

Клиническая эффективность ингаляционной небулайзерной терапии салбутамолом в сочетании с будесонидом у новорожденных с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, протекающей с бронхообструктивным синдромом

Е.Д. Балашова, Г.М. Дементьева, М.В. Кушнарева, Л.К. Кузнецова,
С.А. Витушко, А.Н. Аксенов

Clinical efficiency of nebulizer therapy with salbutamol in combination with budesonide in the newborn with ventilator-associated pneumonia in the presence of bronchial obstructive syndrome

E.D. Balashova, G.M. Dementyeva, M.V. Kushnareva, L.K. Kuznetsova,
S.A. Vitushko, A.N. Aksenov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий; Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Исследование клинической эффективности последовательных небулайзерных ингаляций селективного β_2 -адреномиметика салбутамола и ингаляционного глюкокортикоида будесонида при бронхообструктивном синдроме у новорожденных с ИВЛ-ассоциированной пневмонией в сравнении с ингаляциями эуфиллина — гидрокортизона и без ингаляционной терапии показало, что у большинства новорожденных во время и после курса ингаляций отмечалось уменьшение выраженности одышки, западения уступчивых мест грудной клетки, улучшалась аускультативная картина в легких, купировался бронхообструктивный синдром, улучшались показатели газового гомеостаза. У детей, получавших ингаляции салбутамола и будесонида, длительность течения трахеобронхита и пневмонии были достоверно меньше, чем у детей без небулайзерной терапии. Лечение салбутамолом и будесонидом по сравнению с ингаляциями эуфиллина и гидрокортизона привело к некоторому уменьшению длительности одышки, трахеобронхита и пневмонии в целом при достоверном снижении частоты встречаемости побочных эффектов.

Ключевые слова: новорожденные, искусственная вентиляция легких, пневмония, бронхообструктивный синдром, салбутамола, будесонид.

The clinical efficiency of successive nebulizer inhalations of the selective β_2 -adrenomimetic salbutamol and the inhaled glucocorticoid budesonide for the bronchoobstructive syndrome was studied in neonatal infants with ventilator-associated pneumonia as compared to those who were treated with euphylline and hydrocortisone inhalations and those who received no inhalation therapy. During and after a course of inhalations, most neonates were shown to have diminished dyspnea, decreased retraction of compliant thoracic parts, improved pulmonary auscultative pattern, arrested bronchoobstructive syndrome, and better gas homeostatic parameters. In the infants having salbutamol and budesonide inhalations, the duration of tracheobronchitis and pneumonia was significantly less than that in those who received no nebulizer therapy. Treatment with salbutamol and budesonide versus euphylline and hydrocortisone inhalations caused a slight reduction in the duration of dyspnea, tracheobronchitis, and pneumonia as a whole, with a significant decrease in the incidence of adverse reactions.

Key words: neonates, artificial ventilation, pneumonia, bronchoobstructive syndrome, salbutamol, budesonide.

В последние годы в литературе обращается большое внимание на пневмонии у новорожденных, развивающиеся на фоне искусственной вентиляции легких — ИВЛ-ассоциированные пневмонии, которые нередко (в 37% случаев) протекают с бронхообструктивным синдромом [1, 2]. Бронхообструктивный синдром у новорожденных может быть также одним из проявлений бронхолегочной дисплазии.

Лечение бронхообструктивного синдрома у новорожденных представляет большие трудности. Полагают, что в его развитии важную роль играют следующие факторы: сужение просвета бронхов в результате воспалительного отека слизистой, увеличение продукции слизи и снижение ее элиминации, гипертрофия и спазм гладких мышц, повышенная гиперреактивность бронхов при формировании бронхолегочной дисплазии [3]. Исходя из патогенеза точкой приложения терапии бронхообструктивного синдрома, возникающего на фоне ИВЛ-ассоциированной пневмонии у новорожденных, являются непосредственно дыхательные пути.

© Коллектив авторов, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 1:31–36

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Учитывая отсутствие у новорожденных глубокого координированного дыхания, предлагается в настоящее время внедрение в неонатальную практику небулайзерного метода, позволяющего доставлять необходимые дозы лекарственных веществ в глубокие отделы бронхолегочной системы [4–6].

