

**Е.А. Спиридонова^{1, 4}, Л.В. Феклисова^{2, 3},
И.П. Лобушкова^{1, 2}**

¹ Учебно-научный центр Управления делами Президента РФ, Москва

² Консультативно-диагностическая поликлиника Управления делами
Президента РФ, Москва

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт

⁴ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии, Москва

Особенности развития и течения острой дыхательной недостаточности у детей в остром периоде респираторной инфекции (острый стенозирующий ларинготрахеит, бронхообструктивный синдром)

По данным литературы проведен анализ проблемы диагностики и оказания медицинской помощи детям на догоспитальном этапе при острой дыхательной недостаточности (ОДН), обусловленной респираторной патологией. Определены этиология и основные патогенетические механизмы развития ОДН по обструктивному типу при остром стенозирующем ларинготрахеите и бронхообструктивном синдроме, а также возрастные особенности течения раннего периода указанной патологии. Представлена характеристика методов диагностики и интенсивной терапии обструктивной дыхательной недостаточности, доступных для широкого применения в условиях скорой помощи. Показаны преимущества ингаляционной терапии (небулайзерная терапия) за счет достижения контролируемого терапевтического эффекта лекарственного средства в кратчайшие сроки.

Ключевые слова: острая дыхательная недостаточность по обструктивному типу, острый стенозирующий ларинготрахеит, интенсивная терапия.

Контактная информация: Спиридонова Елена Александровна.

E-mail: spiridonova.e.a.@gmail.com. © Коллектив авторов, 2010

E.A. SPIRIDONOVA, L.V. FEKLISOVA, I.P. LOBUSHKOVA

Peculiar features of development and progress of acute respiratory failure in children during an acute respiratory infection (acute stenosing laryngotracheitis, broncho-obstructive syndrome)

Based on findings from the scientific literature a review was made of the problem of diagnosis and the delivery of pre-hospital medical care to children in situations of acute respiratory failure caused by respiratory pathology. The authors defined the etiology and the pathogenetic mechanisms underlying the development of acute respiratory failure of obstructive type in the case of acute stenosing laryngotracheitis and bronchoobstructive syndrome as well as age-related peculiarities during the incipient stage of the given pathology. The characteristics of diagnostic methods and intensive care of obstructive ventilatory insufficiency available for widespread use in emergency settings are presented. The benefits of inhalation therapy (nebulizer therapy) due to achievement of controlled therapeutic effect of medication in the shortest possible time are shown.

Key words: acute respiratory failure of obstructive type, acute stenosing laryngotracheitis, intensive care.

Жизнь всегда связывали с дыханием (*per spiro spero*), его прекращение или затруднение требовало немедленного вмешательства по устранению препятствия дыханию. Следовательно, определение дыхательной недостаточности ассоциируется с гиповентиляцией, устранение которой и есть основная и единственная задача лечения [1].

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) – быстро нарастающее тяжелое состояние, обусловленное несоответствием возможностей аппарата внешнего дыхания метаболическим потребностям организма, при котором наступает максимальное напряжение компенсаторных механизмов дыхания и кровообращения с последующим их истощением.

Патофизиологические процессы, приводящие к развитию синдрома ОДН, определяются нарушениями внутрилегочного газообмена. Эти нарушения обусловлены четырьмя главными механизмами, которые определяют клинические проявления и изменения показателей газового состава крови: вентиляционные нарушения (гиповентиляция), нарушения вентиляционно-перфузионных отношений, внутрилегочное право-левое шунтирование, нарушение альвеолокапиллярной диффузии. Различные виды дыхательной недостаточности часто сочетаются друг с другом, переходя из одного вида в другой по мере ухудшения тяжести состояния и длительности патологического процесса. Цель интенсивной терапии при ургентной патологии на ранних стадиях развития ОДН – конкретизация ведущего патогенетического механизма и проведение неотложных мероприятий, направленных на его устранение или коррекцию [2].

Нарушение легочного газообмена приводит к гипоксемии (уменьшению PaO_2) и гиперкапнии (увеличению $PaCO_2$). Вместе с тем нормальные показатели газового состава крови не исключают наличия острой дыхательной недостаточности в связи с усилением работы аппарата внешнего дыхания. В данном случае диагностика развития ОДН осуществляется только по ее клиническим проявлениям [3].

Синдром ОДН разделяют на три вида [4].

- **Гипоксемическая** (нормовентиляционная, или нормокапническая): недостаточная оксигенация и относительно адекватная вентиляция. В крови отмечается низкий PaO_2 (гипоксемия) с нормальным или умеренно сниженным $PaCO_2$ (норкокапния или гипокапния). Патогенетические механизмы при данном виде ОДН: нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, появление право-левого внутрилегочного шунтирования, нарушение диффузии без изменения альвеолярной вентиляции.

- **Гиперкапническая** (вентиляционная): нарушение альвеолярной вентиляции, в крови отмечается уменьшение PaO_2 (гипоксемия) и увеличение $PaCO_2$ (гиперкапния). Патофизиологический механизм при данном виде ОДН – увеличение вентиляционно-перфузионных отношений, которые сначала приводят к умеренному увеличению минутного дыхания, способствующему уменьшению PaO_2 , после этого снижается минутный объем дыхания, приводя к выраженной гиперкапнии, которая характеризует данный вид ОДН. Итог – резкая альвеолярная гиповентиляция ($PaO_2 > 50$ мм рт. ст.). Этот вид ОДН наиболее часто встречается при патологии дыхательных путей, респираторной мускулатуры и грудной клетки.

- **Смешанная**: чаще встречается у больных с ОДН, обусловленной хроническими обструктивными легочными заболеваниями. Для данного вида ОДН характерны гипервентиляция, увеличение альвеоло-артериальной разницы и гипоксемия.

В зависимости от превалирующего патофизиологического механизма известны три типа дыхательной недостаточности: механическая, или обструктивная (преимущественное поражение дыхательных путей), распределительно-диффузионная (преимущественное поражение легочной паренхимы и сосудов малого круга кровообращения) и вентиляционная [5].

