

Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, А.Ю. Томилова, Н.И. Вознесенская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Бронхиальная астма у детей раннего возраста и дошкольников: особенности базисной терапии

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 08.04.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

В связи с распространенностью аллергических болезней проблема атопии остается актуальной. Генетические факторы играют важнейшую роль в увеличении заболеваемости, однако нельзя забывать о неблагоприятном воздействии факторов окружающей среды. Наследственные модификации активности генов без изменений в последовательности ДНК (например, модификации гистонов, метилирование ДНК и изменения в архитектуре хроматина) объясняет эпигенетика. Исследования биомеханики дыхательных путей и причин ремоделирования при астме остаются одними из востребованных в настоящее время. Особая категория пациентов с астмой — дети раннего возраста — требуют повышенного внимания вследствие особенностей как анатомического, фенотипического, так и эмоционального характера. Подбор базисной терапии таким больным должен быть направлен на достижение максимальной эффективной депозиции лекарственного средства.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ремоделирование дыхательных путей, дошкольники, базисная терапия.

Проблема аллергии занимает ведущее место среди наиболее распространенных заболеваний. Ежегодно во всем мире регистрируется рост аллергопатологии, достигая 40% больных аллергией в популяции: каждый третий житель планеты страдает аллергическим ринитом и каждый десятый — бронхиальной астмой (БА) [1]. За последние 30 лет распространенность БА повсеместно удваивалась (каждые 10 лет). Значительный рост заболеваемости аллергией отмечается в детской популяции. Несомненно, что генетические факторы играют важнейшую роль в распространенности этой патологии: это подтверждено как в исследованиях с участием сиблингов, так и семейных наблюдениях. Однако, несмотря на интенсивные исследования с использованием различных подходов, полученные результаты гетерогенны, и выявлены лишь небольшие участки репликации,

ответственные за атопию. Основополагающая роль окружающей среды в развитии астмы подчеркивается тем, что резкий рост распространенности произошел за короткий период — с 1960-х гг., то есть не может быть обусловлен лишь генетическими факторами [2]. Одним из важных механизмов, определяющих влияние окружающей среды на экспрессию генов и, в конечном счете, развитие болезни, является эпигенетика. Эпигенетика подразумевает наследственные модификации активности генов без изменений в последовательности ДНК (например, модификации гистонов, метилирование ДНК и изменения в архитектуре хроматина) [3]. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к эпигенетике, поскольку именно она может определить роль до- и послеродовых факторов окружающей среды в возникновении астмы, наследственности (наличие

E.A. Vishneva, R.M. Torshhoeva, A.A. Alexeeva, Ju.G. Levina, K.E. Efendieva, A.Ju. Tomilova, N.I. Voznesenskaya

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Bronchial asthma in infants and preschool children: Specifics of basic therapy

Due to the prevalence of allergic disease remains an urgent problem of atopy. Genetic factors play an important role in increasing the incidence, but we can not forget about the Environmental risk factors. The epigenetics explains the hereditary modifications of gene activity without changes in DNA sequence (for example, histone modifications, DNA methylation and chromatin's architectonic changes). Study of biomechanics and airway remodeling in asthma causes remain one of the most actual at present. A special category of patients with asthma — young children — requires special attention due to the anatomical, phenotypic, and emotional specifics. Selection of the basic treatment for such patients should be aimed for maximizing the effective deposition of the drug.

Key words: asthma, airway remodeling, preschool children, basic therapy.

астмы у матери дает больший риск возникновения астмы у ребенка, чем у отца) и т. д. Показано, что диета, пассивное воздействие окружающей среды (табачный дым и загрязнение воздуха) вызывают метилирование генов [3].

Бронхиальная астма — хроническое аллергическое воспалительное заболевание дыхательных путей, реализующееся с участием разнообразных клеточных элементов, развитием бронхиальной гиперреактивности с повторными эпизодами свистящих хрипов, одышкой и кашлем, особенно по ночам или ранним утром. Такие эпизоды обусловлены диффузной, вариабельной бронхиальной обструкцией, обратимой спонтанно или под действием лечения, и сопровождаемой структурными изменениями дыхательных путей — ремоделированием [1, 4, 5].

