

Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни

Н.А. Иванова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life

N.A. Ivanova

Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Высокая частота рецидивирующей обструкции бронхов у детей раннего и дошкольного возраста обусловлена как морфофункциональными особенностями респираторного тракта у детей данной возрастной группы, так и высокой частотой острых респираторных инфекций. Диагностика бронхиальной астмы у детей до пяти лет представляет объективные трудности. Не у всех детей с рецидивирующей вирусиндуцированной обструкцией развивается в дальнейшем бронхиальная астма. Тем не менее использование анализа семейного и личного аллергологического анамнеза, особенностей клинических проявлений заболевания, ответа на противовоспалительную терапию (при наличии показаний) позволяет установить диагноз бронхиальной астмы в любом возрасте и назначить базисную терапию в соответствии со степенью тяжести заболевания.

Ключевые слова: дети до пяти лет, рецидивирующая обструкция бронхов, бронхиальная астма.

Для цитирования: Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 64–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69

The high rate of recurrent bronchial obstruction in toddlers and preschoolers is due to both the morphofunctional characteristics of the respiratory tract in these age groups and the high incidence of acute respiratory infections. The diagnosis of asthma presents objective difficulties in children aged less than 5 years. Not all children with recurrent virus-induced obstruction can further develop asthma. Nevertheless, an analysis of a family and personal history of allergy, the clinical manifestations of the disease, and a response to anti-inflammatory therapy, if indicated, can diagnose asthma at any age and use basic therapy in relation to the severity of the disease.

Keywords: children less than 5 years of age, recurrent bronchial obstruction, asthma.

For citation: Ivanova N.A. Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 64–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69

В последнее десятилетие опубликованы результаты многочисленных исследований, в которых обсуждаются вопросы диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет с рецидивирующей обструкцией бронхов, возникающей на фоне вирусной респираторной инфекции. Интерес к этому вопросу вызван прежде всего тем, что при высокой распространенности рецидивирующей обструкции бронхов у детей данной возрастной группы [1] формирование бронхиальной астмы в более старшем возрасте происходит не у всех пациентов [2, 3]. Тем не менее диагноз бронхиальной астмы может и должен быть установлен в любом, даже раннем возрасте, если у врача имеются клинико-анамнестические и лабораторные признаки, подтверждающие диагноз.

Определение, этиология и патогенез вирусиндуцированной обструкции бронхов у детей дошкольного возраста

В англоязычной литературе для обозначения состояния затрудненного дыхания у детей используется термин «wheezing» — свистящее дыхание. Поскольку

данный термин часто трактуется неоднозначно, в ERS TASK FORCE [4] и в работе A. Bush и соавт. [5] даны следующие характеристики «wheezing»: wheeze (свист) — высокочастотный звук, слышимый на выдохе (иногда и на вдохе), в ряде случаев с участием вспомогательной дыхательной мускулатуры, который является результатом сужения бронхов (intra-thoracic airways). Подтвержденное врачом свистящее дыхание доказывает наличие обструкции нижних дыхательных путей [6]. Данные определения вполне соответствуют терминам «обструкция бронхов» и «бронхообструктивный синдром», используемым в отечественной педиатрии.

Бронхообструктивный синдром (или синдром бронхиальной обструкции) — симптомокомплекс, связанный с нарушением проходимости бронхов функционального или органического происхождения. Не являясь самостоятельной нозологической формой, бронхообструктивный синдром может сопутствовать многим патологическим состояниям [7].

Основные компоненты обструкции при инфекционной этиологии бронхообструктивного синдрома — отек слизистой оболочки бронхов, воспалительная инфильтрация, гиперсекреция слизи, дистония бронхов. Спазм гладкой мускулатуры бронхов выражен в меньшей степени, чем при обострении

© Иванова Н.А., 2016

Адрес для корреспонденции: Иванова Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней ВМА им. С.М. Кирова 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

атопической бронхиальной астмы. Значимость каждого компонента у конкретного больного ребенка зависит от этиологии заболевания и индивидуальных особенностей реактивности.

Обратимая обструкция бронхов — определяющий клинико-функциональный признак бронхиальной астмы у детей. Функциональные (обратимые) механизмы обструкции возникают при остром простом и обструктивном инфекционном бронхите, однако клиническую значимость выраженность обструкции бронхов приобретает при обструктивном бронхите, когда степень затруднения прохождения воздуха на выдохе приводит к появлению свистящих хрипов, участию вспомогательной мускулатуры и угрозе развития дыхательной недостаточности.