В настоящее время при терапии бронхообструктивного синдрома у новорожденных с бронхолитической и противовоспалительной целью ингаляционно используются такие препараты, как эуфиллин (который также вводится внутривенно) и гидрокортизон. Однако нередко у новорожденных отмечаются побочные эффекты при применении этих препаратов. При лечении эуфиллином наиболее часто встречаются изменения со стороны сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, метаболические нарушения, а при назначении гидрокортизона — выраженный системный эффект [4, 7].

В последние годы для лечения бронхообструктивного синдрома у новорожденных по аналогии с детьми раннего возраста стали применять селективные агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, тербуталин и др.) и ингаляционный глюкокортикоид — будесонид, который оказывает местное противовоспалительное действие [5, 8–15]. Для него характерно замедленное высвобождение из тканей дыхательных путей, с чем связана возможность назначения препарата один раз в сутки. При применении будесонида отсутствует выраженный системный эффект, и это отличает его от системных кортикостероидов (гидрокортизона, преднизолона). В современной литературе встречается мало работ по использованию будесонида у новорожденных. Ряд авторов отмечают положительный эффект ингаляционного применения препарата, а именно: снижение параметров вентиляции, кислородной зависимости при отсутствии значимых побочных эффектов [13–15].

По данным литературы, наиболее выраженное положительное лечебное действие при бронхообструктивном синдроме у детей раннего и старшего возраста отмечается при сочетанном применении сальбутамола и будесонида [5, 16].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности последовательных небулайзерных ингаляций селективного β_2 -адреномиметика сальбутамола и ингаляционного глюкокортикоида будесонида при бронхообструктивном синдроме у новорожденных с ИВЛ-ассоциированной пневмонией в сравнении с ингаляциями эуфиллина и гидрокортизона и без ингаляционной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находился 71 новорожденный ребенок с пневмонией, возникшей на фоне искус-

ственной вентиляции легких: 50 недоношенных (масса тела при рождении $2011,22 \pm 77,2$ г, срок гестации $32,89 \pm 0,33$ нед) и 21 доношенный ребенок (масса тела при рождении $3436,13 \pm 119,6$ г, гестационный возраст $39,68 \pm 0,22$ нед).

Большинство детей (42) родились у матерей с отягощенным соматическим анамнезом, включавшим наличие сердечно-сосудистой (у 12), эндокринной (у 11), хронической инфекционной патологии (у 19). Акушерско-гинекологический анамнез у матерей был отягощен наличием воспалительных заболеваний репродуктивных органов (у 56), предшествующих медицинских аборт и выкидышей (у 32). Только у 5 женщин отсутствовали предшествующие хронические соматические и гинекологические заболевания. У большинства женщин (у 52) беременность протекала неблагоприятно: с угрозой прерывания (у 33), повторными острыми респираторными заболеваниями (у 12), гестозом (у 23). В большинстве случаев (у 47 матерей) роды протекали с осложнениями в виде: нарушения продолжительности родов (у 14), преждевременной отслойки плаценты и кровотечения в родах (у 5), родового излития околоплодных вод (у 13), патологии плаценты и пуповины (у 11), длительного безводного промежутка (у 9), хориоамнионита (у 6).

Большинство новорожденных родились в состоянии асфиксии, причем 34 (8 доношенных и 26 недоношенных) из них в тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар 0–3 балла. Все дети с рождения находились на искусственной вентиляции легких: 19 доношенных новорожденных по поводу тяжелого синдрома аспирации околоплодных вод (из них 12 детей в связи с мекониевой аспирацией), 47 недоношенных — по поводу респираторного дистресс-синдрома, 5 детей (2 доношенных и 3 недоношенных) — в связи с геморрагически-гипоксическим поражением центральной нервной системы (внутрижелудочковым кровоизлиянием 1–2-й степени).