Несмотря на то, что главной причиной ремоделирования дыхательных путей считают Th2-опосредованное воспаление и эозинофилию, существует гипотеза о механотрансдукции эпителия дыхательных путей [6]. Компрессия эпителиальных клеток дыхательных путей сопровождается активацией рецепторов эпидермального фактора роста и, в дальнейшем, выбросом цитокинов (в том числе трансформирующего фактора роста бета, хитиназоподобного протеина YKL-40), что ведет к метаплазии бокаловидных клеток и синтезу фибробластного матрикса — ключевым патологическим аспектам ремоделирования дыхательных путей [7–10].

Возможно, дальнейшие исследования помогут разработать новую стратегию терапии, специально направленную на предупреждение бронхоспазма и реконструкцию дыхательных путей, сохранив дыхательные функции у пациентов с хронической персистирующей астмой.

Глобальная стратегия по профилактике и лечению астмы (GINA) основана на базе доказательной медицины и ежегодно пополняется новыми рекомендациями [11]. Экспертами GINA определена основная цель терапии бронхиальной астмы — достижение контроля над всеми симптомами болезни. Полный контроль над астмой, благодаря своевременной диагностике болезни, правильно выбранной ступени терапии в соответствии с тяжестью патологии, позволяет не только предотвратить инвалидизацию и сохранить социальную активность больного, но и повысить качество жизни пациента.

Особенности клинических проявлений (вариабельность астмы) зачастую обуславливают затруднения диагностики БА у детей раннего возраста и дошкольников. Международная рабочая группа при поддержке Европейского респираторного общества (European Respiratory Society — ERS) и Американского торакального общества (American Thoracic Society — ATS) опубликовала ряд работ, суммирующих современную информацию о методах исследования функции легких у младенцев и предлагающих стандарты требований к оборудованию и наиболее используемым методам исследования детей раннего возраста [1, 12–14].

Основная задача — адаптация оборудования, методов и условий обследования, предназначенных для старших возрастных групп и взрослых, к требованиям младшей возрастной группы (немаловажным фактором в успешном проведении обследования являются игровая атмосфера, терпение и опыт персонала). Многие методы исследования функций внешнего дыхания стали доступны более чем для 50% детей старше 3 лет и большинства детей старше 4 лет [1]. К методикам, недавно адаптированным для применения у детей дошкольного возраста, относят: спирометрию, технику форсированных осцилляций, технику прерывания воздушного потока (interrupter technique), плетизмографию для оценки сопротивления дыхательных путей, определение функциональной остаточной емкости

легких и эффективности газообмена методом разведения инертного газа или вымывания азота [15].

Зачастую отсутствие соответствующего оборудования в большинстве педиатрических клиник вынуждает руководствоваться при установлении диагноза данной категории пациентов лишь данными анамнеза, клинического осмотра и минимальным набором результатов лабораторных анализов. У детей грудного возраста, имевших 3 и более эпизодов свистящих хрипов, связанных с действием триггеров, при наличии атопического дерматита и/или аллергического ринита, эозинофилии в крови следует подозревать БА, проводить обследование и дифференциальную диагностику.

В настоящее время выделяют 4 различных паттерна свистящих хрипов у детей [1]. Однако необходимо отметить, что паттерны 1 и 2-го типов, приведенные ниже, могут быть оценены только ретроспективно и не должны использоваться как диагностические критерии во время лечения ребенка.