Этиологические, анатомо-физиологические и патофизиологические особенности острой дыхательной недостаточности по обструктивному типу у детей. Этиология этого вида ОДН имеет возрастные особенности. В частности, у новорожденных указанный симптом возникает вследствие пороков развития или врожденных заболеваний: врожденное отсутствие носа и атрезия хоан, гемангиома рта, языка, гортани; макроглоссия и синдром Пьера-Робина; кистозная гигрома шеи; врожденный паралич голосовых связок, врожденное подсвязочное сужение или мембрана трахеи; сосудистое кольцо. Зоб, лимфангиома, нейробластома, киста язычного протока также приводят к обструкции дыхательных путей. Реже причиной обструкции у новорожденных является аспирация мекония, рвотных масс, околоплодных вод и забрасывание пищи при трахео-пищеводном свище и атрезии.

У детей старше 1 мес жизни обструкция дыхания, как правило, является следствием воспалительных процессов: заглоточный абсцесс, ларинготрахеит, корь, дифтерия. Однако наиболее частой причиной подавляющее большинство исследователей называют подсвязочный отек инфекционно-аллергического генеза [6]. Этиология обструктивного повреждения дыхательных путей ниже бифуркации трахеи (*carina*) также во многом связана с изменениями

воспалительного генеза (бронхиолит), бронхообструктивным синдромом и бронхиальной астмой. Аспирация рвоты, слизи и инородные тела – вторая по значимости причина обструкции дыхательных путей. Реже наблюдаются врожденные дефекты бронхов (отсутствие хрящей, клапаны слизистой оболочки) и сдавление бронхов увеличенными железами или опухолью средостения.

Очевидно, что в педиатрической практике наиболее частая причина обструктивной дыхательной недостаточности – острые респираторные заболевания, осложняющиеся развитием острого стенозирующего ларинготрахеита (ОСЛТ) и синдромом бронхиальной обструкции (БОС) [4, 7, 8]. Острая инфекционная патология лидирует по частоте возникновения среди воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей – ее распространенность составляет не менее 90% среди всех болезней дыхательных путей. ОСЛТ регистрируют в разных возрастных группах от 11 до 47,9% [9]. Ежегодно в Москве уровень заболеваемости ОРЗ составляет около 60–90 тыс. детского населения, а ОСЛТ встречается в 7,5–8% случаев; общее количество больных со стенозом гортани достигает в среднем 5–6 тыс. в год. Летальность при указанной патологии – от 0,4 до 5% [10].

Из инфекционных заболеваний ОСЛТ чаще возникает при ОРВИ. Основную роль играют вирусы гриппа и парагриппа (33–48% случаев). В последнее время этиология ОСЛТ определяется ассоциацией патогенов: парагрипп + аденовирусы, РС-вирус + *S. pneumoniae*. По данным М.С. Савенковой (2007) (обследовано более 3 тыс. детей с ОСЛТ в Морозовской детской городской больнице, Москва), за период 1995–2005 гг. этиологическими факторами явились: вирусы парагриппа – 38%, гриппа – 30%, РС-вирус – 8%, аденовирусы – 5%, бактерии (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*) – 11%, внутриклеточные возбудители (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*) – 8% [10]. В последние годы бокавирусную инфекцию называют одной из причин развития ОДН при ОСЛТ [11]. Этиологическая структура ОСЛТ может подвергаться существенным изменениям в зависимости от эпидемической обстановки, времени года, возраста детей, региона проживания. Так, во время эпидемии гриппа имеет место значительно большая распространенность синдрома крупа с выраженными проявлениями дыхательной недостаточности.

Среди разнообразных и многочисленных причин развития БОС у детей острые респираторные инфекции (ОРИ) также занимают ведущее место [12]. В литературе имеются свидетельства того, что при очередных эпизодах ОРИ возникают рецидивы БОС.

Частота развития бронхиальной обструкции на фоне ОРЗ у детей первых трех лет жизни составляет от 5 до 50%. В группе больных с отягощенным семейным анамнезом по аллергии БОС развивается в 30–50% случаев; такая же тенденция определена и в группе детей, часто болеющих респираторными инфекциями (6 и более раз в год). Опубликованные в 2001 году результаты исследований О.В. Зайцевой показали, что доля госпитализаций по поводу БОС в соматические и инфекционные отделения Морозовской детской клинической больницы составила 16,1%; у больных с острыми инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей БОС был зарегистрирован в 34% случаев [8].

Исследования, проведенные на базе инфекционного отделения Тушинской детской городской больницы г. Москвы, показали, что этиология БОС у детей первого года имеет следующую структуру: сочетание РС и аденовируса (17%), аденовирус (14%), РС-вирус (6%). У детей старше года первое место в этиологии БОС занимает РС-вирус (29%), далее – аденовирусы (16%) и сочетание РС и аденовирусов [13].

Возросла роль пневмотропных внутриклеточных патогенов в этиологии БОС, ведущее место среди которых занимают *Mycoplasma Pneumoniae* и *Chlamidiae Pneumoniae* [14, 15].

Пик заболеваемости респираторной инфекцией в России приходится на возраст от 1,5 до 6 лет; это определяет высокий риск развития вирусной и вирусно-бактериальной инфекций респираторного тракта у детей первых лет жизни [16].

Быстрое прогрессирование синдрома ОДН у детей с респираторной патологией связано с их возрастными анатомо-физиологическими особенностями. Диаметр дыхательных путей у ребенка меньше, чем у взрослого, что определяет сопротивление потоку воздуха. Во время спокойного дыхания воздушный поток, особенно в «малых дыхательных путях», ламинарный; при высокой скорости потока он становится турбулентным, что влечет увеличение сопротивления [17].

У детей грудного возраста по сравнению со старшими возрастными группами гортань расположена на 2–3 позвонка выше и образует более острый угол между голосовой щелью и надгортанником. Гортань имеет воронкообразную форму с отчетливым сужением в области подсвязочного пространства, ограниченного ригидным перстневидным хрящом (диаметр в области сужения с возрастом увеличивается медленно: у новорожденного – 4 мм; в 5–7 лет – 6–7 мм; к 14 годам – 1 см). Таким образом, узкий просвет гортани, обилие нервных рецепторов в подсвязочном пространстве, легко возникающий отек подслизистого слоя определяют риск развития тяжелых

нарушений дыхания даже при сужении просвета гортани в 1 мм [18].