Для большинства пациентов раннего и дошкольного возраста основным провоцирующим фактором возникновения бронхообструктивного синдрома являются вирусные инфекции, реже — вирусно-бактериальные ассоциации. Основными возбудителями вирусных респираторных инфекций, для которых характерно возникновение данного синдрома, считаются: риновирусы (RV) С- и D-серотипов, аденовирус (AdV), человеческий метапневмовирус (HMPV), коронавирусы (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43), бокавирус (HbOV), вирус парагриппа (hPIV). Респираторно-синтициальный вирус (RSV) играет большую роль в возникновении острого бронхита у детей первых месяцев жизни. У детей старше 3 лет в 10–40% случаев острый обструктивный бронхит вызван *Mycoplasma pneumoniae*, а в 27–58% — *Chlamydia pneumoniae* [7, 8]

Современные представления о вариантах рецидивирующей обструкции бронхов у детей до 5 лет

В последней редакции Global Strategy for Asthma Management and prevention Reviset 2014 г. [1] и в руководстве для врачей по лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей до 5 лет [9] впервые за всю историю публикаций этого документа уделено большое внимание классификации и прогнозу рецидивирующей обструкции бронхов у детей этой возрастной группы, диагностике и особенностям терапии бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Предшествующие данному документу классификации паттернов (фенотипов, вариантов) рецидивирующей обструкции бронхов были основаны на ретроспективном анализе исходов заболевания [10] и представляют безусловный интерес для оценки факторов риска формирования бронхиальной астмы. Однако перед лечащим врачом стоит трудноразрешимая задача определения диагноза и тактики ведения каждого конкретного пациента до того, как он перейдет в более старшую возрастную группу. В настоящее время рекомендовано разделение пациентов с рецидивирующей обструкцией бронхов на две группы:

эпизодическая вирусиндуцированная обструкция бронхов и мультитриггерная обструкция [1].

При использовании данной классификации следует иметь в виду, что представленные варианты рецидивирующей обструкции бронхов у детей раннего возраста не являются окончательным диагнозом, а позволяют только определить терапевтическую тактику у конкретного больного ребенка в определенном возрасте. Взаимодействие наследственных факторов и факторов внешней среды может влиять на частоту и тяжесть эпизодов обструкции, и со временем ребенок с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией может перейти в группу мультитриггерной обструкции и наоборот. Например, из 109 детей с рецидивирующей обструкцией, которые наблюдались в течение года, только 46% не изменили принадлежность к исходно определенной группе; 32% перешли в процессе наблюдения из группы эпизодической в группу мультитриггерной обструкции, а 31% детей с мультитриггерной обструкцией через год наблюдения были расценены врачами как пациенты с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией [11].

Целью исследования L. Kappelle и P. Brand (2012 г.) [12] было определение частоты формирования бронхиальной астмы у детей с вирусиндуцированной обструкцией бронхов, возникающей в возрасте до 4 лет. До включения в исследование пациенты перенесли от 3 до 8 эпизодов вирусиндуцированной обструкции. Наблюдение за детьми продолжали до возраста 5–10 лет. К концу наблюдения у 66,7% был установлен диагноз бронхиальной астмы, а у 33,3% пациентов симптомы обструкции отсутствовали. То есть при возникновении частых, тяжелых эпизодов вирусиндуцированной обструкции имеется высокий риск формирования бронхиальной астмы.

Эпизодическая вирусиндуцированная обструкция

Отнесение ребенка к группе эпизодической вирусиндуцированной обструкции возможно при соблюдении следующих условий:

- клинические проявления обструкции бронхов возникают только на фоне острого респираторного заболевания;
- между эпизодами респираторной инфекции нет клинических признаков неспецифической гиперреактивности бронхов (возникновения свистящего дыхания и спастического кашля при физической нагрузке, резких запахах, плаче, смехе);
- эпизоды не частые (2–3 в год), длительность заболевания не более 10 дней;
- купирование каждого обострения не требует использования ингаляционных глюкокортикостероидов;
- семейный анамнез не отягощен по аллергическим заболеваниям;
- у ребенка нет клинико-анамнестических признаков аллергического ринита и атопического дерматита.