1. Транзиторное свистящее дыхание: периодически в течение первых 2–3 лет жизни, с исчезновением свистящих хрипов после 3 лет.
2. Свистящее дыхание неатопической этиологии: главным образом, вызванное вирусной инфекцией и имеющее тенденцию к ослаблению в старшем детском возрасте.
3. Персистирующая астма: при возникновении свистящего дыхания у детей:
 - с клиническими проявлениями атопии (атопический дерматит, аллергический ринит и конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилия и/или повышение уровня сывороточного IgE;
 - специфической IgE-опосредованной сенсибилизацией к продуктам питания в младенчестве и раннем детстве, и впоследствии — наиболее распространенным ингаляционным аллергенам;
 - повышением чувствительности к ингаляционным аллергенам до 3-летнего возраста, особенно с сенсибилизацией и высокими уровнями воздействия специфических круглогодичных аллергенов в доме;
 - отягощенным семейным анамнезом по астме.
4. Тяжелое интермиттирующее свистящее дыхание: нечастые обострения свистящего дыхания, а также:
 - минимальная симптоматика вне эпизодов ОРИ;
 - наличие атопических проявлений, включая экзему, аллергическую сенсибилизацию и эозинофилию.

У детей в возрасте младше 2 лет необходимо уточнить наличие таких симптомов, как шумное дыхание или рвота, связанная с кашлем; ретракция; трудности при кормлении; изменение частоты дыхательных движений.

Повторные свистящие хрипы в анамнезе требуют проведения дифференциального диагноза с аспирацией инородного тела, муковисцидозом, бронхолегочной дисплазией, пороками развития дыхательных путей, синдромом первичной цилиарной дискинезии, врожденными пороками сердца, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, туберкулезом, иммунодефицитными состояниями [1].

Несомненно, что достижение контроля над астмой возможно только при использовании комплекса терапевтических мероприятий: элиминации причинно-значимых аллергенов, адекватной фармакотерапии, аллерген-специфической иммунотерапии и обучения родителей. Назначение медикаментозного лечения должно осуществляться специалистом с учетом степени тяжести и уровня контроля над болезнью. В соответствии с GINA 2009, выделяют 3 уровня контроля БА — контролируемый, частично контролируемый, неконтролируемый и определяют характер лечебных мероприятий. Объем терапии

у детей старше 5 лет и взрослых подбирается в соответствии со стратегией ступенчатой терапии (GINA 2009: 5 ступеней, step up и step down). Однако, на сегодняшний день, данные литературы о терапии БА у детей в возрасте 5 лет и младше не позволяют дать такие же подробные рекомендации по лечению. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются препаратами с наиболее подтвержденными эффектами в этой возрастной группе; низкие дозы ИГКС рекомендованы на ступени 2 как средства начальной поддерживающей терапии.

Препараты, применяемые для лечения астмы у детей, можно разделить на две группы: средства базисной (противовоспалительной) и симптоматической терапии [1, 11]. Противовоспалительным эффектом обладают ГКС, антилейкотриеновые препараты, кромоны (в настоящее время не рекомендуются к назначению в связи с крайне низкой эффективностью), анти-IgE препараты. Наибольшая клиническая и патогенетическая эффективность продемонстрирована при использовании ИГКС. Все средства базисной противовоспалительной терапии назначаются на регулярной основе (принимаются ежедневно и длительно), что позволяет за оптимальный промежуток времени достичь контроля болезни и поддерживать его в дальнейшем.

Ингаляционный способ введения препаратов при БА предпочтителен в таких категориях, как соотношение стоимость/эффективность и удобство применения пациентами любого возраста. Дозированный аэрозольный ингалятор у детей младше 5 лет необходимо использовать со спейсером (аэрокамбером). Спейсер для пациентов младше 3 лет должен быть снабжен маской, у детей старше 3 лет возможно использование мундштука. У детей в возрасте младше 2 лет оптимальным средством доставки лекарственных средств является небулайзер компрессорного типа.

