

# Терапия и контроль бронхиальной астмы у детей и подростков

Т.Н. Суровенко<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Е.Ф. Глушкова<sup>2</sup>✉, ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

<sup>2</sup> Институт иммунологии; 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24

## Резюме

По данным из разных регионов и источников, бронхиальной астмой в мире страдает до 22% населения. Это около 358 млн человек. При этом точных цифр распространенности этого заболевания получить не удастся. Несмотря на множество проводимых исследований этого заболевания, разработанных вариантов лечения, астма так и не стала полностью контролируемым заболеванием. Проблема контроля и лечение заболевания, комплаентности пациентов остро волнует современных клиницистов. Ежегодно глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы GINA выпускает новые документы и вносит изменения в лечение и диагностику этого хронического бронхолегочного заболевания. Детская же астма стала не только самым распространенным хроническим заболеванием, но и самой частой причиной госпитализации детей.

Статья представляет собой обзор результатов международных рандомизированных клинических исследований и мнений экспертов относительно лечения неконтролируемой бронхиальной астмы у детей и подростков. Описаны результаты метаанализов 2017–2020 гг. относительно использования тiotропия у детей и подростков. Раскрыто использование схем базисной терапии, включающей применение тiotропия бромида в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества и GINA.

Также авторами представлен клинический случай трудноконтролируемой бронхиальной астмы у ребенка 12 лет. Подробно описано использование тiotропия бромида у данного больного и продемонстрирована эффективность этого препарата.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, базисная терапия бронхиальной астмы, лечение, тiotропия бромид, клинический пример

**Для цитирования:** Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Терапия и контроль бронхиальной астмы у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2020;(10):101–107. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-101-107.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Therapy and control of bronchial asthma in children and adolescents

Tatiana N. Surovenko<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7676-3213, e-mail: Tatiana.Surovenko@gmail.com

Evgeniya F. Glushkova<sup>2</sup>✉, ORCID: 0000-0002-4908-6146, e-mail: glushkovaef@gmail.com

<sup>1</sup> Pacific State Medical University; 2, Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002, Russia

<sup>2</sup> Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

## Abstract

Up to 22% of the population in the world suffer from bronchial asthma according to the data from different regions and sources. This is about 358 million people. At the same time, accurate figures for the prevalence of this disease cannot be obtained. Despite the many ongoing studies of this disease, developed treatment options, asthma hasn't become a fully controlled disease. The problem of control and treatment of the disease as well as patient compliance is of great concern to modern clinicians. Every year GINA releases new documents and makes changes in the treatment and diagnosis of this chronic bronchopulmonary disease. Children's asthma has become not only the most common chronic disease, but also the most common cause of children hospitalization.

This article provides an overview of the international randomized clinical trials results and expert opinions regarding the treatment of uncontrolled bronchial asthma in children and adolescents. The results of 2017–2020 meta-analyses regarding the use of tiotropium in children and adolescents are described. The use of basic therapy schemes is disclosed, including the use of tiotropium bromide in accordance with the recommendations of the Russian Respiratory Society and GINA.

The authors also presented a clinical case of difficultly controlled bronchial asthma in a child of 12 years old. The use of tiotropium bromide in this patient is described in detail and the effectiveness of this drug is demonstrated.

**Keywords:** asthma, basic therapy of asthma, treatment, tiotropium bromide, clinical example

**For citation:** Surovenko T.N., Glushkova E.F. Therapy and control of bronchial asthma in children and adolescents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):101–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-101-107.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) на сегодняшний день является одним из наиболее социально значимых заболеваний во всем мире. Она снижает качество жизни и трудоспособность, обучаемость пациентов, а также приводит к существенным экономическим потерям в масштабе общества и всего государства [1, с. 3–82, 2]. Доказано, что отсутствие контроля за заболеванием в детстве приводит к более тяжелому его течению во взрослом возрасте [3]. Основной задачей лечения БА сейчас является достижение и поддержание ее клинического контроля в течение длительного времени. Это значит, что при правильном подборе терапии количество ограничений жизни пациента должно быть несущественным. При оценке контроля БА у детей с 4 до 11 лет могут использоваться вопросники с-АСТ, АСТ-тест у детей от 12 лет и взрослых, вопросник по контролю над астмой АСQ-5. Контролируемой БА будет считаться, если дневных эпизодов будет 2 или менее в неделю, ограничения активности и ночных симптомов не будет вовсе, а показатели функции внешнего дыхания (ФВД) будут в норме.