Надгортанник тесно связан с корнем языка. У новорожденных он относительно короткий и широкий. Неправильность положения и мягкость его хряща могут быть причиной сужения входа в гортань и появления шумного (стридорозного) дыхания [19, 20].

Патогенез обструктивной дыхательной недостаточности хорошо изучен. При обструкции дыхательных путей на фоне артериальной гипоксемии возрастает атмосферно-альвеолярный градиент давления, что ведет к увеличению внутрилегочного разрежения при вдохе, повышению венозного возврата крови к сердцу и усилению кровенаполнения легких. Коэффициент «вентиляция/кровоток» снижается, и определенная часть недоокисленной и неосвобожденной от углекислоты венозной крови шунтируется в артериальную систему большого круга кровообращения. Ведущее звено патогенеза в остром периоде – компенсаторно осуществляемое с целью эффективной оксигенации крови напряжение дыхательной мускулатуры, направленное на преодоление повышенного сопротивления [21].

Степень выраженности обструктивного синдрома во многом определяется клиническими характеристиками местной воспалительной реакции. Защитно-приспособительный воспалительный ответ органов дыхания на различные патогенные раздражители может быть чрезмерным и сопровождаться обструкцией воздухопроводящих путей. Обструкция формируется obturацией и спазмом бронхов. Obturация в свою очередь может быть связана с гиперсекрецией, дискринией, отеком стенки бронхов и проникновением жидкой части крови в просвет воздухоносных путей. Бронхоспазм обусловлен изменением чувствительности и реактивности бронхов.

Развитие местной воспалительной реакции во многом формируется за счет воздействия неблагоприятных факторов внешней среды на тучные клетки – продуценты БАВ (особенно расположенные в просвете воздухоносных путей) [22]. Быстрая спазмогенная реакция, связанная с медиаторами тучных клеток прямого действия, не может в полной мере расцениваться как проявление воспаления – воспалительными являясь более поздние реакции, осуществляемые нейтрофилами, эозинофилами, мононуклеарами и тромбоцитами, рекрутированными в зону воспаления [23].

Очевидно, что в развитии обструкции дыхательных путей за счет бронхоспазма и нарушения микроциркуляции ведущая роль принадлежит фактору агрегации тромбоцитов (ФАТ), который синтезируется рядом клеток: эозинофилами, макрофагами,

нейтрофилами, тромбоцитами [24]. ФАТ, рассматриваемый клиницистами как общая эффекторная субстанция анафилаксии, индуцирует агрегацию тромбоцитов с последующим выделением ими серотонина и гистамина, повышает проницаемость сосудов дыхательных путей с выходом плазмы, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов и усиливает продукцию IgE. Активное участие в воспалительных реакциях принимают нейтрофилы [25], которые выступают как клетка-аффлектор в системе каскадных реакций взаимодействия с лимфоцитами, макрофагами, тромбоцитами [26, 27].

Показано, что при инфекционном воспалении нейтрофилы наряду с эозинофилами и макрофагами начинают продуцировать ФАТ, который в свою очередь привлекает эозинофилы [28]. Указанный процесс в литературе образно описан как «самопрогрессирование» воспаления [29, 30].

Многочисленные экспериментальные и клинические данные позволяют сделать вывод о том, что воспаление – основная причина формирования гиперреактивности дыхательных путей. Многие факторы внешней среды, в том числе вирусная инфекция, а также ингаляции аллергена вызывают воспаление слизистой оболочки воздухоносных путей и одновременно их гиперреактивность. Существенно значима роль вирусов в повреждении эпителия дыхательных путей, активации воспалительного процесса и стимуляции синтеза БАВ. Указанные процессы сопровождаются привлечением вирусами различных клеток (нейтрофилов, эозинофилов, тучных клеток), поддерживающих аллергическое воспаление [31]. Отек, связанный с биологически активными веществами (БАВ), подобными гистамину, формируется вследствие образования дефектов в микроваскулярной мембране. У больных отмечено усиление отека слизистой оболочки дыхательных путей ночью с последующим возникновением приступов удушья, что объясняется изменением гормонального статуса в это время суток [32]. Один из механизмов микроваскулярного просачивания, в частности, при бронхиальной астме, – вызванное нейропептидами сокращение эндотелиальных клеток посткапиллярных венул, способных сокращаться благодаря наличию в них волокон актина и миозина. Просачивание плазмы происходит через образующиеся при этом межклеточные щели и базальную мембрану. Просочившаяся в интерстициальное пространство плазма, обладающая гиперосмолярностью, вызывает «сморщивание» эпителиальных клеток слизистой оболочки, расширение межклеточных щелей, что создает условия для последующего выхода плазмы в просвет дыхательных путей [33]. Одновременно происходит секреция биологически активных веществ и сокращение

гладких мышц бронхов. Все перечисленное ведет к гиперреактивности, обструкции и воспалению бронхов.

У значительной части больных с обструкцией дыхательных путей одним из звеньев патогенеза заболевания являются патологические реакции иммунной системы на аллергены, поступающие из внешней среды. В этих случаях первично изменяется функция иммунной системы, а затем, вторично, – чувствительность и реактивность бронхов.

Описаны компоненты иммунной системы, играющие существенную роль в патогенезе заболевания органов дыхания по обструктивному типу: повышение уровня IgG₄ сопровождается чрезмерной дегрануляцией тучных клеток, избыточной секрецией биологически активных веществ и обструкцией дыхательных путей. С другой стороны, снижение содержания некоторых подклассов IgG способствует развитию инфекции дыхательных путей и их обструкции. Недостаточность sIgA также приводит к активации инфекции в органах дыхания, а повышение содержания фибронектина («молекулярного клея», вызывающего адгезию клеток между собой и другими субстратами), – к увеличению содержания в секрете бронхов лимфокин-В-клеточного стимулирующего фактора, сопровождающего усиление синтеза IgE в 100 раз. Первый тип аллергической реакции с участием IgE чаще других встречается при аллергических заболеваниях с формированием обструкции [34].

У детей раннего возраста отмечается качественно и количественно иной уровень иммуногенной резистентности организма. Так, на протяжении первых недель жизни они обладают выраженной устойчивостью к вирусам гриппа, аденовирусам и несколько меньшей – к возбудителям парагриппа и риновирусам. В то же время риносинтициальные вирусы представляют большую опасность именно в первые месяцы жизни ребенка [35].

