



Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции

Н.А. Геппе¹, Н.Г. Колосова¹, Е.Г. Кондюрина², В.А. Ревякина³, М.М. Чепурная^{4,5}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Новосибирск

³ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

⁵ ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, г. Ростов-на-Дону

Цель обзора: рассмотреть вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и диагностики, а также терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) бронхиальной обструкции (БО), возникающей у детей дошкольного возраста на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ).

Основные положения. Изучение БО, возникающей у детей дошкольного возраста на фоне ОРИ, осложнено гетерогенностью ее генеза, трудностями дифференциальной диагностики, распространенностью и частотой рецидивирования. Проблемы ведения детей с рецидивирующей БО приводят к поздней диагностике бронхиальной астмы и некоторых других пульмонологических заболеваний.

Заключение. Современные подходы к терапии БО у детей не зависят от этиологии и включают использование бронхолитической терапии в сочетании с ИГКС. Необходимы мультидисциплинарное взаимодействие и ступенчатый подход к ведению детей с выраженной и повторяющейся БО.

Ключевые слова: бронхиальная обструкция, бронхиальная астма, дошкольники, ингаляционные глюкокортикостероиды, будесонид, суспензия.

Вклад авторов: Геппе Н.А. — утверждение рукописи для публикации; Колосова Н.Г. — написание текста статьи; Кондюрина Е.Г. — проверка критически важного содержания; Ревякина В.А., Чепурная М.М. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Ревякина В.А., Чепурная М.М. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 13–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-13-18

Using Inhaled Corticosteroids in Children with Bronchial Obstruction and Respiratory Viral Infections

N.A. Geppе¹, N.G. Kolosova¹, E.G. Kondyurina², V.A. Revyakina³, M.M. Chepurnaya^{4,5}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 119435

² Novosibirsk State Medical University, Russian Ministry of Health; 52 Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091

³ Federal Research Center for Nutrition, Biotechnologies, and Food Safety; 2/14 Ustinsky Proyezd. Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 109240

⁴ Rostov State Medical University, Russian Ministry of Health; 14 339th Strelkovoi Divizii St., Rostov-on-Don, Russian Federation 344015

⁵ Regional Pediatric Clinical Hospital; 14 339th Strelkovoi Divizii St., Rostov-on-Don, Russian Federation 344015

Objective of the Review: To review the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of bronchial obstruction in preschool children who have acute respiratory infections (ARI) and discuss the use of inhaled corticosteroids (ICS) in this patient population.

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Института здоровья детей ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7467-4229. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5071-9302>. E-mail: kolosovan@mail.ru

(Окончание на с. 14.)



Key Points: Bronchial obstruction occurring during ARI in preschool children is difficult to study because its etiological heterogeneity, challenging differential diagnosis, high prevalence, and frequent recurrences. Challenges in the management of recurrent bronchial obstruction in pediatric patients result in delayed detection of asthma and some other lung diseases.

Conclusion: Current treatment approaches to bronchial obstruction in children do not depend on its etiology and are based on the use of bronchodilators in combination with ICS. A multidisciplinary approach and step-by-step management are required for children with severe and recurrent bronchial obstruction.

Keywords: bronchial obstruction, asthma, preschool children, inhaled corticosteroids, budesonide, suspension.

Contribution: Geppe, N.A. approved the final version of the manuscript submitted for publication. Kolosova, N.G. participated in writing of the final manuscript. Kondyurina, E.G. checked critically important content. Revyakina, V.A. and Chepurnaya, M.M. reviewed relevant publications.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Revyakina V.A., Chepurnaya M.M. Using Inhaled Corticosteroids in Children with Bronchial Obstruction and Respiratory Viral Infections. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 13–18. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-13-18

Проявления бронхиальной обструкции (БО), часто диагностируемые у детей дошкольного возраста на фоне различных заболеваний респираторного тракта, связаны с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения.

Симптомокомплекс БО отражает нарушение проходимости бронхов функционального, реже органического характера. Термин «бронхообструктивный синдром» не является самостоятельным нозологическим диагнозом. В каждом конкретном случае должны быть установлены причина БО и основное заболевание [1].