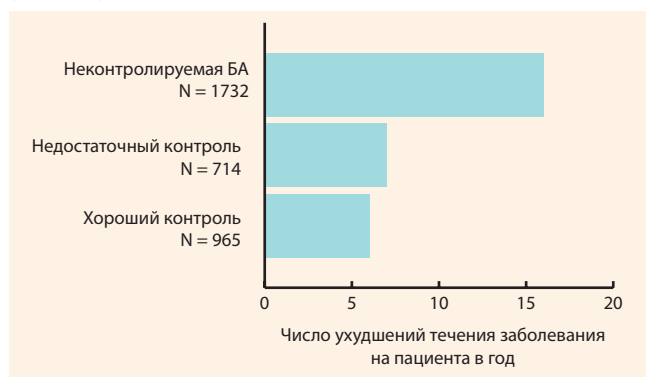
## ЦЕЛЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БА

Долгосрочной целью терапии БА является также снижение риска обострений БА и уменьшение бремени БА для пациента, снижение риска смерти, повреждения дыхательных путей и развития побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов [4].

При этом каждый практикующий врач знает, что добиться абсолютного контроля над течением БА бывает очень сложно. Очевидно, что не все пациенты с неконтролируемой астмой характеризуются тяжелым течением заболевания. В ряде международных документов предложено выделить трудноконтролируемую, или трудную в лечении БА. К данной группе больных относятся пациенты с такими факторами риска, препятствующими достижению контроля, как некомпенсированные сопутствующие заболевания, курение, проблемы приверженности, несоответствующего или неправильного использования

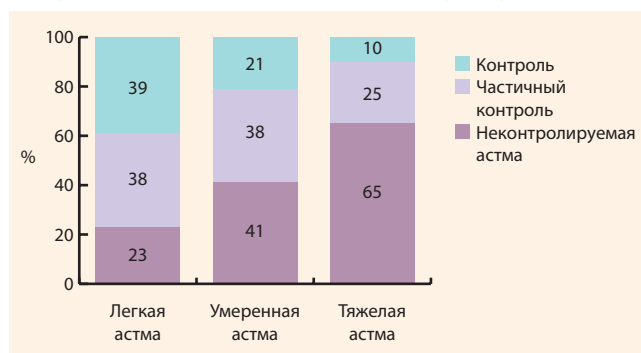
● **Рисунок 1.** Уровень контроля над симптомами БА по критериям GINA (INSPIRE)

● **Figure 1.** Control level of BA symptoms by GINA criteria (INSPIRE)



● **Рисунок 2.** Уровень контроля над симптомами БА (НИКА)

● **Figure 2.** Control level of BA symptoms (NIKA)



лекарств (включая ошибки использования ингаляторов и некорректную технику ингаляции), сохраняющийся контакт с аллергенами у больных аллергической БА [5–7].

Результаты крупного исследования INSPIRE, проведенного в период 2004–2005 гг. в 11 странах мира, показали: несмотря на то что пациенты регулярно принимали назначенную им врачами базисную терапию, 74% использовали дополнительно агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия (КДБА) ежедневно. А на основании опросника ICQ-5 неконтролируемое течение БА имели 51% исследуемых пациентов (рис. 1). Всего в исследовании участвовало 3415 пациентов, что говорит о высокой достоверности полученных результатов [8]. Интересно, что из 51% пациентов с неконтролируемой БА 55% считали свой уровень контроля заболевания «относительно хорошим».

Уровень контроля БА в России по результатам многоцентрового наблюдательного исследования НИКА еще ниже, особенно при тяжелой астме (рис. 2) [9].

В бронхиальном дереве пациента, страдающего БА, присутствуют признаки значимого воспаления даже при легком течении БА. В биоптатах и бронхоальвеолярном лаваже обнаруживается увеличение числа клеток воспаления, таких как эозинофилы, лимфоциты и тучные клетки [4]. Наиболее типичным клеточным проявлением воспаления дыхательных путей у детей и подростков при БА является эозинофилия крови и мокроты, причем число эозинофилов достоверно выше у тех больных, которые не получают постоянной контролирующей терапии [10].

Важно подчеркнуть, что даже при легком течении БА возможны тяжелые обострения и даже летальный исход. Неудачи в лечении легкой по течению астмы часто обусловлены двумя факторами: врачи могут недооценивать потенциальные риски заболевания и назначать недостаточный объем терапии; больные сами отказываются от постоянного приема терапии [11].