На 4–5-й день от начала искусственной вентиляции легких была диагностирована двусторонняя очаговая распространенная пневмония, которая сопровождалась трахеобронхитом и бронхообструктивным синдромом. Причем у 5 новорожденных бронхообструктивный синдром появился в периоде проведения искусственной вентиляции легких, а у 51 ребенка — после снятия с искусственной вентиляции, из них у 13 доношенных — на 7–8-й день болезни и у 36 недоношенных — на 12–13-й день болезни на фоне текущей пневмонии и трахеобронхита. Бронхообструктивный синдром характеризовался наличием в легких сухих, свистящих хрипов, одышки, затрудненного выдоха, западанием уступчивых мест грудной клетки.

Все дети обследовались в остром периоде пневмонии и были разделены на три группы. Первую



**Неинвазивный
мониторинг:**
 $t_{cp}O_2$, $t_{cp}CO_2$,
 SpO_2 , пульс

Представительство компании "Радиометр Медикал АпС" (Дания):
119048 Москва, ул. Усачева 33/1,
тел.(495)937-2118, тел./факс (495) 937-2117
E-mail: radiom@co.ru; www.radiometer.com

группу составили новорожденные (41), получавшие курс последовательных ингаляций салбутамолом (вентолин небулы) и будесонидом (пульмикорт) в дозе 0,15 мг/кг на ингаляцию и 0,25—0,30 мг в сутки соответственно. Во 2-ю группу вошли новорожденные (10), которым проводили последовательные ингаляции эуфиллина в дозе 5 мг/кг и гидрокортизона (5—7,5 мг) 1 раз в сутки. В 3-ю группу были включены новорожденные (20), наблюдавшиеся нами в прежние годы, когда небулайзерные ингаляции еще не использовались в отделении.

Группы детей были репрезентативны ($p>0,05$) по гестационному возрасту, массе тела при рождении, тяжести заболевания, частоте бронхообструктивного синдрома. Помимо вышеизложенной терапии дети получали комплексное лечение, включающее кислородотерапию (кислородная палатка), инфузионную, антибактериальную, иммунозаместительную, симптоматическую терапию.

Методика проведения небулайзерных ингаляций

Ингаляции осуществлялись на аппарате Pary Junior Boy (Германия) под мониторным контролем частоты сердечных сокращений, насыщения крови кислородом, парциального напряжения кислорода

и углекислого газа, регистрируемых чрескожным методом на аппарате TCM40 Radiometer (Копенгаген, Дания). Также контролировались изменения клинического состояния ребенка: симптомы дыхательной недостаточности, физикальные изменения со стороны легких до и после ингаляции, динамика рентгенологической картины легких и показателей кислотно-основного состояния до и после курсового лечения.

Ингаляции проводились через 1—1,5 ч после кормления ребенка 1 раз в день. За 10—15 мин до ингаляции новорожденным санировали верхние дыхательные пути, удаляя содержимое вакуум-аппаратом. Непосредственно перед ингаляцией лекарственного препарата кислородная маска прикладывалась плотно к лицу ребенка и осуществлялась ингаляция 30% кислорода (при плотно прилегающей маске ребенок получал дотацию 60% кислорода) в течение 1—2 мин для привыкания к маске.

Первоначально в небулайзер заливался физиологический раствор в объеме 1,5 мл, а затем добавлялась необходимая доза салбутамола или эуфиллина. После полного прекращения распыления раствора в небулайзер заливался физиологический раствор (1 мл) и будесонид или гидрокортизон в соответствующей дозе. Сеанс ингаляций сал-

Таблица 1. Изменение средних показателей функции дыхания ($M \pm m$) во время сеанса ингаляции сальбутамола — будесонида (1-я группа) и эуфиллина — гидрокортизона (2-я группа)

Показатель	1-я группа (n=41)			2-я группа (n=10)		
	до ингаляции	во время ингаляции		до ингаляции	во время ингаляции	
		сальбутамола	будесонида		эуфиллина	гидрокортизона
Частота дыхания в минуту	64,95±1,93	51,77±1,51*	51,83±1,49*	59,70±2,67	60,35±2,99	59,70±2,67
S _a O ₂ , %	92,81±2,22	97,78±0,20**	97,88±0,16**	96,50±1,02	98,57±0,37	98,97±0,26*
pO ₂ , мм рт.ст.	52,0±2,43 (n=6)	—	90,83±4,5** (n=6)	50,8±3,82	—	72,0±5,86**
pCO ₂ , мм рт.ст.	44,50±3,28 (n=6)	—	45,0±3,24 (n=6)	56,7±4,5	—	51,8±2,95
Частота сердечных сокращений в минуту	144,43±2,89	141,04±2,01	140,44±1,99	145,38±3,62	137,06±3,44	136,98±3,61

Примечание. Здесь и в табл. 2: S_aO₂ — насыщение крови кислородом; pO₂ — парциальное напряжение кислорода; pCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа. * — высокая достоверность различий ($p < 0,01$). ** — достоверное изменение признака ($p < 0,05$).