Наиболее частые клинические проявления БО на фоне ОРВИ — малопродуктивный кашель, удлинение выдоха и свистящие (иногда дистанционные) хрипы, возникающие у ребенка на фоне лихорадки, катаральных явлений, ринита, как правило, на 2–3-й день болезни. Основными компонентами БО при инфекционной этиологии являются отек слизистой оболочки бронхов, воспалительная инфильтрация, гиперсекреция слизи, дистония бронхов. Спазм гладкой мускулатуры бронхов выражен в меньшей степени, чем при обострении атопической бронхиальной астмы (БА). Вклад отдельных компонентов у каждого пациента различается в зависимости от этиологии заболевания и индивидуальных особенностей реактивности [1, 2].

Как правило, эпизоды БО связаны с инфекциями верхних дыхательных путей, которые могут возникать у дошкольников от 5 до 7 раз в год [3]. Основные возбудители вирусных респираторных инфекций, для которых характерно появление БО: риновирусы (RHV) С- и D-серотипов, аденовирус (AdV), человеческий метапневмовирус (HMPV), коронавирусы (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43), бокавирус (HbOV), вирус парагриппа (hPIV). Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) играет важную роль в возникновении острого бронхолита 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* [4].

Частое рецидивирование вирусных инфекций нередко сочетается с их атопическим фенотипом, и в анамнезе или при осмотре детей с ними выявляются аллергические

коморбидные заболевания (экзема/атопический дерматит, аллергический ринит, риносинусит) и отягощенная аллергическими заболеваниями или реакциями наследственность. Однако у большинства пациентов наблюдаются 2–3 эпизода БО в год без повышения риска развития БА в дальнейшем. У таких детей клинические проявления БО возникают только на фоне острого респираторного заболевания, а между эпизодами нет клинических проявлений гиперреактивности бронхов [1, 5, 6]. Именно у детей дошкольного возраста сложно оценить прогноз дальнейшего течения БО. У большинства детей с эпизодической БО частота эпизодов снижается, и они полностью исчезают к 4–6 годам [6–8].

Однако повторяющиеся эпизоды БО могут быть начальными проявлениями БА, и вирусные инфекции являются ведущими триггерами обострений заболевания [4, 8]. В этих ситуациях требуются пристальное динамическое наблюдение и консультации специалиста (аллерголога/пульмонолога). Показано, что для формирования БА в раннем возрасте большое значение имеют частота и тяжесть эпизодов вирус-индуцированной обструкции нижних дыхательных путей [1, 2, 9].

На практике у врача-педиатра не всегда есть возможность оценить действительную частоту и тяжесть бронхообструктивных состояний, так как в течение жизни ребенок может наблюдаться разными врачами, а в медицинской документации не всегда отражены количество и выраженность эпизодов БО. Врачу первичного звена (педиатру, семейному врачу, врачу общей практики) важно фиксировать каждый эпизод обструкции в документации, поскольку именно персистенция на протяжении последнего года (> 3 эпизодов в год), а также эффект терапии (бронхолитиков, глюкокортикостероидов и др.) являются ключевыми факторами в диагностике БА у детей дошкольного возраста [1, 10].

Сходство клинических проявлений БО, возникающей при ОРВИ и связанной с возрастными особенностями, и БА, в частности при легком и среднетяжелом ее течении, обусловило унифицированный подход к диагностике [8], отраженный в алгоритме, полезном для практического врача при постановке диагноза (*рис.*).