Морфофункциональные особенности дыхательной системы, предрасполагающие к возникновению обструкции, имеются у всех детей раннего возраста. Гиперплазия железистой ткани, гиперсекреция слизи, относительно толстая, рыхлая, гиперреактивная слизистая оболочка бронхов и относительная узость дыхательных путей объясняют более частое, чем у детей старшего возраста и взрослых пациентов, возникновение обструкции на фоне вирусной инфекции. Тем не менее эпизодическая вирусиндуцированная обструкция развивается примерно у 1/3 детей раннего возраста при сходной этиологии острых респираторных инфекций. Эти пациенты, вероятно, имеют либо предрасположение к формированию бронхиальной астмы, либо другие индивидуальные особенности реактивности (экссудативно-катаральный и лимфатический типы конституции, клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани) [13]. Возможны варианты сочетания индивидуальных особенностей реактивности у ребенка раннего возраста с бронхообструктивным синдромом.

Курение матери во время беременности, кормление грудью, пассивное курение в раннем детстве являются доказанным фактором риска возникновения обструкции бронхов при любых триггерных факторах. Под влиянием табачного дыма происходит деструкция эпителия бронхов, гипертрофия бронхиальных слизистых желез, нарушается мукоцилиарный клиренс, что предрасполагает к возникновению обструкции при вирусной респираторной инфекции [14].

Терапия пациентов с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией должна быть комплексной с учетом всех факторов риска возникновения обострений заболевания. Необходимо исключение пассивного курения, более позднее начало посещения детского дошкольного учреждения, коррекция возможных дефицитных состояний, вакцинация по календарю прививок или по индивидуальному плану, иммуномодуляция с использованием безопасных препаратов с доказанным механизмом действия с целью снижения частоты респираторных инфекций.

Препаратами выбора при обострении эпизодической вирусиндуцированной обструкции являются короткодействующие β_2 -агонисты. Вопреки распространенному мнению о низкой чувствительности детей раннего возраста к этим препаратам, доказано, что у младенцев с рождения имеются функционирующие β_2 -адренорецепторы и их стимуляция приводит к такому же клиническому эффекту, как и у детей более старшего возраста. Однако у некоторых младенцев (возможно, с дистонией бронхов или при необратимой обструкции) на препараты этой группы возникает парадоксальный терапевтический эффект [15]. Назначение короткодействующих β_2 -агонистов *per os* не рекомендуется из-за медленного начала действия и более выраженных, чем при ингаляционном введении, системных нежелательных эффектов [16].

При выраженных симптомах бронхообструктивного синдрома показано назначение ингаляционных глюкокортикостероидов до купирования обструкции. Длительное применение ингаляционных глюкокортикостероидов детям с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией не показано, поскольку не снижает частоту обострений и не предотвращает формирование бронхиальной астмы в школьном возрасте [17, 18].

У большинства детей с эпизодическим бронхообструктивным синдромом частота эпизодов снижается и полностью исчезает к 4–6 годам, но у ряда больных прослеживается возникновение обструкции бронхов только при вирусной инфекции и в школьном возрасте. Как указывалось ранее, у части пациентов формируется мультитриггерная обструкция и с возрастом развивается сенсibilизация к аэроаллергенам [19].

Мультитриггерная обструкция и диагностика бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рецидивирующей обструкцией бронхов

При мультитриггерной обструкции основным провоцирующим фактором бронхообструктивного синдрома также является острая респираторная инфекция, но, в отличие от эпизодической вирусиндуцированной обструкции, у детей этой группы имеются признаки неспецифической гиперреактивности бронхов: возникновение свистящего дыхания и спастического кашля при физической нагрузке, резких запахах, плаче, смехе, резкой смене температуры воздуха. Эпизоды обструкции более частые и тяжелые. Частота и тяжесть бронхообструктивного синдрома — это определяющий фактор риска формирования бронхиальной астмы в более старшем возрасте [20].

Если у ребенка семейный анамнез не отягощен по бронхиальной астме и другим аллергическим заболеваниям, у него нет клинико-анамнестических признаков аллергического ринита и атопического дерматита, не подтверждена сенсibilизация к экзогенным аллергенам, то можно предположить, что данные клинические проявления соответствуют вирусиндуцированному фенотипу бронхиальной астмы. При мультитриггерной обструкции интермиттирующие и длительные курсы ингаляционных глюкокортикостероидов более эффективны, чем при эпизодической обструкции [21], хотя эффект менее выражен, чем при лечении атопической бронхиальной астмы у детей школьного возраста [22]. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов при мультитриггерной обструкции привело к снижению частоты обострений на 50% [23].