При подборе терапии БА особое внимание уделяется роли и характеру воспаления в дыхательных путях, которое проявляется возникновением симптомов заболевания. На данном этапе развития медицины мы можем говорить, что принципы терапии БА сильно изменились в сравнении со схемами терапии даже 10 лет назад. Ведь современный подход к терапии направлен не только на симптомы, а на различные звенья патогенеза [12].

Различают Т-2- и неТ-2-эндотипы БА. Известно, что у детей и подростков преобладает один из вариантов Т2-воспаления дыхательных путей – аллергическая БА. Соответственно, обострения БА чаще всего связаны с контактом с аллергеном, вирусной инфекцией и физической нагрузкой. При этом даже при отсутствии обострения для этой возрастной категории пациентов характерна гиперреактивность бронхов (специфическая и неспецифическая гиперчувствительность слизистой бронхов к внешним раздражителям). Виновниками могут быть медиаторы воспаления – гистамин, ацетилхолин, серотонин, лейкотриены, простагландины, тромбоксаны, фактор активации тромбоцитов и др.). Медиаторы могут высвобождаться не только при аллергическом воспалении, но и при неаллергическом [13].

Лечение БА как у взрослых, так и у детей носит ступенчатый характер. Ежегодно международный комитет GINA пересматривает и включает в рекомендации новые возможности диагностики, терапии и профилактики БА у пациентов всех возрастных категорий. В 2020 г. также был проведен пересмотр и документ переиздан [4].

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ БА

Если говорить о терапии тяжелой БА у детей старше 6 лет, подростков и взрослых, то можно увидеть, что, согласно GINA, к базисной терапии на 4–5-й степени лечения рекомендовано к высоким дозам ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия (ДДБА) добавление тиотропия бромид.

Известно, что дети с БА чаще болеют вирусными инфекциями, чем их сверстники, не имеющие этого заболевания бронхолегочной системы. При этом парасимпатическая нервная система активно стимулируется, что приводит к стойкой гиперреактивности легких и бронхоспазму. Стимуляция парасимпатической нервной системы приводит к бронхоконстрикции, вазодилатации и гиперсекреции слизи. Регуляция тонуса бронхов осуществляется через мускариновые рецепторы М1, М2 и М3. При блокаде М1- и М3-рецепторов мы получаем благоприятный эффект (бронходилатацию), а М2 – наоборот, бронхоконстрикцию. Поэтому уже несколько десятилетий широко используется и доказал свою эффективность в детской практике антихолинергический препарат короткого действия ипратропиум бромид, в том числе в составе комбинированного препарата Беродуал, для терапии бронхообструкции.

С 2017 г. в Российской Федерации для лечения детей с БА старше 6 лет на 4-й и 5-й ступенях терапии стал доступен длительно действующий ингаляционный антихолинергический препарат 2-го поколения, селективный и обратимый антагонист мускариновых рецепторов тиотропия бромид с использованием уникальной формы доставки – нового ингаляционного устройства респимат [14].

Исследования *in vitro* на мускариновых рецепторах человека и животных (подтипы М1, М2 и М3) показали,

что тиотропий является сильнодействующим, селективным и обратимым антагонистом мускариновых рецепторов. Ассоциация и диссоциация с мускариновыми рецепторами (М1, М2 и М3) происходили медленнее, чем в случае ипратропия: период диссоциации тиотропий-М3-комплексов при 23 °С составил 34,7 ч (у ипратропия – 0,26 ч), что объясняет длительность бронхолитического действия, – тиотропий в течение 24 ч сохраняет бронхопротективный эффект против холинергических стимулов и обеспечивает эффективную бронходилатацию [15].

Этот дополнительный к бронхорасширяющему действию  $\beta_2$ -агонистов эффект нашел место сначала для лечения БА у взрослых пациентов и доказал свою эффективность и безопасность.