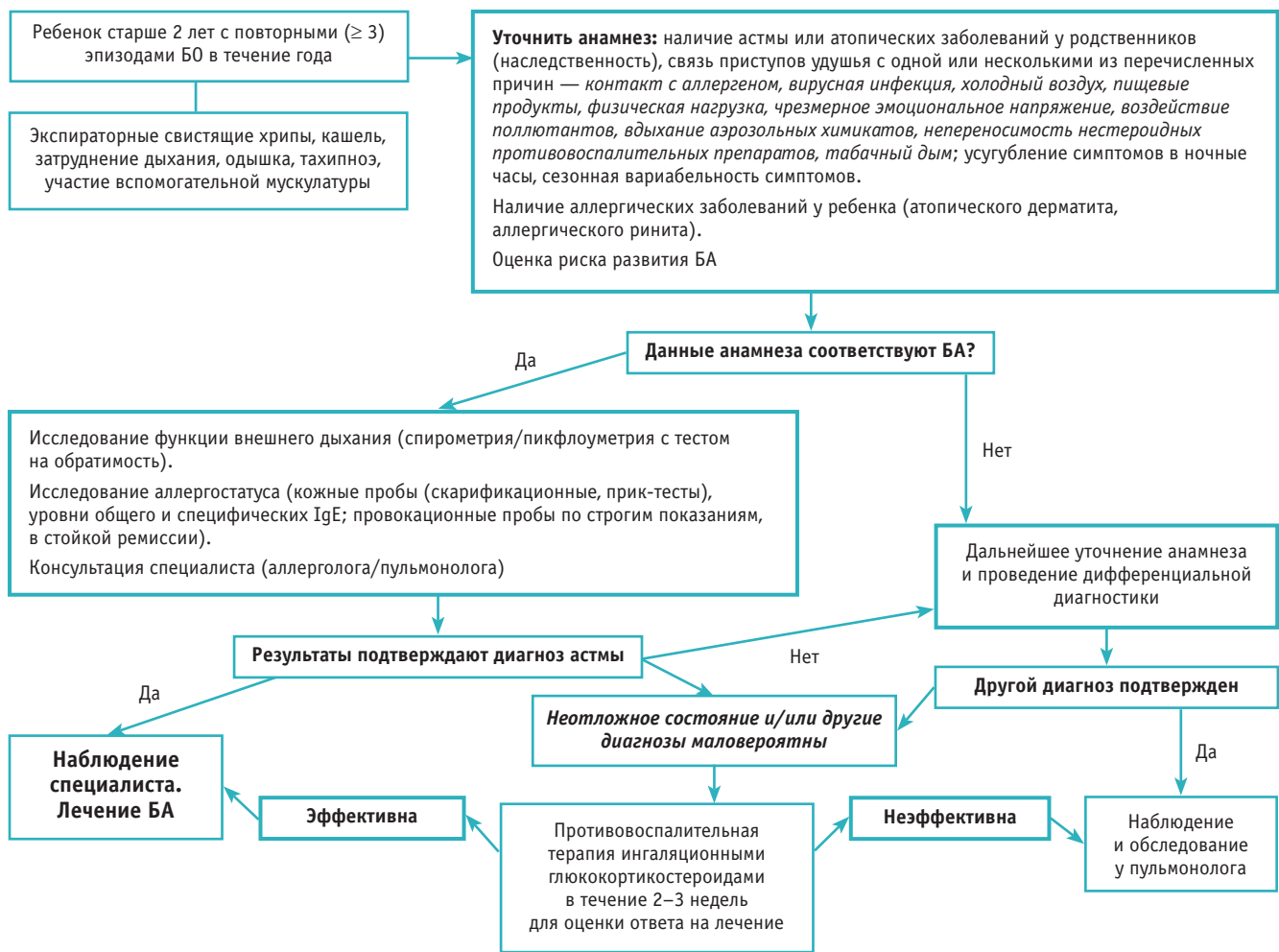
Кондюрина Елена Геннадьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, проректор по постдипломному образованию. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 8665-9138. E-mail: condur@ngs.ru

Ревякина Вера Афанасьевна — д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4607-0540. E-mail: 5356797@mail.ru

Чепурная Мария Михайловна — профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, заведующая пульмонологическим отделением ГБУ РО ОДКБ; д. м. н., профессор. 344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14. E-mail: chepur@rambler.ru

(Окончание. Начало см. на с. 13.)

Рис. Алгоритм диагностики бронхиальной астмы (БА) у детей дошкольного возраста с рецидивирующей бронхиальной обструкцией (БО)



ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ НА ФОНЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В бронхиальном дереве детей раннего возраста (особенно до 2 лет) относительно мало гладкомышечных клеток, и у некоторых пациентов может наблюдаться полиморфизм $\beta 2$ -адренорецепторов с изменением их чувствительности [1]. Это объясняется неполным клиническим эффектом применения у таких пациентов $\beta 2$ -агонистов короткого действия для купирования среднетяжелой/тяжелой БО [10].

У детей при выраженной БО используются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [11, 12]. Будесонид суспензия — негалогенизированный ГКС, который оказывает выраженное противовоспалительное действие и обладает высоким профилем безопасности благодаря связыванию тканью и инактивации при первом прохождении через печень [13]. Препарат предназначен для небулайзерной терапии. В бронхах будесонид быстро всасывается и связывается с глюкокортикостероидными рецепторами, при этом продолжительное действие (до 24 часов) обеспечивается конъюгацией с длинноцепочечными жирными кислотами. Это свойство является уникальной особенностью молекулы будесонида и позволяет применять его 1–2 раза в сутки [13].