В целом эффективность противoinфекционной защиты детей раннего возраста существенно ниже, чем у детей старших возрастных групп. Необходимо подчеркнуть, что относительная недостаточность характерна и для местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей, что связано с низким уровнем синтеза секреторного IgA, а также противовоспалительных цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1-го типа [36].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что у больных с обструкцией дыхательных путей существенно снижена функциональная активность неспецифических супрессоров периферической крови. Указанные изменения наиболее выражены при сочетании различных механизмов патогенеза с ведущей ролью инфекции органов дыхания

в формировании заболевания [37, 38]. Кроме того, дефициту активности супрессоров способствуют следующие факторы: высокий уровень содержания медиаторов аллергического воспаления в периферической крови при тяжелом течении бронхообструкции; дыхательная недостаточность и гипоксемия, приводящие к нарушению метаболизма клеток и прогрессирующему нарушению продукции сурфактанта [39]. Этиология дыхательной недостаточности существенно влияет на ее течение. В частности, помимо механического фактора в патогенезе обструктивной дыхательной недостаточности при ОСЛТ важную роль играет рефлекторный спазм мышц гортани, что находит клиническое подтверждение в усилении стенотического дыхания (вплоть до асфиксии) при выполнении медицинских манипуляций, беспокойстве, испуге.

Бронхообструктивный синдром, манифестируя, как правило, на фоне острой респираторной инфекции, может быть проявлением многих патологических состояний, самые распространенные из которых – острый обструктивный бронхит и бронхиальная астма [40]. Важная особенность формирования обратимой бронхиальной обструкции у детей первых лет жизни – преобладание воспалительного отека и гиперсекреции вязкой слизи над бронхоспастическим компонентом обструкции, что необходимо учитывать в комплексных программах терапии [41]. Однако гипертрофия мышечной ткани бронхов, гиперплазия слизистой в последующем могут способствовать развитию рецидивирующего бронхоспазма.

Таким образом, именно возраст ребенка во многом определяет патогенетический механизм развития синдрома ОДН по обструктивному типу: в раннем возрасте более выражены отечно-воспалительные изменения, а в старшем – бронхоспастический компонент. Однако в обоих случаях возникает нарушение механизма мукоцилиарного транспорта, обусловленное избыточным образованием и/или повышением вязкости бронхиального секрета. Застой бронхиального содержимого, формирующийся вследствие неадекватности дренажа бронхиального дерева, приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких, а неизбежное инфицирование – к развитию эндобронхиального или бронхолегочного воспаления [42].

Большинство исследователей признает влияние преморбидного фона, в том числе отягощенного аллергологического анамнеза, наследственной предрасположенности к атопии, гиперреактивности бронхов, перинатальной патологии, рахита, гипотрофии, гиперплазии тимуса, раннего искусственного вскармливания, респираторного заболевания, перенесенного в возрасте 6–12 мес [12].

Дети, имеющие наследственную отягощенность по гиперреактивности бронхов, составляют группу риска по развитию хронического воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева и формированию хронической инфекционной и аллергической патологии респираторного тракта [43].

В зависимости от стадии ОДН в клинической картине доминируют дисфункции внешнего дыхания, проявления гипоксемии и гиперкапнии, нарушения кислотно-основного состава крови на фоне симптомов основного заболевания. Признаки компенсации – одышка и удлинение вдоха или выдоха с изменением соотношения между ними [44]. Усиление дыхания проявляется включением вспомогательных мышц (шейных и глубоких межреберных), что клинически характеризуется западением на вдохе податливых мест грудной клетки (над- и подключичных областей, яремной ямки, межреберий, грудины), а также кивательными движениями головы у детей раннего возраста. О декомпенсации свидетельствуют брадиаритмия дыхания, его патологические типы и признаки поражения дыхательного центра. Клинические признаки гиперкапнии и гипоксемии могут быть ранними и поздними: ранние, отражающие компенсацию прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, артериальная гипертензия, бледность кожи), указывают на необходимую для поддержания кислородного режима ЦНС централизацию кровообращения; поздние клинические признаки гиперкапнии и гипоксемии свидетельствуют о декомпенсации со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем и ЦНС (цианоз, липкий пот, двигательное и психическое беспокойство ребенка или его заторможенность). Оценка степени выраженности цианоза учитывает его распространенность и изменение под влиянием различных концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе. Симптомы, свидетельствующие о гипоксическом повреждении ЦНС и требующие экстренной интенсивной терапии, – кома и судороги. Следует отметить, что при острой дыхательной недостаточности, в отличие от хронической, реализация компенсаторных механизмов весьма ограничена во времени [4].

Диагностика вида и тяжести ОДН основывается на клинических проявлениях, физикальных методах обследования пациентов, использовании инструментальных методов диагностики, анализе газового состава крови. Однако нормальные показатели газового состава крови не исключают наличия синдрома ОДН. К сожалению, до настоящего времени на догоспитальном этапе тяжесть ОДН оценивают только на основании клинических данных и результатов инструментального обследования – пульсоксиметрии, позволяющей определить насыщение гемоглобина

артериальной крови кислородом (SpO_2), и электрокардиографии как косвенного метода диагностики ОДН, отражающего неспецифические изменения ЭКГ-кривой.

Неотложная терапия обструктивной дыхательной недостаточности на догоспитальном этапе. Очевидно, что эффективность интенсивной терапии при острой обструкции верхних или нижних дыхательных путей на догоспитальном этапе зависит от своевременности ее проведения. Более того, интенсивная терапия неотложных состояний должна носить «опережающий» характер, то есть лечебные мероприятия следует начинать как можно раньше, предотвращая возможное возникновение необратимых изменений [45].

Обеспечение свободной проходимости дыхательных путей – главное условие эффективности всего комплекса лечебных мероприятий.

Ингаляционный путь введения лекарственных средств в настоящее время считается предпочтительным при лечении ургентной патологии респираторного тракта. В связи с этим при обструкции верхних и нижних дыхательных путей на догоспитальном этапе широкое распространение получила неотложная ингаляционная небулайзерная терапия [46].