В 2019 г. опубликованы результаты метаанализа и систематический обзор, основанный на 14 рандомизированных контролируемых исследованиях. Целью этого анализа явилась оценка эффективности тиотропия при лечении пациентов со средней и тяжелой БА. Электронные базы данных, такие как Cochrane, Pubmed, Embase, были проверены на предмет выявления квалифицированных исследований до января 2019 г. В обзор были включены данные о 4998 пациентах, принимающих тиотропий, и 5074 – в контрольной группе. На основании объединенных результатов тиотропий был достоверно связан с улучшением утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) (SMD: 3,29, 95% CI: 2,03–4,55), вечерней ПСВ (SMD: 3,36, 95% CI: 2,24–4,48), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) (SMD: 2,67, 95% ДИ: 1,47–3,88) (SMD: 1,90, 95% ДИ: 0,87–2,92) по сравнению с контрольной группой. Различия в жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не были достоверными. Не было значимого различия в частоте нежелательных эффектов (RR: 0,98, 95% CI: 0,94–1,02) и серьезных нежелательных эффектов (RR: 1,08, 95% CI: 0,77–1,52) между двумя группами. Это позволило авторам сделать вывод о значимом положительном эффекте тиотропия на течение среднетяжелой и тяжелой астмы при высоком уровне безопасности терапии [16].

В одном из таких метаанализов, опубликованных в 2020 г. и обобщивших 29 клинических исследований последних лет, которые были посвящены сравнению влияния дополнительной к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) терапии тиотропиумом, агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия (ДДБА) и ингибиторами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) у детей с астмой, показано преимущество тиотропия как в улучшении легочной функции у детей с астмой, так и в профилактике обострений (рис. 3). При том как ДДБА и монтелукаст не оказали значимого влияния на профилактику обострений при добавлении к ИГКС, тиотропий значимо снижал количество обострений. ДДБА и тиотропиум улучшали в равной степени функцию внешнего дыхания детей и подростков по сравнению с монтелукастом и плацебо. Все три контролируемых группы препаратов показали хорошую безопасность при применении у детей [17].

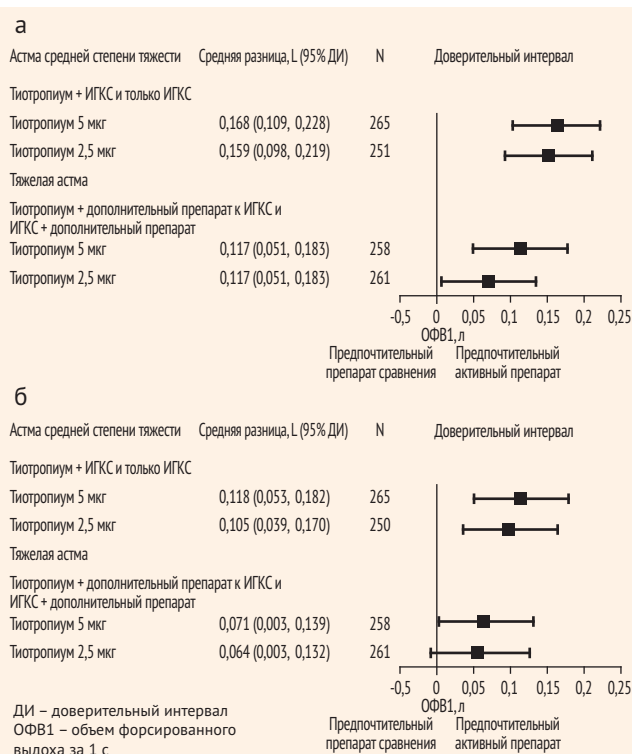
Метаанализ, опубликованный K.R. Murphy, B.E. Chipps в 2020 г. и объединивший 7 крупных исследований, подтвердил высокую эффективность и безопасность тиотропия. В анализ включено 1902 ребенка, из них 102 ребенка в возрасте 1–5 лет, 905 школьников с 6 до 12 лет и 895 подростков 12–17 лет с БА средней и тяжелой степени тяжести с добавлением различных доз тиотропия 5, 2,5 и 1,25 мг к лечению средними/высокими дозами ИГКС вместе или без ДДБА. Продемонстрирована высокая эффективность и безопасность тиотропия в этих возрастных дозах для детей с БА и положительное влияние тиотропия на легочную функцию детей [18].

В дополнение к бронхорасширяющему действию тиотропия в последние годы было показано его ингибирующее действие на ремоделирование дыхательных путей [19]. Как было показано в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, тиотропий имеет прямой противовоспалительный эффект, предположительно, через супрессию активности провоспалительных клеток и выработки цитокинов Т-лимфоцитами – хелперами 2-го типа [20].

Поэтому возможность применения тиотропия бромидом для терапии детей и подростков с историей обострений, несмотря на применение ИГКС и ДДБА, дает определенную надежду лучше контролировать заболевание в этой возрастной категории.