Важная составляющая — негеномный эффект будесонида, который включает в себя сосудосуживающее дейст-

вие, снижение экссудации плазмы, продукции мокроты в дыхательных путях [13]. Быстрое уменьшение отека и гиперсекреции позволяет использовать микронизированную суспензию будесонида при вирус-индуцированной БО [14].

Своевременное проведение терапии при наличии или отсутствии факторов риска помогает добиться положительного результата и снизить гипердиагностику БА у детей раннего возраста [14, 15]. Прогноз как эпизодической, так и мультитриггерной БО может быть различным — от полного исчезновения до формирования БА [7, 8, 16].

Эффективность и безопасность суспензии будесонида продемонстрированы при обострениях БА разной степени тяжести [11, 14, 17]. Действие будесонида для небулайзера (Пульмикорт) в виде микронизированной суспензии является одним из наиболее изученных при базисной терапии у детей с БА. Использование будесонида в качестве средства базисной терапии БА и терапии обострений существенно снижает частоту дневных и ночных симптомов и потребность в препаратах скорой помощи, улучшает функцию легких и уменьшает частоту обострений [15, 17].

Будесонид суспензия отличается высоким профилем безопасности, что доказано многочисленными исследованиями [18–21]. Длительная терапия будесонид суспензией детей с БА не оказывала влияния на их конечный рост [19].

Кроме того, не было значимой разницы в минеральной плотности и уровне кальция в костях между получавшими будесонид и детьми контрольной группой [20].

Благодаря этим данным препарат разрешен детям раннего возраста, начиная с 6 месяцев, беременным женщинам и кормящим матерям [18].

Важный аспект терапии БО — доставка препарата непосредственно в дыхательные пути. Компрессорный или мембранный (электронно-сетчатый) тип небулайзера обеспечивают эффективную депозицию аэрозоля в достаточно глубокие отделы дыхательных путей без специальных усилий со стороны пациента. Современные меш-небулайзеры (мембранные небулайзеры) работают бесшумно, обеспечивают комфортную температуру и высокую скорость распыления лекарственного аэрозоля, при этом не меняя свойства лекарственного препарата. Меш-небулайзеры подходят для пациентов любого возраста, в том числе для детей.

Технология меш-распыления (Vibrating Mesh Technology) основана на «просеивании» частиц раствора через специальную сетку-мембрану. Колебания повышенных частот подаются на сетку-мембрану, а не на раствор, при этом лекарственный препарат распыляется равномерно, не разрушаясь. Среди таких небулайзеров — портативный небулайзер «Гленмарк NEBZMART» MBPN002, Omron MicroAir NE-U22 и другие.

Дополнительное разведение препарата в небулайзере не требуется, поскольку минимальный остаточный объем, например в небулайзере «Гленмарк NEBZMART», составляет всего 0,1 мл, следовательно, весь объем препарата будет введен полностью, что поможет наиболее экономно расходовать лекарственные средства.

Респирабельная фракция в меш-небулайзерах достигает 77% частиц 3–5 мкм, что позволяет лекарственному веществу проникать в дистальные отделы дыхательных путей. Применяя небулайзер «Гленмарк NEBZMART», можно использовать все лекарственные растворы, предназначенные для ингаляционной терапии, в том числе суспензии будесонида, что подтверждено техническими испытаниями прибора [22].

В ходе метаанализа, проведенного J.A. Castro-Rodríguez и соавт., дана сравнительная оценка эффективности ИГКС у детей раннего возраста (0–23 месяца) и дошкольников (2–5 лет) с рецидивирующими свистящими хрипами и БА. В метаанализе, в который включены рандомизированные проспективные контролируемые исследования, ИГКС назначались минимум на 4 недели. У пациентов, получавших ИГКС, отмечалось статистически значимое уменьшение частоты появления/обострений свистящих хрипов по сравнению с показателями детей, принимавших плацебо. Эффект ИГКС не зависел от возраста детей и от atopического анамнеза [11, 15].