Эффективность небулайзерной терапии в значительной степени зависит от характеристик прибора и определяется размерами частиц аэрозоля, производимостью ингалятора (количеством частиц, образующихся в единицу времени), плотностью аэрозоля. Такие факторы, как жизненная емкость легких и потери препарата во время ингаляции, оказывают немаловажное значение при использовании лекарственного средства с помощью небулайзера. Для ингаляции ГКС используют компрессорные небулайзеры. Действие такого прибора основано на эффекте Бернулли. Воздух, или кислород (рабочий газ), входит в камеру небулайзера через узкое отверстие. На выходе из этого отверстия давление падает, скорость газа значительно увеличивается, что приводит к проникновению в эту область пониженного давления жидкости из резервуара камеры. При встрече жидкости с воздушным потоком под воздействием газовой струи она разбивается на мелкие частицы, размеры которых варьируют от 15 до 500 микрон («первичный» аэрозоль). Затем эти частицы сталкиваются с «заслонкой» (пластинка, шарик и т.д.), в результате чего образуется «вторичный» аэрозоль — ультрамелкие частицы размерами 0,5–10 мкм (~0,5% первичного аэрозоля), который далее ингалируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (99,5%) осаждается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля [16].

Эффективность небулайзера зависит также от устройства клапанов. Технология виртуальных клапанов, используемая в некоторых современных небулайзерах, когда силиконовые клапаны заменены специальными прорезями в загубнике и крышке резервуара, позволяет достичь высокой эффективности ингаляции и исключает вероятность деформации и потери клапанов при обработке.

В небулайзерах на основе технологии вибрирующего сита (Vibrating MESH Technology — VMT) используется вибрирующая (активно или пассивно) мембрана с множественными микроскопическими отверстиями, проходя сквозь которые, жидкая лекарственная субстанция трансформируется в аэрозоль. В данных устройствах частицы первичного аэрозоля соответствуют размерам респираторных частиц (чуть больше диаметра отверстий), поэтому не требуется использование заслонки и длительной рециркуляции первичного аэрозоля.

Мембранные небулайзеры используют небольшой объем наполнения, обеспечивают высокую легочную депозицию лекарственных препаратов. Время ингаляции при использовании небулайзеров такого типа значительно короче, чем традиционных компрессорных приборов, что важно при лечении детей раннего возраста. Потенциальным недостатком такого небулайзера является высокий риск засорения миниатюрных отверстий частицами аэрозоля при несоблюдении правил эксплуатации.

Будесонида дипропионат (БД) — наиболее используемый препарат в небулайзерной терапии среди ИГКС, применяется в клинической практике более 35 лет, продемонстрировал значительную клиническую эффективность и хорошую переносимость у взрослых и детей с астмой. Систематический обзор, основанный на результатах 13 многоцентровых рандомизированных исследований с двойным слепым контролем, с участием 1250 пациентов подтверждает эффективность небулизированного будесонида. В 3 исследованиях было показано, что эффективность небулизированного БД выше, чем его применение в дозированном аэрозольном ингаляторе со спейсером. Результаты контролируемого исследования с участием 497 взрослых пациентов и детей свидетельствуют о сходном эффекте небулизированного БД и такой же формой флутиказона пропионата. Во всех исследованиях нежелательные явления встречались редко и в значительной степени были обусловлены характером респираторного процесса, а не применяемым препаратом. Результаты мета-анализа показали, что БД незначительно влияет на рост пациентов, концентрацию кортизола в моче и развитие остеопороза [17].

Безопасность длительной терапии суспензией будесонида подтверждена в многоцентровом 52-недельном открытом исследовании, проведенном у детей в возрасте младше 8 лет с легкой, средней и тяжелой бронхиальной астмой. Из 198 пациентов, включенных в исследование, 152 (76,8%), 68 (34,3%) и 31 (15,7%) больной получали суспензию будесонида на протяжении 1, 2 и 3 лет, соответственно (средняя суточная доза составила $0,62 \pm 0,32$ мг). Проведенное исследование подтвердило хорошую переносимость и высокий профиль безопасности при долгосрочном использовании суспензии будесонида у детей [18].