● **Рисунок 3.** Общая разница в лечении по максимальному (а) и минимальному (б) ОФВ1-ответу между тиотропием и плацебо, добавленным к ИГКС, для пациентов с симптоматической умеренной астмой и с симптоматической тяжелой астмой

● **Figure 3.** Overall treatment differential for maximum (a) and minimum (b) FEV1 response between tiotropium and placebo added to IGCS for patients with symptomatic moderate asthma and patients with symptomatic severe asthma



Начиная с 2017 г. тиотропия бромид включен во все международные и национальные руководства по лечению БА у детей и стал широко использоваться для контроля заболевания [14]. Его эффективность и безопасность была исследована в нескольких клинических исследованиях II и III фазы и обсуждалась нами ранее [21]. Многие педиатры приобрели опыт контроля заболевания у детей и подростков, включив тиотропий в базисную терапию БА на 4-й и 5-й ступени лечения, как рекомендовано в национальных руководствах. Поэтому анализ эффективности и безопасности терапии детей и подростков с применением тиотропия бромидом в рутинной клинической практике в настоящее время приобрел особую актуальность. В последние годы этой проблеме посвящено немало клинических исследований, метаанализов и обзоров [22–24].

В одном из них объединен опыт лечения более 1600 детей и подростков с бронхиальной астмой различной степени тяжести [25]. При разработке лечебных стратегий для детей вопросы безопасности имеют особое значение, тщательный анализ лечения такой большой группы подтвердил высокую безопасность препарата у детей разного возраста, сравнимую с плацебо. Поэтому в настоящее время возможность применения тиотропия рассматривается также при лечении персистирующей астмы у детей с 1-го года. Результаты таких исследований уже опубликованы [26]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длилось 12 недель и проводилось в 32 клиниках 11 стран Европы, Азии и Северной Америки. В исследование было включено 102 ребенка в возрасте от года до 5 лет с персистирующими в течение не менее 6 мес. симптомами, получающими ИГКС. Часть из них получала другие препараты для контроля БА. Дети были разделены на 3 группы: 36 детей получали тиотропий 3 мг (две ингаляции по 1,5 мг 1 раз в день), 32 – тиотропий 5 мг (2 ингаляции по 2,5 мг 1 раз в день) и 34 ребенка получали плацебо. Исследование показало высокую безопасность препарата в изучаемых дозах, сравнимую с плацебо. В группах тиотропия значительно меньше было количество обострений, хотя шкала дневных симптомов значимо не отличалась от группы плацебо.

В настоящее время проводится интересное исследование эффективности тиотропия при обструкции у детей раннего возраста при его интермиттирующем назначении у детей с эпизодами одышки на фоне вирусной инфекции по сравнению с интермиттирующим курсом флутиказона пропионата. В обеих группах допускается применение сальбутамола по требованию. Предварительные результаты работы научной группы Mica J. Macela (Хельсинки) ожидаются в 2020 г. [27].

Полученные в результате этих исследований данные по высокой безопасности тиотропия у детей разного возраста позволили применять тиотропий не только для лечения БА на 4-й и 5-й ступени терапии, но и использовать его для контроля астмы средней степени тяжести, начиная с 3-й ступени терапии. В одной из последних работ, опубликованных в журнале ВОЗ в 2019 г., предла-

гается новый подход к лечению нетяжелой астмы у детей в возрасте 6–12 лет в условиях реальной клинической практики с применением тиотропия для базисной терапии [28].

С учетом того что исследования последних лет показали преимущество раннего назначения противовоспалительной терапии ИГКС, бронхолитические препараты назначаются в режиме по требованию на фоне ИГКС, в том числе возможен выбор между тиотропием и ДДБА у детей со среднетяжелой астмой. Оценка индивидуального ответа на бронхолитическую терапию ДДБА и/или тиотропием и выбор эффективного препарата полностью соответствуют персонализированному подходу к лечению. Поэтому авторы предлагают изменить подход к лечению нетяжелой астмы у детей старше 6 лет.

Авторы считают, что уже на 1-й ступени терапии недостаточно только применения КДБА по требованию, желательнее раннее назначение базисной терапии малыми дозами ИГКС или монтелукаста в возрастной дозировке, поэтому предлагают рассмотреть интермиттирующие курсы ИГКС у детей с интермиттирующими симптомами или вирус-обусловленными обострениями. Действительно, такие курсы доказали в исследованиях эффективность, сравнимую с ежедневным назначением монтелукаста, но меньшую по сравнению с постоянным приемом низких доз ИГКС [29, 30].