В открытом исследовании, выполненном M. Kajosaari и соавт., в которое включены 117 детей (средний возраст — 2,6 месяца), госпитализированных с бронхиолитом, вызванным РС-вирусом, будесонид назначался в дозе 500 мкг 2 раза в сутки курсом на 2 месяца. За детьми осуществлялось динамическое наблюдение после выписки из стационара, после чего был сделан вывод о том, что включение ИГКС в терапию бронхиолита, вызванного РС-вирусом, возможно, уменьшает частоту бронхообструкций [12].

В результате исследования эффективности ИГКС у детей ранней возрастной группы (3–26 месяцев) с рецидиви-

рующим кашлем или свистящими хрипами, проведенного A.S. Pelkonen и соавт. [23], сделан вывод, что будесонид улучшает показатели бронхиальной проводимости у таких детей.

В исследовании L. Campusano и соавт. [24] изучена реакция на терапию будесонидом у детей первого года жизни и дошкольников с рецидивирующими свистящими хрипами с атопией и без. Пациенты, не получавшие ИГКС до момента включения в исследование (n = 173), были разделены на две группы: в первую группу вошли дети с атопией (содержание эозинофилов в периферической крови — 4% и более), во вторую — дети без атопии (содержание эозинофилов в периферической крови менее 4%). Пациенты обеих групп получали ингаляционный будесонид в дозе 200 мкг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев. В результате исследования был сделан следующий вывод: применение ингаляционного будесонида у детей первого года жизни и дошкольников способствует уменьшению частоты эпизодов бронхообструкции вне зависимости от наличия атопии.

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого мультицентрового исследования также изучалась безопасность небулизированной суспензии будесонида у детей 6–12 месяцев (n = 141) с персистирующей среднетяжелой БА или рецидивирующими свистящими хрипами [18]. Профиль безопасности ингаляционного будесонида был сопоставим с таковым у плацебо. При применении у детей первого года жизни с БА или свистящими хрипами на протяжении 6 месяцев будесонид не оказывал влияния на функцию надпочечников.

Согласно данным обзоров литературы, применение высоких доз ИГКС короткими курсами может уменьшить выраженность вирус-индуцированной БО [25]. Поддерживающая терапия низкими или средними дозами ИГКС рекомендована детям с частыми, повторяющимися бронхообструктивными состояниями с высоким риском возникновения БА [26]. Международные эксперты в области педиатрии и пульмонологии также поддерживают идею использования интермиттирующих курсов ИГКС как потенциальной терапевтической опции для пациентов-дошкольников при эпизодической вирус-индуцированной БО [15, 25–27].

Эксперты Китайского торакального общества создали согласительный документ, в котором даны практические рекомендации по применению ИГКС при состояниях с БО у детей раннего возраста. При выраженной обструкции рекомендована комбинация ингаляций суспензии будесонида 1 мг с бронходилататором. Ингаляции бронхолитика проводятся 3 раза каждые 20 минут в течение часа, а затем — с постепенным увеличением интервала. Для детей до 3 лет с высоким риском развития БА рекомендованы ингаляции суспензии будесонида начиная от 1 мг в день с постепенным уменьшением дозы. Курсы терапии подбираются индивидуально до 3, 6, 9 или 12 месяцев ингаляции. Необходим также контроль терапии каждые 1–3 месяца со снижением дозы будесонида до минимально эффективной [28].

Российские эксперты пришли к единому мнению, что доза суспензии будесонида при обструкции должна составлять 0,5 мг на ингаляцию 2 раза в день. Основные практические рекомендации экспертов указаны в *таблице* [1].

Эксперты заключили, что терапия вирус-индуцированных обострений сходна с терапией обострений БА [16]. При острой обструкции используется небулизированный

Практические рекомендации по терапии бронхиальной обструкции и обострений бронхиальной астмы