Преимущества ингаляционной терапии перед другими методами доставки лекарств заключается в более быстром, интенсивном всасывании лекарственных препаратов. Основная цель небулайзерной терапии – доставка терапевтической дозы необходимого лекарственного препарата в аэрозольной форме за короткий период времени, обычно за 5–10 мин.

Основные достоинства небулайзерной терапии: легковыполнимая техника ингаляции, отсутствие необходимости в координации дыхания, непрерывная подача лекарственного вещества с помощью компрессора, возможность использования высоких доз лекарственных препаратов и кислорода во время ингаляции, удобство применения методики, в том числе с первых месяцев жизни (не требуется выполнение форсированного вдоха и синхронизация его с движениями руки, как при использовании индивидуальных дозирующих ингаляторов или спейсеров) [47, 48]. Доставка препарата в дыхательные пути и интенсивность терапии зависят от множества факторов, важнейший из которых – размер частиц лекарственного аэрозоля. Условно распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях в зависимости от их размера можно представить следующим образом:

- ▶ более 10 мкм – осаждение в ротоглотке;
- ▶ 5–10 мкм – осаждение в ротоглотке, гортани, трахее;

- ▶ 2–5 мкм – осаждение в нижних дыхательных путях;
- ▶ 0,5–2 мкм – осаждение в альвеолах;
- ▶ менее 0,5 мкм – не осаждаются в легких.

Основной принцип действия небулайзеров – генерирование и распыление частиц аэрозоля (в среднем 5 мкм), что позволяет обеспечить их доставку во все отделы бронхиального дерева [49].

Неотложная терапия острого стенозирующего ларинготрахеита на догоспитальном этапе. Цель терапии обструктивной дыхательной недостаточности при ОСЛТ исходя из патогенеза ее развития – уменьшение отечного компонента стеноза и поддержание свободной проходимости дыхательных путей. Существующие в настоящее время подходы к оказанию экстренной медицинской помощи, как правило, включают обязательное последовательное соблюдение следующих этапов: неотложная терапия, направленная на коррекцию дыхательной недостаточности, обусловленной стенозом гортани; подготовка больного к транспортировке и его эвакуация с последующей госпитализацией в стационар. Однако в зарубежной литературе [50] приводят данные о том, что госпитализация требуется не более чем в 2,5% случаев течения стеноза гортани, а из числа госпитализированных детей только 5% больных нуждаются в проведении интубации трахеи с последующей ИВЛ.

Таким образом, указанная патология рассматривается с позиции возможного оказания необходимого объема неотложной медицинской помощи на уровне амбулаторно-поликлинического звена и дальнейшего лечения детей в амбулаторных условиях.

Паровые щелочные ингаляции оказывают определенный положительный эффект. Однако, как показали выполненные *Leung A.K.* и *соавт.* рандомизированные контролируемые исследования, эффективность данной методики у пациентов со стенозом гортани достоверно не доказана. Аналогичные результаты были получены специалистами НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН в 2004–2006 гг. при сравнении эффективности использования паровых ингаляций и ингаляций использования паровых ингаляций и ингаляций будесонида, продемонстрировавшие отсутствие объективного положительного результата от ингаляций увлажненного воздуха у пациентов с крупом легкой степени тяжести. Исследователи сформулировали заключение о том, что данный метод нельзя рассматривать в качестве альтернативы ингаляционным глюкокортикостероидам [51].

По данным *И.П. Корюкиной* (2002), эффективность параоксигеновой палатки при купировании явлений стеноза в первые сутки заболевания составила 31,3%, при ультразвуковых ингаляциях – 35,8%,

а при использовании небулайзерной терапии – 75,1%. Однако целесообразность применения данного метода также поставлена под сомнение, поскольку процедура может способствовать увеличению тревожности и беспокойства ребенка и, следовательно, усилению симптомов стеноза [52].

Глюкокортикостероиды (ГКС) считаются в настоящее время основным средством лечения острого стенозирующего ларинготрахеита. Это доказано большим количеством рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Преимущества терапии ГКС достоверно подтверждены уменьшением симптомов обструктивной дыхательной недостаточности, снижением частоты повторных обращений за медицинской помощью, уменьшением числа госпитализаций и сокращением их продолжительности [53, 54].

В большинстве стран мира приняты рекомендации назначения ГКС при всех степенях тяжести стеноза, включая легкую [55–57].

Наиболее часто используемые ГКС: преднизолон, дексаметазон (*per os* или внутримышечно), будесонид (Пульмикорт), вводимый с помощью небулайзера. *T. Klassen* и *соавт.* (1998) привели сравнительные результаты применения ингаляций будесонида и внутримышечных инъекций дексаметазона при крупе и сделали вывод о более быстром купировании явлений стеноза при ингаляционном пути введения ГКС, что также подтверждено в исследованиях *G.C. Geelhoed* (2005) [58].

Преимущество ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) состоит в меньшем риске развития побочных эффектов при их использовании по сравнению с системными ГКС [59]. Побочные действия иГКС при их длительном использовании: охриплость голоса (40%) и орофарингеальный кандидоз (5%). В литературе описаны единичные случаи возникновения острых аллергических реакций при использовании будесонида, в частности, отек лица [60]. В проведенных *M. Hisako* исследованиях по определению влияния на развитие остеопороза оральных кортикостероидов и иГКС доказано, что в отличие от системных ГКС даже длительное применение иГКС не влияет на минеральный обмен костной ткани и не приводит к остеопорозу [61].

Минимизация риска развития местных побочных эффектов достигается меньшей кратностью введения препаратов (одно- или двукратное введение). По данным рандомизированного перекрестного исследования *Togood* и *соавт.*, проводивших сравнение эквивалентности доз ингаляционного будесонида и орального преднизолона, для равного снижения уровня кортизола плазмы соотношение доз 1 мг преднизолона : 1 мг будесонида составляет 7,6:1 для больных с бронхиальной астмой и 5:1 для

здоровых добровольцев [62]. Системные эффекты небулизированного будесонида в дозах 1, 2 и 4 мг/сут и перорального преднизолон в дозах 5, 10 и 20 мг (длительность каждого режима 7 дней) были изучены в двойном слепом исследовании у 12 больных бронхиальной астмой [76] (*Wilson et al.*, 1998). Был выявлен достоверный дозозависимый эффект системных стероидов по влиянию на кортизол плазмы, остеокальцин и эозинофилы крови, но данные показатели не изменились у больных, принимавших ингаляционный будесонид. Кроме того, уровни кортизола плазмы ниже 150 нмоль/л наблюдались у трети больных, принимавших преднизолон, и лишь у одного – во время терапии будесонидом. Исследования Welles также подтвердили тот факт, что системные эффекты небулизированного будесонида в дозе 4 мг/сут (детям применяются дозы 0,25–1 мг в зависимости от возраста) практически не отличаются от ингаляции плацебо [63].