На 2-й ступени терапии астмы возможен индивидуализированный подбор базисной терапии – низкие дозы ИГКС как препараты первого выбора, но у детей с сопутствующим аллергическим ринитом и хорошим ответом на монтелукаст возможен выбор альтернативной противовоспалительной терапии монтелукастом. Перспективно также применение мелкодисперстных препаратов ИГКС и комбинированных препаратов ИГКС с КДБА. В нашей стране такой препарат (беклометазон + салбутамол) доступен для лечения взрослых, но не детей.

На 3-й ступени терапии возможны различные стратегии для улучшения контроля – повышение дозы ИГКС, добавление к низкой дозе ИГКС монтелукаста или ДДБА. Сравнение этих протоколов показало, что у большинства детей, но не у всех контроль достигается добавлением ДДБА. Другая возможность для усиления терапии – режим MART-терапии (Maintenance And Reliever Therapy) комбинированными препаратами будесонида и формотерола в режиме базисной терапии и терапии по требованию. Эти традиционные подходы авторы дополнили дополнительной опцией: при неполном контроле добавить ингаляционное применение тиотропия бромидом 5 мг 1 раз в день с целью улучшения легочной функции и профилактики обострений. Эта рекомендация основана на результатах исследований для детей и подростков [31, 32].

Причем препарат может быть как дополнением к уже проводимой терапии ИГКС + ДДБА у детей старше 6 лет, так и единственным дополнением к ИГКС у детей младше 6 лет, где применение БАДД не рекомендовано [26].

Такой инновационный подход в лечении детей с БА средней степени тяжести весьма перспективен, однако в РФ не зарегистрирован.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Алина П., 12 лет.** Жалобы на момент осмотра: ежедневные приступы удушья, сухой приступообразный кашель, одышка, усиливающаяся при физической нагрузке, чувство нехватки воздуха, постоянная заложенность носа.

Анамнез жизни: Девочка от 2-й беременности, протекавшей на фоне нефропатии. Из двойни. Роды 2 в 34 нед. Вес при рождении 1980 кг, рост 50 см. Искусственное вскармливание с рождения. В 7 дней с диагнозом: *Неонатальная пневмония тяжелая. ДН – 3 ст.* Переведена в отделение неонатологии.

Наследственный анамнез: отягощен по аллергическим заболеваниям.

Лекарственный анамнез: непереносимость антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Анамнез заболевания: с 6 месяцев – обструктивные бронхиты до 5–6 раз в год. В 2011 г. выставлен диагноз: *Бронхиальная астма, аллергический ринит.* Неоднократно находилась на стационарном лечении с обострением симптомов астмы.

В течение 2 лет девочка получала ИГКС *сальметерол/флутиказон* в дозе 25/125 два раза в день, *назальный ГКС мометазон фуроат* по 100 мкг один раз в день, *дезлоратадин* 5 мг, *монтелукаст* 5 мг. На фоне базисной терапии потребность в  $\beta_2$ -агонистах сохранялась ежедневно, до 2–3 раз в день и ночью.

При осмотре: состояние средней степени тяжести за счет бронхообструктивного синдрома. Гипостенического телосложения. Кожный покров чистый. Носовое дыхание затруднено. Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания. При аускультации – сухие свистящие хрипы, сохраняющиеся при спокойном дыхании. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД – 110/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Физиологические отправления в норме.

Результаты обследования: общий IgE 480,3 МЕ/ml.

Выявлена бытовая сенсibilизация: специфические IgE к *D. farinae* – 9,919 МЕ/ml, *D. pteronyssinus* – 3,593 МЕ/ml. Сенсibilизация к пыльце деревьев – 8,625 МЕ/ml. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлена умеренная обструкция. Проба с бронхолитиком положительная – 320 мл и 16%. Скарификационные кожные пробы не проводились.


**Диагноз:** Бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая. Аллергический ринит, персистирующее течение. Бытовая сенсibilизация. Поллиноз (сенсibilизация к пыльце деревьев).

С марта 2018 г. рекомендовано: к лечению добавить ингаляционный тиотропия бромид 2,5 мг 2 ингаляции вечером. С 2018 г. девочка получает: серетид 100/250 х 2 раза в день, тиотропий респимат 2,5 мг 2 дозы вечером, монтелукаст 5 мг.