бутамола (или эуфиллина) составлял в среднем 7—8 мин, с последующей ингаляцией будесонида (или гидрокортизона) длительностью 9—10 мин до полного прекращения распыления лекарств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение средних показателей функции дыхания во время ингаляций сальбутамола — будесонида (1-я группа) и эуфиллина — гидрокортизона (2-я группа), представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, во время сеанса ингаляций у детей 1-й группы отмечалось достоверное уменьшение тахипноэ ($p < 0,01$), увеличение насыщения крови кислородом ($p < 0,05$). Частота сердечных сокращений в конце ингаляции достоверно не изменялась. Отмечалось повышение парциального напряжения кислорода ($p < 0,05$), парциальное напряжение углекислого газа в крови существенно не менялось. У большинства новорожденных наблюдалось улучшение проводимости дыхательных шумов в легких (у 31 из 33; $p < 0,05$), уменьшение количества хрипов (у 37 из 41; $p < 0,05$), западения уступчивых мест грудной клетки (у 37 из 41; $p < 0,05$), у всех детей купировался бронхообструктивный синдром.

Напротив, во время сеанса ингаляций эуфилином и гидрокортизоном достоверно значимых изменений показателей частоты дыхания не наблюдалось. Отмечалось достоверное ($p < 0,01$) увеличение насыщения крови кислородом. Частота сердечных сокращений существенно не менялась. Как и у детей 1-й группы, достоверно повышалось парциальное напряжение кислорода ($p < 0,05$), пар-

циальное напряжение углекислого газа в крови существенно не менялось. Во время ингаляций лишь у 3 из 10 детей уменьшалось втяжение уступчивых мест грудной клетки ($p > 0,05$), у 1 из 5 — улучшалось проведение дыхательных шумов в легких ($p > 0,05$), только у 6 из 10 детей уменьшалось количество хрипов ($p > 0,05$), бронхообструктивный синдром купировался у 4 из 6 детей ($p > 0,05$).

Изменение средних показателей функции дыхания до и после курса ингаляций сальбутамола — будесонида (1-я группа) и эуфиллина — гидрокортизона (2-я группа) представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, после курса ингаляционной терапии у детей 1-й группы отмечалось достоверное ($p < 0,01$) снижение частоты дыхания, нарастание насыщения крови кислородом ($p < 0,05$), снижение частоты сердечных сокращений ($p < 0,05$). После курса ингаляций во 2-й группе снижение частоты дыхания не достигло уровня достоверности ($p > 0,05$), средние показатели насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений практически не менялись ($p > 0,05$). У детей 1-й группы в отличие от 2-й группы отмечалось достоверное повышение парциального напряжения кислорода ($p < 0,05$). В 1-й группе наблюдалась нормализация парциального напряжения углекислого газа в крови, тогда как у детей 2-й группы этот показатель оставался повышенным несмотря на завершение курса ингаляций ($p > 0,05$).

В конце ингаляционного курса в 1-й группе детей достоверно чаще ($p < 0,05$) в сравнении со 2-й группой отмечалось уменьшение втяжения уступчивых мест грудной клетки (в 1-й группе у 37 из 41,

Таблица 2. Изменение средних показателей функции дыхания ($M \pm m$) до и после курса ингаляций сальбутамола — будесонида (1-я группа) и эуфиллина — гидрокортизона (2-я группа)

