstv-ot-redkih-boleznej-2/>

Вакцинацию от менингококковой инфекции могут включить в национальный календарь профилактических прививок

Депутаты Госдумы планируют до конца 2026 г. разработать поправки для включения вакцинации против менингококковой инфекции в национальный календарь профилактических прививок (НКПП). Об этом заявил член думского комитета по охране здоровья Александр Румянцев («Единая Россия») на совещании по теме вакцинопрофилактики менингококковой инфекции.

Он отметил, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует включить в НКПП пять новых вакцин, среди которых приоритетной является именно менингококковая. «Мы хотели бы в течение этого года привести соответствующие законодательные инициативы в действие, для того чтобы мы приняли соответствующее решение, о котором и правительство заявляло», — подчеркнул Румянцев.

Вакцину против менингококковой инфекции, разработанную учеными Санкт-Петербургского научно-исследо-

вательского института вакцин и сывороток Федерального медико-биологического агентства (ФМБА), планируют начать применять в России в 2027 г. Сейчас препарат находится на этапе клинических исследований, документы на регистрацию вакцины планируют подать к концу 2025 г.

В апреле глава ФМБА Вероника Скворцова заявила, что вакцина для профилактики менингококковой инфекции находится в фазе I клинических исследований. Препарат имеет уникальный состав, включающий серотипы A, C, Y, W, а также рекомбинантный компонент B, который вызывает тяжелый сепсис в 30% случаев заражения и является самым распространенным в России.

Источник: <https://gxpnews.net/2025/07/v-fmba-soobshhili-kogda-v-rossii-poyavitsya-novaya-vakczina-ot-meningokokka/>
<https://gxpnews.net/2025/07/vakczinacziyu-ot-meningokokkovoj-infekczii-predlozhili-vklyuchit-v-naczkalendar/>