Состояние значительно улучшилось: приступы обструкции реже – 1–2 раза в неделю, ночью не беспокоят. Наблюдались обострения 1–2 раза в год при вирусной инфекции и в период цветения деревьев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия БА у детей и подростков в настоящее время претерпела значительные изменения в связи с появлением длительно действующего бронхолитика М-холинолитического действия – тиотропия в ингаляционной форме. В настоящее время он применяется у детей старше 6 лет на 4–5-й степени терапии БА. Резуль-

таты последних клинических исследований показывают его высокие потенциальные возможности для лечения детей более раннего возраста в соответствующих возрастных дозировках, в том числе при нетяжелой астме, и тяжелых, в том числе жизнеугрожающих, обострений БА. 

Поступила / Received 13.05.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2020  
Принята в печать / Accepted 02.06.2020

## Список литературы

- Омельяновский В.В. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Отчет по исследованию за 2008–2009 годы. М.; 2010. 63 с.
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
- Karin C., Pijnenburg M., Lodrup C. Bronchial asthma. ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine. *European Respiratory Review*. 2015;24(136):178–186. doi: 10.1183/16000617.00003714.
- Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention 2020. GINA website. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final\\_-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf).
- Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., Ait-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleecker E.R. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651–661. doi: 10.1111/resp.13026.
- Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;(6):87–93. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
- Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R. et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):669–674. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.669.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(3):41–50. Режим доступа: <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/313>.
- Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624.
- Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место антилейкотриеновых препаратов в противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(4–5):71–78. Режим доступа: <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/298>.
- Greenberger P.A. Lessons Learned From Clinical Trials of Asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):410–413. doi: 10.2500/aap.2019.40.4259.
- Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(4):733–740. doi: 10.1517/13543784.10.4.733.
- Meng J.F., Li H., Luo M.J., Li H.B. Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma: A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16637. doi: 10.1097/MD.00000000000016637.
- Vogelberg C., Goldstein S., Graham L., Kaplan A., de la Hoz A., Hamelmann E. A comparison of tiotropium, long-acting  $\beta_2$ -agonists and leukotriene receptor antagonists on lung function and exacerbations in paediatric patients with asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):19. doi: 10.1186/s12931-020-1282-9.
- Murphy K.R., Chipps B.E. Tiotropium in children and adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(3):267–276. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.030.
- Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Mantero M. Erratum to: The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:17. doi: 10.1186/s40248-017-0099-y.
- Ohta S., Oda N., Yokoe T., Tanaka A., Yamamoto Y., Watanabe Y. et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1266–1275. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03478.x.
- Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2018;(17):192–198. doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-192-198.
- Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Hamelmann E., Engel M. et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat® in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res*. 2015;16:20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9.
- Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unsel A., Engel M., Boner A.L. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601100. doi: 10.1183/13993003.01100-2016.
- Hamelmann E., Szefer J. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. *Drugs*. 2018;78(3):327–338. doi: 10.1007/s40265-018-0862-1.
- Vogelberg C., Szefer J., Vrijlandt E.J.L.E., Boner A.L., Engel M., El Azzi G. et al. Tiotropium add-on therapy has a safety profile comparable with that of placebo in children and adolescents with symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1801824. doi: 10.1183/13993003.01824-2018.
- Vrijlandt E., El Azzi G., Vandewalker M., Rupp N., Harper T., Graham L.R. et al. Safety and efficacy of tiotropium in 1–5-year-old children with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):127–137. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30012-2.
- Efficacy of Intermittent Tiotropium in Early Childhood Wheezing. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199976>.
- Kalayci O., Abdelateef H., Pozo Beltrán C.F., El-Sayed Z.A., Gómez R.M., Hossny E. et al. Challenges and choices in the pharmacological treatment of non-severe pediatric asthma: A commentary for the practicing physician. *World Allergy Organ J*. 2019;12(9):100054. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100054.
- Ducharme F.M., Lemire C., Noya F.J. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:339–353. doi: 10.1056/NEJMoa0808907.
- Szefer J., Phillips B.R., Martinez F.D. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):233–242. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.014.
- Vogelberg C., Engel M., Laki I. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;(6):2160–2162. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.032.
- Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):441–450. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.011.