Показатель	Ингаляции сальбутамола и будесонида		Ингаляции эуфиллина и гидрокортизона	
	до курса ингаляций	после курса	до курса ингаляций	после курса
Частота дыхания в минуту	64,95±1,93	55,10±1,47*	59,70±2,67	55,60±2,81
S _a O ₂ , %	92,81±2,22	97,47±0,24**	96,50±1,02	97,67±0,75
pO ₂ , мм рт.ст.	52,0±2,43 (n=6)	62,83±7,02** (n=6)	50,8±3,82	60,7±5,86
pCO ₂ , мм рт.ст.	44,50±3,28 (n=6)	41,0±2,91 (n=6)	56,7±4,5	50,3±4,94
Частота сердечных сокращений в минуту	144,43±2,89	137,28±2,07**	145,38±3,62*	130,46±3,07*

Примечание. * — высокая достоверность различий ($p < 0,01$). ** — достоверные изменения признаков дыхательной недостаточности ($p < 0,05$).

во 2-й — у 3 из 10 детей), улучшение проводимости дыхательных шумов в легких (в 1-й группе у 31 из 33 детей, во 2-й — у 1 из 5), уменьшение количества хрипов (в 1-й группе у 37 из 41 ребенка, во 2-й — у 6 из 10 детей). Купирование бронхообструктивного синдрома произошло у всех новорожденных 1-й группы ($p < 0,01$) и лишь у 4 из 6 детей во 2-й группе ($p > 0,05$).

При анализе длительности патологических симптомов было выявлено (табл. 3), что у детей 1-й группы по сравнению с детьми 3-й группы были достоверно меньше длительность тахипноэ, течения трахеобронхита, пневмонии, быстрее происходила нормализация показателей кислотно-основного состояния крови ($p < 0,05$). При рентгенологическом исследовании грудной клетки после проведения ингаляционного курса у всех детей отмечалось достоверное снижение частоты сегментарных ателектазов. Так, в 1-й группе до курса ингаляций сегментарные ателектазы наблюдались у 15 детей, после курса — у 2 ($p < 0,05$); во 2-й и 3-й группах до

курса — у 7 и 6 детей соответственно, после курса ингаляций ателектазы не отмечались ($p < 0,01$).

Выявлено достоверное различие между 2-й и 3-й группами по длительности течения пневмонии ($p < 0,05$), однако по длительности одышки, течения трахеобронхита, бронхообструктивного синдрома, продолжительности сохранения изменений показателей кислотно-основного состояния крови достоверных различий не наблюдалось (см. табл. 3). Между детьми 1-й и 2-й групп достоверно значимых различий по данным показателям не установлено. Таким образом, как следует из табл. 3, у детей, получавших небулайзерные ингаляции как сальбутамола и будесонида, так и эуфиллина и гидрокортизона, наблюдалось более благоприятное течение заболевания, чем у детей без ингаляционной терапии.

В то же время после курса ингаляций у детей 1-й и 2-й групп мы не наблюдали описываемых в литературе побочных эффектов — увеличения частоты сердечных сокращений, изменения уровня кортизола, глюкозы и калия в крови ($p > 0,05$) [10, 17].

Таблица 3. Динамика длительности (в днях) течения пневмонии, сопровождающейся бронхообструктивным синдромом, у обследованных новорожденных

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=10)	3-я группа (n=20)
Учащение частоты дыхания	9,683±0,9*	12,22±0,86	14,35±1,01*
Изменение кислотно-основного состояния	10,26±1,11*	11,11±1,87	15,72±1,94*
Бронхообструктивный синдром	2,82±0,55	2,80±0,49	3,50±0,91
Трахеобронхит	16,03±0,99*	18,67±1,85	22,38±1,95*
Пневмония	21,23±1,09*	23,89±1,10**	35,53±2,21* **

Примечание. * — достоверные различия показателей между 1-й и 3-й группами ($p < 0,05$). ** — достоверные различия показателей между 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$).

Достоверных различий между средними показателями артериального давления до и после ингаляционного курса выявлено не было ($p>0,05$). Так, в 1-й группе до курса ингаляций артериальное давление составляло $68,50\pm 2,12/35,50\pm 0,71$ мм рт.ст., после курса — $71,0\pm 7,07/39,50\pm 2,12$ мм рт.ст., во 2-й группе — соответственно $81,40\pm 7,23/51,60\pm 8,05$ и $84,0\pm 5,83/50,4\pm 3,91$ мм рт.ст.