Одним из главных анамнестических признаков, подтверждающих правомочность диагноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста с мультитриггерной рецидивирующей обструкцией бронхов,

является отягощенный семейный анамнез по бронхиальной астме и другим аллергическим заболеваниям. Однако не следует забывать, что 15–20% детей с бронхиальной астмой могут быть первыми аллергиками в семье, т.е. отсутствие семейной отягощенности не отвергает диагноз аллергического заболевания у ребенка.

Ранний детский возраст не является противопоказанием для проведения аллергологического обследования. Выявление у пациентов специфических IgE к экзогенным неинфекционным аллергенам и/или положительных кожных тестов подтверждает аллергическую этиологию бронхиальной астмы. Подтверждение сенсибилизации в раннем детстве является доказанным фактором риска прогрессирования заболевания и снижения показателей функции внешнего дыхания (чаще у мальчиков) в возрасте от 3 до 11 лет [24].

Атопический дерматит и аллергический ринит являются коморбидными заболеваниями при бронхиальной астме и, как правило, предшествуют клинической манифестации аллергического поражения нижних дыхательных путей. Первые симптомы аллергического ринита могут наблюдаться у 2–3-летних детей и даже у детей первого года жизни [25]. В то время как проявления атопического дерматита достаточно манифестны, дифференциальная диагностика инфекционного и аллергического ринита у детей первых лет жизни только на основании клинических симптомов представляется не менее сложной, чем дифференциальная диагностика инфекционной и аллергической этиологии рецидивирующей обструкции. Основным методом подтверждения аллергической этиологии аллергического ринита является аллергологическое обследование и определение количества эозинофилов в клиническом анализе крови [26]. Существенную помощь в проведении дифференциальной диагностики инфекционного и аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа может оказать цитоморфологическое исследование мазков со слизистой оболочки полости носа [27]. Появление эозинофилов в риноцитограмме не обязательно сопровождается повышением количества эозинофилов в крови. Следует подчеркнуть, что это неинвазивное исследование необходимо проводить повторно в разные периоды заболевания, поскольку присоединение инфекционного воспаления меняет цитологическую картину у ребенка с аллергическим ринитом.

Постановка окончательного диагноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста с рецидивирующей обструкцией бронхов на фоне острой респираторной инфекции является трудной задачей. Если у лечащего врача существует предположение о наличии бронхиальной астмы у ребенка, но нет убедительных клинико-анамнестических и лабораторных признаков, подтверждающих диагноз,

то целесообразно назначение трехмесячного курса ингаляционных глюкокортикостероидов в низких дозах. Необходимо мониторировать состояние пациента на фоне пробного курса лечения. Улучшение состояния во время проведения терапии и ухудшение после ее отмены являются признаком, подтверждающим диагноз бронхиальной астмы у ребенка моложе 5 лет [1]. При установленном диагнозе базисная терапия назначается в соответствии со степенью тяжести заболевания.

В соответствии с рекомендациями GINA ингаляционные глюкокортикостероиды — наиболее эффективные средства для детей с бронхиальной астмой в любом возрасте (уровень доказательности А). Их использование обеспечивает контроль над заболеванием, снижает риск обострений бронхиальной астмы (уровень доказательности А), назначение этих препаратов не следует откладывать, если к этому есть показания [28]. Основная причина летальных исходов при обострении бронхиальной астмы — отсутствие, недостаточность или позднее применение ингаляционных глюкокортикостероидов [1]. Результаты систематического обзора с метаанализом показали, что указанные препараты превосходят монтелукаст в предупреждении тяжелых обострений бронхиальной астмы (требующих назначения системных глюкокортикостероидов) и в улучшении показателей функции легких [29].

У пациентов до 5 лет с любым фенотипом бронхиальной астмы вирусная инфекция остается значимым триггером обострения заболевания. В зарубежных и отечественных руководствах подчеркивается, что при первых клинических проявлениях респираторной вирусной инфекции необходимо возобновление терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (если на данный момент ребенок их не получает) или увеличение дозы в 1,5–2 раза и кратности введения препаратов. В раннем возрасте используют ингаляции будесонида через небулайзер. Терапию ингаляционными глюкокортикостероидами следует начинать максимально рано, не дожидаясь появления свистящих хрипов и продолжить до достижения контроля заболевания [30].

Одним из наиболее изученных ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых для терапии бронхиальной астмы в педиатрии, является будесонид в форме микронизированной суспензии (Пульмикорт® суспензия). Микронизация кристаллов будесонида (т.е. дополнительное измельчение до размера 2–3 мкм) обеспечивает оптимальное распределение препарата в дыхательных путях [31].