## References

- Omelyanovskiy V.V. *Socio-economic burden of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. Report on research for 2008-2009*. Moscow; 2010. 63 p. (In Russ.)
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*. 2014;9(1):963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
- Karin C., Pijnenburg M., Lodrup C. Bronchial asthma. ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine. *European Respiratory Review*. 2015;24(136):178–186. doi: 10.1183/16000617.00003714.
- Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention 2020*. GINA website. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final\\_-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf).
- Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., Ait-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleecker E.R. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651–661. doi: 10.1111/resp.13026.
- Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*. 2006;6:13. doi: 10.1186/1471-2466-6-13.
- Arkhypov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Russian Pulmonology Journal = Pulmonologiya*. 2011;(6):87–93. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
- Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M., Wilson S.J., Walls A.F., Roche W.R. et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):669–674. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.669.
- Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Viesel A.A., Demko I.V. et al. Principles of selecting therapy for patients with mild asthma. Raaci and rro agreed recommendations. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2017;14(3):41–50. (In Russ.) Available at: <http://rusalljournal.ru/sc/pdf/3-2017.pdf>.
- Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624.
- Kurbacheva O.M., Galitskaya M.A. The place of antileukotriene medications in antiinflammatory therapy of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2017;14(4–5):71–79. (In Russ.) Available at: <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/298>.
- Greenberger P.A. Lessons Learned From Clinical Trials of Asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):410–413. doi: 10.2500/aap.2019.40.4259.
- Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(4):733–740. doi: 10.1517/13543784.10.4.733.
- Meng J.F., Li H., Luo M.J., Li H.B. Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma: A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16637. doi: 10.1097/MD.00000000000016637.
- Vogelberg C., Goldstein S., Graham L., Kaplan A., de la Hoz A., Hamelmann E. A comparison of tiotropium, long-acting  $\beta_2$ -agonists and leukotriene receptor antagonists on lung function and exacerbations in paediatric patients with asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):19. doi: 10.1186/s12931-020-1282-9.
- Murphy K.R., Chipps B.E. Tiotropium in children and adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(3):267–276. doi: 10.1016/j.ana.2019.11.030.
- Radovanovic D., Santus P., Blasi F., Mantero M. Erratum to: The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:17. doi: 10.1186/s40248-017-0099-y.
- Ohta S., Oda N., Yokoe T., Tanaka A., Yamamoto Y., Watanabe Y. et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1266–1275. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03478.x.
- Surovenko T.N., Glushkova E.F. New possibilities for asthma therapy in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(17):192–199. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-17-192-198.
- Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmond R., Hamelmann E., Engel M. et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat® in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res*. 2015;16:20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9.
- Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unsel A., Engel M., Boner A.L. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601100. doi: 10.1183/13993003.01100-2016.
- Hamelmann E., Szefer SJ. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. *Drugs*. 2018;78(3):327–338. doi: 10.1007/s40265-018-0862-1.
- Vogelberg C., Szefer SJ., Vrijlandt E.J.L.E., Boner A.L., Engel M., El Azzi G. et al. Tiotropium add-on therapy has a safety profile comparable with that of placebo in children and adolescents with symptomatic asthma. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1801824. doi: 10.1183/13993003.01824-2018.
- Vrijlandt E., El Azzi G., Vandewalker M., Rupp N., Harper T., Graham L.R. et al. Safety and efficacy of tiotropium in 1–5-year-old children with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):127–137. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30012-2.
- Efficacy of Intermittent Tiotropium in Early Childhood Wheezing. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199976>.
- Kalayci O., Abdelateef H., Pozo Beltrán C.F., El-Sayed Z.A., Gómez R.M., Hossny E. et al. Challenges and choices in the pharmacological treatment of non-severe pediatric asthma: A commentary for the practicing physician. *World Allergy Organ J*. 2019;12(9):100054. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100054.
- Ducharme F.M., Lemire C., Noya F.J. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:339–353. doi: 10.1056/NEJMoa0808907.
- Szefer SJ., Phillips B.R., Martinez F.D. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):233–242. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.014.
- Vogelberg C., Engel M., Laki I. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;(6):2160–2162. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.032.
- Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):441–450. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.011.

## Информация об авторах:

**Суровенко Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; e-mail: [Tatiana.Surovenko@gmail.com](mailto:Tatiana.Surovenko@gmail.com)

**Глушкова Евгения Федоровна**, врач аллерголог-иммунолог поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России; 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24; e-mail: [glushkovaef@gmail.com](mailto:glushkovaef@gmail.com)

## Information about the authors:

**Tatiana N. Surovenko**, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Institute of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Ostryakov Ave, Vladivostok, 690002, Russia; e-mail: [Tatiana.Surovenko@gmail.com](mailto:Tatiana.Surovenko@gmail.com)

**Evgeniya F. Glushkova**, allergist/immunologist of the Outpatient Department, Federal State Budgetary Institution State Scientific Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: [glushkovaef@gmail.com](mailto:glushkovaef@gmail.com)