В исследовании, проведенном в НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН, показано, что у пациентов со стенозом гортани, которым на догоспитальном этапе была проведена небулайзерная терапия будесонидом, стеноз был купирован в первые сутки (преимущественно в первые часы) заболевания. Сделан вывод о необоснованности госпитализации больных с признаками ОСЛТ в ряде случаев [51].

По результатам исследований, проведенных в Педиатрической клинике Сиднея, число госпитализированных пациентов после проведения им на догоспитальном этапе глюкокортикостероидной терапии (ингаляционной или пероральной) уменьшилось с 53 до 18%, а число реанимационных мероприятий с переводом на ИВЛ – с 10 до 0% [64].

Применение b-2 агонистов короткого действия при развитии острого стеноза гортани, по данным ряда исследований, патогенетически не оправданно [65].

Неотложная терапия бронхообструктивного синдрома у детей на догоспитальном этапе. Основные лечебные мероприятия при синдроме острой бронхиальной обструкции на догоспитальном этапе у детей направлены на уменьшение или купирование инфекционно-воспалительного отека, бронхоспазма, а также обеспечение адекватной оксигенации крови. Цель терапии – разжижение и удаление секрета из дыхательных путей с последующим восстановлением дренажной функции бронхов [35].

В качестве бронхолитической терапии у детей с бронхиальной обструкцией инфекционного генеза используют b-2 агонисты короткого действия, антихолинергические препараты, применяемые ингаляционно с использованием небулайзера.

Физиологическая особенность детей раннего возраста (от 0 до 3 лет) состоит в наличии относительно небольшого количества b-2 адренорецепторов при высокой чувствительности М-холинорецепторов. Учитывая указанный факт, препаратом выбора для купирования бронхиальной обструкции инфекционного генеза являлся комбинированный препарат Беродуал, сочетающий два механизма действия: стимуляцию b-2 адренорецепторов и блокаду М-холинорецепторов. Беродуал содержит синергичные по действию препараты ипратропиум бромид и фенотерол, но имеющие разные точки приложения и механизмы действия. Механизм действия фенотерола (b-2 адреномиметик) связан с активацией сопряженной с рецептором аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования стимулирующего работу кальциевого насоса цАМФ. Эффективность фенотерола обусловлена расслаблением гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, предотвращением развития бронхоспастических реакций, блокадой высвобождения медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток, увеличением мукоцилиарного клиренса [66–68].

Ипратропиума бромид – блокатор М-холинорецепторов – ослабляет влияние парасимпатической нервной системы, оказывает бронходилатирующий эффект и уменьшает секреторную деятельность слизистых желез. Предпочтение назначения его в педиатрической практике определяется особенностями генеза бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста, характеризующимися развитием отека и инфильтрацией слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецией вязкой слизи, нарушениями мукоцилиарного клиренса. У детей первых трех лет в меньшей степени выражен механизм бронхоспазма [69].

Теофеллины короткого действия, которые раньше широко использовали для купирования бронхообструкции, в том числе и у детей раннего возраста, в настоящее время отнесены к препаратам второй очереди в связи с большим количеством побочных эффектов. Основная причина, ограничивающая использование эуфиллина, – его небольшая «терапевтическая широта» (близость терапевтической и токсической концентраций), что требует обязательного определения его в плазме крови. Европейское респираторное общество рекомендует использовать препараты теофеллина у детей только при мониторинге его сывороточной концентрации.

Проведен сравнительный анализ применения ингаляционной небулайзерной терапии БОС и парентерального введения эуфилина, который показал более выраженную при терапии эуфиллином длительность сохранения симптомов бронхиальной обструкции (приблизительно в 1,3 раза). Зарегист-

рирована высокая частота побочных эффектов при использовании эуфиллина: в 22% случаев отмечены гастроинтестинальные, кардиоваскулярные нарушения или изменения со стороны ЦНС [70].

Воспаление слизистой бронхов – основное звено патогенеза бронхиальной обструкции, развившейся на фоне респираторной инфекции, поэтому среднетяжелое и тяжелое течение бронхиальной обструкции у детей требует назначения топических (ингаляционных) глюкокортикостероидов.

Один из механизмов, обеспечивающих выраженный терапевтический эффект глюкокортикоидных гормонов при лечении бронхиальной обструкции, связан с их противовоспалительным действием, которое осуществляется путем торможения секреции БАВ эффекторными клетками бронхов и легких. Показано, что ингаляционная терапия кортикостероидами снижает количество эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже, что свидетельствует об уменьшении активности воспаления [71].

Алгоритм терапии БОС среднетяжелого и тяжелого течения, развившегося на фоне ОРВИ, одинаков для БОС любого генеза, в том числе и для бронхиальной астмы (Зайцева О.В., 2005).

По данным литературы, хороший терапевтический эффект имеет ингаляционное сочетание препаратов. Комбинация Беродуала и Лазолвана позволяет быстрее купировать обусловленную БОС острую дыхательную недостаточность. За счет выраженного бронходилатирующего и противовоспалительного эффектов целесообразно назначение комбинации Беродуала и Пульмикорта [72, 73].

Л.М. Огородова и Е.С. Куликов (2009) выполнили исследование эффективности небулизированной суспензии будесонида на догоспитальном этапе. Показано уменьшение числа повторных вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций в сравнении с группой пациентов, получавших другие режимы терапии [74]. Ранее проведенные популяционные исследования продемонстрировали, что применение иГКС снижает риск развития среднетяжелой и тяжелой бронхиальной обструкции в возрастной группе до 17 лет [75]. (В рандомизированном исследовании *The Childhood Asthma Management Program Research Group* зарегистрирована достоверно меньшая частота госпитализаций и повторных обращений за экстренной помощью среди детей 5–12 лет, получавших ингаляционно будесонид, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [76]).