Какие же факторы влияют на эффективность ИГКС у детей раннего возраста? Младенцы (0–1 лет) и дети младшего возраста (1–3 лет) представляют собой уникальный контингент [19]. Анатомические, физиологические и эмоциональные особенности, отличия в поведении и приверженности к терапии, свойственные этой возрастной группе, зачастую обуславливают значительные трудности для обеспечения адекватной доставки лекарственного средства ингаляционной терапией. Дозированные аэрозольные препараты разрабатываются специально для взрослых и детей более старшего возраста, поэтому использование маски у детей раннего возраста часто вызывает отрицательные эмоции при проведении ингаляции. Результаты исследований, полученные у более старших детей и во взрослой популяции, не должны

ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Эффективнее, чем системные ГКС^{1-6, 11}
- Уникальный профиль безопасности⁷
- иГКС для детей от 6 мес.⁸⁻¹⁰
- иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин⁸⁻¹⁰



PUL 198-12-10

1. Rodrigo G. Chest 1999; 121:1977-1987 2. Rowe BH. Cochrane Systematic Reviews 2001, DOI: 10.1002/14651858 3. Ellul-Micallef R. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 419-422.
4. Higenbottam et al. Biodrugs. 14(4):247-254, October 2000. 5. Matthews EE. et al. Acta Paediatrica 1999;88(8):841-3. 6. Gunen H, et al. European Respiratory Journal 2007;
29(4):660-7. 7. Wilson AM. Chest 1998; 114: 1022-7 8. www.FDA.gov 9. Видаль 2008 10. Silverman H, et al. AAAI 2005;95(6): 566-70. 11. Rodrigo GJ Chest 2006; 130: 1301-1311.

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз»: 125284, Москва, Беговая ул., д.3, стр.1
Тел.: +7 495 799 5699, факс: +7 495 799 56 98
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека 

ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ

экстраполироваться на контингент пациентов с астмой в возрасте до 4 лет. Меньший диаметр верхних и нижних дыхательных путей у детей раннего возраста увеличивает скорость воздушного потока при вдохе, что влечет за собой большую, по сравнению со взрослыми, депозицию лекарственного вещества на уровне верхних дыхательных путей и в центральных бронхах. Это особенно актуально для детей младше 18 мес, которые дышат через маску носом. Комплекс этих особенностей и факторов, свойственных только самым маленьким пациентам с астмой, обуславливает тот факт, что дозированные аэрозольные ингаляционные препараты не столь эффективны у данной группы больных по сравнению со взрослыми и более старшими детьми. В исследовании с использованием аэрозоля будесонида, содержащего радиоактивные метки, было показано, что использование ингалятора с вибрирующей мембраной (MMD 2,6 мкм) повышает депозицию будесонида в легких у детей младшего возраста (1–3 года), но концентрация препарата в значительной степени зависит от состояния ребенка: при спокойном дыхании — 48,6%, если ребенок беспокоится и кричит — 20% введенной дозы [20].

В настоящее время для детей раннего возраста и дошкольников можно рекомендовать в качестве базисной противовоспалительной терапии небулированный будесонид пропионат — единственный ИГКС, который можно применять однократно в сутки. Результаты мета-анализа данных 10 контролируемых рандомизированных исследований эффективности двукратного и однократного введения будесонида у 1922 детей и взрослых с астмой нетяжелого течения в дозе 200–800 мкг/день свидетельствуют о сходной эффективности обоих режимов терапии. Однократное введение препарата более предпочтительно в отношении приверженности терапии [21].

Полученные данные контролируемого исследования у дошкольников со среднетяжелым течением БА в периоды приступа доказали высокую эффективность применения будесонида в высоких дозах по схеме: 0,5 мг дважды в день в течение 7 дней, затем — по 0,25 мг дважды в день в течение 15 дней в комбинации с сальбутамолом — по 200 мкг 4 раза в день в течение первых 3 дней терапии [22].