Анализ историй болезни 10896 детей с бронхиальной астмой в возрасте до 8 лет (из них 6918 детей 4 лет и менее) показал, что применение будесонида через небулайзер (Пульмикорт® суспензии) в течение 12 мес после обострения заболевания значительно снижает риск повторных обострений астмы

по сравнению с использованием других схем терапии [32]. Включение небулизированного будесонида в терапию обострений бронхиальной астмы значительно улучшает функцию легких [33], а также способствует уменьшению сроков госпитализации при тяжелом обострении [34].

Будесонид характеризуется коротким периодом полувыведения, высоким системным клиренсом [35] и низкими показателями объема распределения [36], что обеспечивает благоприятный профиль безопасности. Способность будесонида конъюгировать с длинноцепочечными жирными кислотами и создавать депо препарата в клетках легочного эпителия увеличивает время пребывания препарата в дыхательных путях и обеспечивает продолжительное действие [37, 38], что позволяет назначать препарат Пульмикорт® суспензия 1 раз в сутки (в тех случаях, когда суточная доза не превышает 1 мг).

В ходе многочисленных исследований был подтвержден благоприятный профиль безопасности ингаляционного будесонида. В исследовании L. Agertoft убедительно показано, что длительное применение будесонида (средняя продолжительность терапии составляла 9,2 года) не влияет на конечные показатели роста детей, страдающих бронхиальной астмой [39]. При изучении эффективности и безопасности применения ингаляционного будесонида у детей в возрасте от 6 мес до 8 лет ($n=359$) в качестве базисной терапии бронхиальной астмы на протяжении 12 нед по сравнению с плацебо было отмечено, что частота

нежелательных явлений в основной группе детей была сопоставима с таковой в группе плацебо [40].

Отсутствие эффекта от бронхоспазмолитической и противовоспалительной терапии бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы служит основанием для дополнительного обследования ребенка с целью выявления альтернативных причин обструкции [1].

Заключение

Таким образом, в повседневной практической деятельности педиатр должен иметь в виду, что у каждого ребенка с эпизодами обструкции бронхов в раннем возрасте есть угроза формирования бронхиальной астмы, но не у всех детей с эпизодами обструкции бронхов в дальнейшем развивается бронхиальная астма.

Рецидивирующая обструкция бронхов при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста гетерогенна и возникает как у детей, формирующих или сформировавших бронхиальную астму, так и у детей, имеющих индивидуальные особенности реактивности. Необходимо диспансерное наблюдение за детьми с рецидивирующей обструкцией, поскольку только динамическое наблюдение в большинстве случаев позволяет отвергнуть или диагностировать бронхиальную астму у детей раннего возраста. Диагноз бронхиальной астмы может быть установлен в любом возрасте и ребенок должен получать базисную терапию в соответствии со степенью тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global Strategy for Asthma Management and prevention. Reviset 2014; 84–103: <http://www.ginasthma.org>
2. Savenije O.E., Kerkhof M., Koppelman G.H. et al. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 325–331.
3. Pescatore A.M., Dogaru C.M., Duembgen L. et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 111–118.
4. Brand P.L.P., Baraldi E., Bisgaard H. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–1110.
5. Bush A., Griggpro J., Saglani S. Managing wheeze in preschool children. *BMJ* 2014; 348: 1–7.
6. Cane R.S., Ranganathan S.C., McKenzie S.A. What do parents of wheezy children understand by «wheeze»? *Arch Dis Child* 2000; 82: 327–332.
7. Желенина Л.А., Акимова С.Л., Галустьян А.Н., Пшеничная К.И. Острая и хроническая обструктивная патология у детей. ЦМТ СПбГПМУ, 2015; 34. (Zhelenina L.A., Akimova S.L., Galustyan A.N., Pshenichnaya K.I. Acute and chronic obstructive pathology at children. St. Petersburg, 2015; 34. (in Russ))
8. Papadopoulos N.G., Kalobatsou A. Respiratory viruses in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 91–95.
9. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Children 5 Years and Younger), a Guide for Health Care Professionals, 2015; www.ginasthma.jrg
10. Savenije O.E., Granell R., Caudri D. et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 6: 1505–1512.
11. Schultz A., Devadason S.G., Savenije O.E. et al. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010; 99:56–60.
12. Kappelle L., Brand P.L. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5–10 years. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 947–954.
13. Бугримо Д. Ю., Анохина В.В., Муравицкая М.Н. Особенности течения острых респираторных вирусных заболеваний у детей с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Вестн новых мед технол* 2011; 18: 2: 225–226. (Bugrimo D.Yu., Anokhina V.V., Muravitskaya M.N. Features of a current of acute respiratory viral diseases at children with phenotypical symptoms of an undifferentiated dysplasia of connecting fabric. *Vestn novykh med tekhnol* 2011; 18: 2: 225–226. (in Russ))
14. Woodcock A., Lowe L.A., Murray C.S. et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 4: 433–439.
15. Hofhuis W., van der Wiel E.C., Tiddens H. et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child* 2003; 88: 246–249.