Таким образом, рациональная стратегия терапии бронхообструктивных состояний, развившихся на фоне острых респираторных заболеваний как на догоспитальном этапе, так и при стационарном лечении, состоит в сочетании бронхолитической

и противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, доставляемыми через небулайзер.

ВЫВОДЫ

Респираторные заболевания, осложненные ОСЛТ и БОС, определяют патогенез развития дыхательной недостаточности у детей по обструктивному типу. Ведущие патогенетические механизмы ОДН – воспалительная инфильтрация, бронхоспазм, мукоциллиарные нарушения, а также гиперсекреция вязкой слизи – способствуют развитию гипоксии и гипоксемии. Существенное значение имеет преморбидный фон.

Тенденция к тяжелому течению обструктивной дыхательной недостаточности при рассматриваемых патологиях обусловлена как характером местных и общетоксических проявлений основного инфекционного процесса, так и ограниченными резервами компенсации.

Патогенетически направлена интенсивная терапия на догоспитальном этапе – своевременное купирование (уменьшение степени выраженности) обструкции дыхательных путей, что значительно улучшает прогноз течения острой дыхательной недостаточности.

Литература

1. Левитэ Е.М. Дыхательная недостаточность. – М.: МОЦ АРТ, 2009, 160 с.
2. Цыбулькин Э.К. Угрожающие состояния у детей. Экстренная врачебная помощь. – СПб.: СпецЛит, 2003, 222 с.
3. Блохин Б.М. Неотложная педиатрия: руководство по детским болезням (Под общ. ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева). – М.: Медпрактика-М, 2005, 600 с.
4. Снисарь В.И. Дыхательная недостаточность у детей // Здоровье Украины, 2009, №4/1, с. 43–45.
5. Неотложная помощь при заболеваниях внутренних органов на догоспитальном этапе (Под ред. В.А. Галкина). – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009, 200 с.
6. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: Гэотар-Мед, 2001, 824 с.
7. Суховецкая В.Ф., Сомкина А.А., Дриневский В.П. и др. Клиника и диагностика острых стенозирующих ларинготрахеобронхитов у детей при ОРВИ различной этиологии // Детские инфекции, 2004, №1, с. 10–15.
8. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики, лечения. – М., 2005, с. 48.

9. Dobrescu O., Geoffroy I., Rousseau E. Acute laryngotracheitis in children. *Pediatrue* 1992; 47 (3): 195–201.
10. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларингитом // *Педиатрия*, 2007, т. 87, №1, с. 133–138.
11. Шаев Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2009, 24 с.
12. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Румянцев А.Г. и др. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа // *Педиатрия*, 2006, №3, с. 14–21.
13. Овсянникова Е.М. Бронхообструктивный синдром инфекционного генеза у детей // *Педиатрия*, 2007, №2, с. 33–36.
14. Кузьменко Л.Г. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза, хламидиоза // *Педиатрия*, 1999, №1, с. 15–20.
15. Emre U. Detection of anti-Chlamydia pneumoniae IgE in children with reactive airway disease. *J Infect Dis* 1995; 172 (1): 265–7.
16. Самсыгина Г.А. Фенспирид при лечении острой респираторной инфекции у детей раннего возраста // *Вопросы соврем. педиатр.*, 2007, т. 6, №5, с. 49–52.
17. Блохин Б.М. Заболевания органов дыхания (Под общ. ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева). – М.: Медпрактика-М, 2007, с. 18–76.
18. Гребенников В.А. и др. Интенсивная терапия в педиатрии (Под ред. В.А. Михельсона). – М.: Гэотар-Мед, 2003, 552 с.
19. Bjornson Candice L., Johnson David W. Croup in the paediatric emergency department. *Paediatr Child Health* 2007; 12 (6): 473–7.
20. Carlsen K.C., Haland G., Carlsen K.H. Natural history of lung function in health and diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (2): 146–50.
21. Saglani S., Malmstrom K., Pelkonen A.S., et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 722–7.
22. Kay A.B. Inflammatory cells in acute and chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135 (6): 63–6.
23. Bousquet J. Asthma *Am J Respir Crit Care Med* 2000.
24. Chung K., Bernes P. Platelet-activating factor: a potent mediator of inflammation. *Postgrad med J* 1989; 65 (764): 420–2.
25. Kaelin R., Center D., Bernardo F., et al. The role of macrophage-derived chemoattractant activities in the early inflammatory events of bleomycin-induced pulmonary injury. *Am Rev Resp Dis* 1983; 128 (1): 132–7.
26. Kraft M., Dukanovik R., Wilson S. Alveolar tissue inflammation in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505–10.
27. Tillie-Leblon I., de Blic J., Jaubert F., et al. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy* 2008; 63 (5): 533–41.
28. Morley J., Smith T. Lung inflammation, its significance for asthma therapy. *Agents Actions* 1989; 26 (1–2): 31–9.
29. Делягин В.М. Острые респираторные заболевания у детей // *Педиатрия*, 2009, №1, с. 38–42.
30. Ware L.B., Matthay M.A. The Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342 (18): 1334–49.
31. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г. Вирусная инфекция в пульмонологии // *Тер. арх.*, 1992, №3, с. 142–150.
32. Bol J., Carlsen K.H. Asthma, the critical issue. A symposium report; 1992. March 20–21; Oslo, Norway, p. 1–24.
33. Zhou G., Dada L., Sznajder J. Regulation of alveolar epithelial function by hypoxia. *Eur Respir J* 2008; 31: 1107–13.
34. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Арташесова А.В. Аллергические заболевания. – М.: Медицина, 1984, 271 с.
35. Чешик С.Г., Вартамян Р.В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение // *Детские инфекции*, 2004, №1, с. 43–49.
36. Котлуков В.К., Блохин Б.М. Особенности иммунного статуса часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой // *Педиатрия*, 2007, №4, с. 9–25.
37. Орлова С.Н., Рывкин А.И., Побединская Н.С. О некоторых механизмах рецидивирующего течения стенозирующих ларинготрахеитов у детей // *Вест. оторинолар.*, 2007, №2, с. 16–19.
38. Харламова Ф.С., Бевза С.Л., Кладова О.В. и др. Опыт применения Иммунала при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у часто и длительно болеющих детей // *Детск. инфекц.*, 2006, №3, с. 61–66.
39. Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром / В кн.: Частная анестезиология и реаниматология. – М.: Медицина, 2008.
40. Gasiorska J., Czerwionka-Szaflarska M. Can obstructive bronchitis be a risk factor of bronchial asthma in infants and small children? *Pol Mercur Lekarski* 2009; 26 (156): 77–81.
41. Harrison A.M., Bonville C.A., Rosenberg H.F. Respiratory syncytial virus-induced chemokine expression in the lower airways: eosinophil recruitment and degranulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1918–24.
42. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему // *Педиатрия*, 2007, т. 9, №1, с. 33–38.
43. Raza A., Kurukulaaratchy R.J., Arshad S.H. Predicting risk of asthma in wheezing infants. *Thorax* 2008; 63 (1): 8–13.
44. Frey U., Mutius E. The Challenge of managing wheezing in infants. *New Engl J Med* 2009; 360 (20): 2130–3.
45. Блохин Б.М. Основы догоспитальной помощи детям с неотложными состояниями // *Вопросы практич. педиатр.*, 2006, т. 1, №1, с. 22–27.
46. Верткий А.Л., Городецкий В.В., Дадькина А.В. и др. Актуальные аспекты оказания неотложной помощи больным с заболеваниями органов дыхания на догоспитальном этапе // *Качество жизни. Медицина*, 2004, т. 4, №1, с. 51–57.