Рост распространенности аллергических болезней обуславливает актуальность новейших исследований, направленных на определение оптимальных режимов терапии и средств доставки уже известных препаратов, поиск новых лекарств, определение влияния внешних и внутренних факторов на возникновение и развитие атопии, а также особенностей патогенеза аллергического воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Особенная категория пациентов с астмой — дети раннего возраста и дошкольники. Особенности фенотипа болезни, трудности проведения инструментального обследования порой могут затруднить диагностический поиск и своевременное назначение адекватной терапии. Необходимо помнить, что особенности строения и биомеханики мелких бронхов, а также низкое сопротивление мелких дыхательных путей не всегда позволяют выявить воспаление в дистальных отделах периферических дыхательных путей. Доказано, что воспалительные изменения мелких бронхов сопровождают БА даже легкой степени тяжести. Ремоделирование мелких дыхательных путей — характерная особенность ночных симптомов при астме [23]. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для обоснования рекомендаций ингаляционной терапии астмы у детей раннего возраста с использованием оптимальных средств доставки и определения необходимого размера частиц аэрозоля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергия у детей: от теории — к практике: [монография] / под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2010–2011. — 668 с.
2. Simpson A., Tan V. Y., Winn J. et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2010; 181 (11): 1200–1206.
3. Koppelman G. H., Meyers D. A., Howard T. D. Identification of PCDH1 as a novel susceptibility gene for bronchial hyperresponsiveness // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2009; 180 (10): 929–935.
4. Martinez F. D. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2009; 6: 272–277.
5. Saglani S., Payne D. N., Zhu J. et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2007; 176: 858–864.
6. Kojic N., Chung E., Kho A. T. et al. An EGFR autocrine loop encodes a slow-reacting but dominant mode of mechanotransduction in a polarized epithelium // *FASEB J.* — 2010; 24: 1604–1615.
7. Park J. A., Drazen J. M., Tschumperlin D. J. The chitinase-like protein YKL-40 is secreted by airway epithelial cells at base line and in response to compressive mechanical stress // *J. Biol. Chem.* — 2010; 285: 29817–29825.
8. Chupp G. L., Lee C. G., Jarjour N. et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2007; 357: 2016–2027.
9. Ober C., Tan Z., Sun Y. et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function // *N. Engl. J. Med.* — 2008; 358: 1682–1691.
10. Lee C. G., Elias J. A. Role of breast regression protein-39/YKL-40 in asthma and allergic responses // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2010; 2: 20–27.
11. GINA 2006. URL: <http://www.ginasthma.org>
12. Stocks J., Godfrey S., Beardsmore C. et al. On behalf of the European Respiratory Society/American Thoracic Society Task

- Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance // *Eur. Respir. J.* — 2001; 17: 302–312.
13. Bisgaard H., Nielsen K. G. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children // *Chest.* — 2005; 128: 355–362.
14. Gustafsson P. M. Inert gas washout in preschool children // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2005; 6: 239–245.
15. Lum S., Stocks J., Castile R. et al. ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2005; 172: 1463–1471.
16. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers // *Eur. Respir. J.* — 2001; 18: 228–242.
17. Nicolini G., Cremonesi G., Melani A. S. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclometasone dipropionate // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2010; 23 (3): 145–55.
18. Leflein J. G., Baker J. W., Eigen H. et al. Safety features of budesonide inhalation suspension in the long-term treatment of asthma in young children // *Adv. Ther.* — 2005; 22 (3): 198–207.
19. Israel Amirav, Michael T., Newhouse M. D. et al. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2010; 125 (6): 1206–1211.
20. Schuepp K. G., Devadason S. G., Roller C. et al. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma // *Respir. Med.* — 2009; 103 (11): 1738–1745.
21. Masoli M., Weatherall M., Holt S., Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis // *Respirology.* — 2004; 9 (4): 528–534.
22. Decimo F., Maiello N., Giudice M. et al. High-dose inhaled flunisolide versus budesonide in the treatment of acute asthma exacerbations in preschool-age children // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2009; 22 (2): 363–370.
23. Hamid Q., Tulic M. K. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma // *Ann. Thorac. Med.* — 2007; 2 (1): 28–33.