16. Browne G.J., Penna A.S., Phung X., Soo M. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997; 349: 301–305.
17. Bisgaard H., Hermansen M.N., Loland L. et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354: 1998–2005.
18. Murray C.S., Woodcock A., Langley S.J. et al. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368: 754–762.
19. Doull I.J. M., Lampe F.C., Smith S. et al. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1997; 315: 858–862.
20. Brand P.L., Caudri D., Eber E. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172–1177.
21. Kaditis A.G., Winnie G., Syrogiannopoulos G.A. Antiinflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 407–420.
22. Guilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985–1997.
23. de Blic J., Delacourt C., Le Bourgeois M. et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 14–20.
24. Belgrave D.C., Buchan I., Bishop C. et al. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1101–1109.
25. Herr M., Clsrisse B., Nikasinovic L. et al. Das allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort. *J Allergy Euro J Allergy Clin Immunol* 2011; 66: 2: 214–221.
26. Педиатрия. Национальное руководство в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 2: 24–34. (Pediatrics. A national management. Moscow: GEOTAR-media, 2009; 2: 24–34. (in Russ))
27. Иванова Н.А., Терентьева Ж.Н., Ченоусова Е.А. Возможности улучшения диагностики аллергического ринита у детей дошкольного возраста. *CONSILIUM MEDICUM Педиатрия* 2014; 1: 31–34. (Ivanova N.A., Terentyeva Zh.N., Chenousova E.A. Possibilities of improvement of diagnosis of allergic rhinitis at children of preschool age. *CONSILIUM MEDICUM PEDIATRIYA* 2014; 1: 31–34. (in Russ))
28. Ducharme F.M., Sharon S.D., Radhakrishnan D. et al. Diagnosis and management of asthma in preschools: A Canadian Thoracic Society position paper. *Can Respir J* 2015; 22: 3:135–144.
29. Castro-Rodriguez J.A., Rodrigo G.J. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010; 95: 5: 365–370.
30. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., пераб. и доп. Москва: Оригинал-макет, 2012; 122. (The national program «Bronchial asthma at children. Strategy of treatment and prophylaxis». 4th edition. Moscow: Original-maket, 2012; 122. (in Russ))
31. Архипов В.В., Прозорова В.К., Архипова Д. Е. и др. Сравнительная эффективность ингаляционных ГКС. Эффективная фармакотерапия 2013; 21: 32–39. (Arkhipov V.V., Prozorova V.K., Arkhipova D.E. et al. Comparative efficiency of inhalation GKS. *Эффективная фармакотерапия* of 2013; 21: 32–39. (in Russ))
32. Camargo C.A. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 10: 1054–1061.
33. Chen A.H., Zeng G.Q., Chen R.C. 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.
34. Matthews E.E. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma *Acta Paediatr* 1999; 88: 8: 841–843.
35. Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma *Eur Respir J* 2006; 28: 5: 1042–1050.
36. Kelly H.W. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 4: 326–334.
37. Miller-Larsson A. Prolonged Airway Activity and Improved Selectivity of Budesonide Possibly Due to Esterification. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 4: Pt 1: 1455–1461.
38. Инструкция по медицинскому применению препарата Пульмикорт суспензия для ингаляций дозированная, 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл ПН 13826/01 от 20.10.2011 с учетом изменений 1,2 от 02.03.2015; www.medi.ru/doc/0919.htm. (The instruction for medical application of Pulmikort suspension for inhalations 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml 13826/01 of 20.10.2011 taking into account changes 1,2 of 02.03.2015; www.medi.ru/doc/0919.htm. (in Russ))
39. Agertoft L. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 15: 1064–1069.
40. Kemp J.P. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 3: 231–239.

Поступила 21.08.2016

Received on 2016.08.21