Состояния	Терапия обострения: препараты, доза, кратность применения	Длительность терапии
Удовлетворительное. Симптомы при нагрузке. Сатурация кислородом $\geq 95\%$	β_2 -агонист КД в монотерапии или в комбинации с ипратропия бромидом; при необходимости будесонид суспензия 0,5 мг 2 раза в день	5–7 дней, далее уменьшение дозы на 50%
Средней тяжести. Симптомы в покое, участие дополнительной мускулатуры в дыхании, ретракция грудной клетки. ЧДД увеличена, ЧСС ≤ 200 уд/мин (у детей до 3 лет) или ≤ 180 уд/мин (у детей 4–5 лет). Сатурация кислородом $\leq 92\%$	β_2 -агонист КД в монотерапии или в комбинации с ипратропия бромидом 3 раза в течение первого часа и далее по потребности. Будесонид суспензия 0,5 мг 2 раза в день (первые 2 ингаляции с интервалом 1 час). При положительной динамике (уменьшение одышки, ЧДД, нормализации сатурации) последующие ингаляции через 6–8 часов	до разрешения симптомов
Тяжелое. Выраженные симптомы в покое, участие дополнительной мускулатуры в дыхании, ретракция грудной клетки. Трудности разговора. Цианоз. ЧДД — 150% нормы, ЧСС > 200 уд/мин (у детей до 3 лет) или > 180 уд/мин (у детей 4–5 лет). Сатурация кислородом $< 92\%$	Госпитализация. β_2 -агонист КД в монотерапии или в комбинации с ипратропия бромидом 3 раза в течение первого часа и далее по потребности. Будесонид суспензия 1 мг 2 раза в день. По показаниям: системные глюкокортикостероиды (дексаметазон 0,15–0,6 мг/кг внутримышечно или преднизолон 2–5 мг/кг внутримышечно)	До разрешения симптомов

Примечание: КД — короткого действия, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ИГКС — 0,5 мг будесонида 2 раза в день на протяжении 7 дней. Если обструкция рецидивирует, рекомендуется уменьшить дозу на 50% и увеличить продолжительность терапии до 2–3 месяцев. При повторной обструкции необходима консультация аллерголога/пульмонолога для уточнения диагноза и решения вопроса о длительной противоспалительной базисной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные подходы к терапии бронхиальной обструкции (БО) у детей не зависят от этиологии и включают использование бронхолитической терапии в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. Необходимы мультидисциплинарное взаимодействие и ступенчатый подход к ведению детей с выраженной и повторяющейся БО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Geppе H.A., Ivanova N.A., Kamaev A.B., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. et al. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. М.: МедКом-Про; 2019. 78 с. [Geppе H.A., Ivanova N.A., Kamaev A.B., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. et al. Bronkhial'naya obstruktsiya na fone ostroi respiratornoi infektsii u detei doshkol'nogo vozrasta: diagnostika, differentsial'naya diagnostika, terapiya i profilaktika. M.: MedKom-Pro; 2019. 78 s. (in Russian)]
2. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2016; 5(61): 64–9. [Ivanova N.A. Retsidiviruyushchaya obstruktsiya bronkhov i bronkhial'naya astma u detei pervykh pyati let zhizni. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2016; 5(61): 64–9. (in Russian)]
3. Ducharme F.M., Tse S.M., Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. Lancet. 2014; 383(9928): 1593–604. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60615-2
4. Wark P.A.B., Ramsahai J.M., Pathinayake P., Malik B., Bartlett N.W. Respiratory viruses and asthma. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2018; 39(1): 45–55. DOI: 10.1055/s-0037-1617412
5. Just J., Saint-Pierre P., Gouvis-Echraghi R., Boutin B., Panayotopoulos V., Chebahi N. et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2013; 111(4): 256–61. DOI: 10.1016/j.anaai.2013.07.002
6. Brand P.L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A.L., Castro-Rodríguez J.A., Custovic A. et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur. Respir. J. 2008; 32(4): 1096–110. DOI: 10.1183/09031936.00002108
7. Hassan M.Z., Chowdhury M.A.B., Hassan I., Chowdhury F., Schaefer N., Chisti M.J. Respiratory viral infection in early life and development of asthma in childhood: a protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(18): e15419. DOI: 10.1097/MD.00000000000015419
8. Brand P.L., Caudri D., Eber E., Gaillard E.A., Garcia-Marcos L., Hedlin G. et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. Eur. Respir. J. 2014; 43(4): 1172–7. DOI: 10.1183/09031936.00199913
9. 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(6): 947. DOI: 10.1007/s00431-011-1663-7
10. Симонова О.И., Горина Ю.В., Алексеева А.А., Томилова А.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы. Вopr. соврем. педиатрии. 2015; 14(2): 276–80. [Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Alekseeva A.A., Tomilova A.Yu. Bronkhoobstruktivnyi sindrom u detei: novoe reshenie staroi problemy. Vopr. sovrem. Pediatrii. 2015; 14(2): 276–80. (In Russian)]
11. Castro-Rodríguez J.A., Rodrigo G.J. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics. 2009; 123(3): e519–25. DOI: 10.1542/peds.2008-2867