Наши исследования показали, что побочные эффекты (в частности, симптомы повышения нервно-рефлекторной возбудимости ЦНС) наблюдались достоверно чаще во 2-й группе: у 2 детей по сравнению с 1 ребенком из 1-й группы ($p<0,05$). У этих детей пневмония сочеталась с геморрагически-гипоксическим повреждением ЦНС (внутрижелудочковым кровоизлиянием 1-й степени). Данные нарушения отмечались при ингаляциях салбутамола и эуфиллина, сохранялись при дальнейшей ингаляции будесонида и гидрокортизона, исчезали после окончания сеанса ингаляций через 30 мин — 1 ч. Эти эффекты могли быть связаны не только с ингаляциями, но и с предшествующим поражением ЦНС. Подобные изменения описаны

в литературе при использовании аналогичной терапии у новорожденных [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований были получены данные, позволяющие говорить о более высокой эффективности последовательных небулайзерных ингаляций салбутамола и будесонида в комплексной терапии пневмоний по сравнению с детьми, не получающими ингаляционной терапии. В связи с тем что лечение салбутамолом и будесонидом по сравнению с ингаляционной терапией эуфиллином и гидрокортизоном привело к некоторому уменьшению длительности одышки, трахеобронхита и пневмонии в целом, а также достоверному снижению частоты встречаемости побочных эффектов (в виде повышения нервно-рефлекторной возбудимости ЦНС), можно говорить о преимуществе применения курса ингаляций представленных препаратов для лечения бронхообструктивного синдрома у новорожденных с ИВЛ-ассоциированной пневмонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева Г.М. Актуальные проблемы клинической неонатологии. Рос вестн перинатол и педиатр 1993; 38: 3: 3—7.
2. Кешишян Е.С. Клиника, лечение, прогнозирование и исходы инфекционных осложнений при применении продленной искусственной вентиляции легких у новорожденных с дыхательными нарушениями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1996; 29.
3. Northway W.N.Jr. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. N Eng J Med 1967; 276: 357—360.
4. Пономаренко Г.Н., Червинская А.В., Коновалов С.И. Ингаляционная терапия. Ст-Петербург: Сотис-Технобалт 1998; 268.
5. Genne H.A. Место будесонида (Пульмикорта) суспензии для небулайзера в терапии бронхиальной астмы у детей. Клин фармакол и тер 1999; 8: 5.
6. Silverman M. Aerosol therapy in the newborn. Arch Dis Child 1990; 65: 906—908.
7. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. М: Медицина 1989; 179.
8. Kraemer R., Graf B.U., Casaulta A.C. et al. Clinical and physiological improvement after inhalation of low-dose beclomethasone dipropionate and salbutamol in wheezy infants. Respiration 1997; 64: 5: 342—349.
9. Gappa M., Gartner M., Poets C.F. et al. Effects of salbutamol delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer on dynamic lung mechanics in very preterm infants with chronic lung disease. Ped Pulmonol 1997; 23: 6: 442—448.
10. Denjean A., Paris-Lied J., Zupan V. et al. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomized double-blind study. Eur J Pediatr 1998; 157: 11: 926—931.
11. Лычагина Д.В. Оптимизация профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2003; 27.
12. Wilkie R., Bryan M.H. Effect bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. J Pediatr 1987; 111: 2: 278—282.
13. Jonsson B., Eriksson M., Soder O. et al. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. Acta Paediatr 2000; 89: 12: 1449—1455.
14. Bettendorf M., Albers N. et al. Longitudinal evaluation of salivary cortisol levels in full-term and preterm neonates. Horm Res 1998; 50: 6: 303—308.
15. Merz U., Kusenbach G., Hausler M. et al. Inhaled budesonide in ventilator-dependent preterm infants: a randomized, double-blind, pilot study. Biol Neonats 1999; 75: 1: 46—53.
16. Husby S., Agertoft L., Mortensen S., Pedersen S. Treatment of croup with nebulized steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study. Arch Dis Child 1993; 68: 352—355.
17. O'Driscoll B.R., Taylor R.J., Horsley M.G. et al. Nebulizer salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. Lancet 1989; 1: 1418—1420.

Поступила 02.10.07