47. Гагиева Д.А., Могушков А.М. Место небулайзерной терапии в лечении детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом и бронхиальной астмой // Вест. педиатр. фармакол. и нутрициол., 2004, т. 1, №1, с. 27–31.
48. Коростовцев Д.С. Небулайзерная терапия в педиатрической практике с применением ингаляторов «Бореал», «Дельфин», «Тревел-неб плюс», «Аэрмист». – М.: ООО «Интер-Этон», 2008, 34 с.
49. Авдеев С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике // Русск. мед. журнал, 2001, т. 9, №5, с. 189–196.
50. Leung A.K., Kellner J.D. Viral croup: a current perspective. J Pediatr Health Care 2004; 18 (6): 297–301.
51. Бакрадзе М.Д., Дармалян А.С., Таточенко В.К. Рациональная терапия крупы у детей // Вопр. современ. педиатр., 2007, т. 6, №5, с. 32–36.
52. Корякина И.П., Гришкина Л.Ю. Ингаляционная терапия острого стенозирующего ларинготрахеита // Росс. педиатр. журнал, 2002, №2, с. 10–13.
53. Rowe B.H. Corticosteroid treatment for acute croup. Annals Emerg Med 2002; №40: 353–5.
54. Godden C.W., Campbell M.J., Hussey M., et al. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. Arch Dis Child 1997; 76 (2): 155–8.
55. Bjornson C.L., Klassen T.P., Williamson J., et al. Treatment of mild croup with a single dose of oral dexamethasone: a multicenter, placebo-controlled trial. New Engl J Med 2004; 315: 1306–13.
56. Luria J.W., Gonzalez-del-Rey J.A., DiGiulio G.A., et al. Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 55 (12): 1340–5.
57. Laurie B., Lie D. Dexamethasone helpful for children with mild croup. N Engl J Med 2004; 351: 1306–13.
58. Geelhoed G.C. Budesonid offers no advantage when added to oral dexamethasone in the treatment of croup. Paediatr Emerg Care 2005; 21 (6): 359–62.
59. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей / Метод. пособ. для врачей. – М., 2004, 40 с.
60. Pitsios C., Stefanaki E.C., Helbling A. Type IV delayed-type hypersensitivity of the respiratory tract due to budesonide use: report of two cases and a literature review. Prim Care Respir J 2009 Oct 13; pii: pcrj-2009-04-0035. doi: 10.4104/pcrj.2009.00061.
61. Matsumoto H., Ishihara K., Tsuyoshi H., et al. Effect of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone density in asthmatic patient. Chest 2001; 118: 1315–21.
62. Togood J.H., Baskerville J., Jennings B., et al. Bioequivalent doses of budesonide and prednisolone in moderate and severe asthma. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 688–700.
63. Wales D., Makker H., Kane J., et al. Systemic bioavailability and potency of high-dose inhaled corticosteroids. Chest 1999; 115: 1278–84.
64. Bjornson C.L., Johnson D.W. Croup in the paediatric emergency department. Paediatr Child Health 2007; 12 (6): 473–7.
65. Kaditis A., Wald E. Viral croup: current diagnosis and treatment. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 827–34.
66. Genne H.A., Батырева О.В., Малышев В.С. Фармакотерапия бронхиальной астмы у детей. Комбинированная бронхолитическая терапия обострения бронхиальной астмы у детей // Педиатрия, 2007, т. 9, №1, с. 45–52.
67. Lanes S.F., Garrett J.E., Wentworth C.E., et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. Chest 1998; 114 (2): 365–72.
68. Hardasmalani M.D., DeBari V., Bithoney W.G. Levalbuterol versus racemic albuterol in the treatment of acute exacerbation of asthma in children. Pediatr Emerg Care 2005; 21 (7): 415–9.
69. Saglani S., Payne D.N., Jin J., et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 858–64.
70. Малахов А.Б., Макаров С.А., Малахов М.А. и др. Новые возможности лечения бронхообструктивного синдрома у детей // Пульмонология, 2001, №4, с. 55–59.
71. Gauvreau G.M., Watson R.M., Jordana M., et al. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1267–71.
72. Rabe K.F., Pizzichini E., Stallberg B., et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest 2006; 129 (2): 246–56.
73. Genne H.A., Денисова А.П., Колосова Н.Г. Комбинированная терапия среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей // Педиатрия, 2007, т. 9, №1, с. 45–51.
74. Огородова Л.М., Куликов Е.С. Сравнительная эффективность небулизированной суспензии будесонида для снижения риска повторных обращений за неотложной помощью или госпитализации детей младшего возраста с бронхиальной астмой // Педиатрия, 2009, №1, с. 37–43.
75. McLaughlin T., Leibman Ch., Patel P., et al. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications. Cur Med Res Opin 2007; 23 (6): 1319–28.
76. The Childhood asthma management program research group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343: 1054–63.