12. Kajosaari M., Syvänen P., Förars M., Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 11(3): 198–202. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2000.00068.x
13. Brattsand R., Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin. Ther.* 2003; 25(suppl C): C28–41. DOI: 10.1016/s0149-2918(03)80304-1
14. Volovitz B. Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: a review of the evidence. *Respir. Med.* 2007; 101(4): 685–95. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.10.009
15. Castro-Rodríguez J.A., Rodríguez-Martínez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: a systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53(12): 1670–7. DOI: 10.1002/ppul.24176
16. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Зайцева О.В., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Мизерницкий Ю.Л. и др. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ИГКС в терапии бронхиальной астмы и крупа. (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества). *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2018; 63(3): 124–32. [Geppe N.A., Kolosova N.G., Zaitseva O.V., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Mizernitskii Yu.L. i dr. Diagnostika i terapiya bronkhial'noi astmy u detei doshkol'nogo vozrasta. Mesto nebulizirovannykh IGKS v terapii bronkhial'noi astmy i krupa. (Konsensus po rezul'tatam soвета ekspertov PEDIATRICHESKOGO RESPIRATORNOGO OBSHCHESTVA). *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2018; 63(3): 124–32. (in Russian)]
17. Saito M., Kikuchi Y., Kawarai Lefor A., Hoshina M. High-dose nebulized budesonide is effective for mild asthma exacerbations in children under 3 years of age. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 49(1): 22–7.
18. Price D.B., Gefen E., Gopalan G., Miglio C., McDonald R., Thomas V., Wan Yau Ming S. Real-life effectiveness and safety of the inhalation suspension budesonide comparator vs the originator product for the treatment of patients with asthma: a historical cohort study using a US health claims database. *Pragmat. Obs. Res.* 2017; 8: 69–83. DOI:10.2147/POR.S132839
19. Loke Y.K., Blanco P., Thavarajah M., Wilson A.M. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoSOne.* 2015; 10(7): e0133428. DOI: 10.1371/journal.pone.0133428
20. Tashkin D.P., Lipworth B., Brattsand R. Benefit: risk profile of budesonide in obstructive airways disease. 2019; 79(16): 1757–75. DOI: 10.1007/s40265-019-01198-7
21. Hossny E., Rosario N., Lee B.W., Singh M., El-Ghoneimy D., Soh J.Y. et al. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 26. DOI: 10.1186/s40413-016-0117-0
22. Test Report of Nebzmart, MicroBase Technology Corp., Analytic Laboratory, Report No. Al 703-06-ROLE. 2017.
23. Pelkonen A.S., Malmström K., Malmberg L.P., Sarna S., Turpeinen M., Kajosaari M. et al. Budesonide improves decreased airway conductance in infants with respiratory symptoms. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94(7): 536–41. DOI: 10.1136/adc.2007.132100
24. Campusano L., Pastenes M., Fontecilla C., Escalona J., Salazar C., Castro-Rodríguez J.A. Response to budesonide among atopic and non-atopic infants/preschoolers with recurrent wheezing. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2010; 38(1): 31–6. DOI: 10.1016/j.aller.2009.09.001
25. Grigg J., Nibber A., Paton J.Y., Chisholm A., Guilbert T.W., Kaplan A. et al. Matched cohort study of therapeutic strategies to prevent preschool wheezing/asthma attacks. *J. Asthma Allergy.* 2018; 11: 309–21. DOI: 10.2147/JAA.S178531
26. Harding T.W., Driscoll C., Hensey C.C. Strategies for treatment of preschoolers with episodic viral wheeze. *J. Paediatr. Child Health.* 2017; 53(12): 1241. DOI: 10.1111/jpc.13798
27. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B., Rosenthal J.L., Bakel L.A., Parkin P.C. et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(6). pii: e20154496. DOI: 10.1542/peds.2015-4496
28. Chen et al. *Natl. Med. J. China.* 2016; 96(34): 2696–708. ■