

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИМ. П. ЛУМУМБЫ

На правах рукописи

ЦЫГАНКОВ АЛЕКСАНДР ЕВГЕНЬЕВИЧ

**ТЯЖЁЛЫЙ ОСТРЫЙ БРОНХИОЛИТ У ДЕТЕЙ:
ЭТИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА,
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ**

3.1.21 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель —
доктор медицинских наук, профессор
Овсянников Дмитрий Юрьевич

Москва 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ТЯЖЁЛЫЙ ОСТРЫЙ БРОНХИОЛИТ У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ТЕРАПИЯ (обзор литературы).....	12
1.1. Этиология и факторы риска тяжёлого течения острого бронхиолита у детей.....	12
1.2. Введение жидкости и контроль электролитов.....	14
1.3. Ингаляционная бронхолитическая терапия.....	15
1.4. Ингаляции эпинефрина.....	16
1.5. Глюкокортикостероиды.....	17
1.6. Ингаляции с 3% гипертоническим раствором натрия хлорида.....	18
1.7. Респираторная поддержка	19
1.8. Воздушно-гелиевая смесь.....	27
1.9. Антибактериальная терапия	28
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.....	31
2.1. Дизайн исследования, пациенты, верификация диагнозов и шкалы, терапия.....	31
2.1.1. Первый этап исследования	32
2.1.2. Второй этап исследования	35
2.1.3. Третий этап исследования	36
2.1.4. Четвертый этап исследования	37
2.2. Методы.....	38
2.2.1. Клинико-anamнестическое и объективное исследование	38
2.2.2. Лабораторные и инструментальные исследования	39
2.2.3. Использованные шкалы	40
2.2.4. Статистические методы	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	46
3.1. Этиология тяжёлого острого бронхиолита.....	46

3.2. Факторы риска тяжёлого течения острого бронхиолита	46
3.3. Терапия тяжёлого острого бронхиолита.....	47
3.4 Этиология тяжёлого острого бронхиолита в зависимости от наличия факторов риска	48
3.5. Клинические показатели, осложнения и исходы у детей с острым бронхиолитом в зависимости от наличия/отсутствия факторов риска.....	49
3.6. Частота применения различных вариантов терапии у наблюдавшихся детей с острым бронхиолитом.....	51
3.7. Особенности тяжёлого острого бронхиолита метапневмовирусной этиологии у детей.....	53
3.8. Эффективность 3% гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия	55
3.9. Клиническое наблюдение	58
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
ВЫВОДЫ	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Острый бронхиолит (ОБ) — это острое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол, развивающееся у детей первых двух лет жизни. Наиболее часто ОБ встречается у детей первого года жизни (более 80% случаев), 7–14% из которых требуют стационарного лечения, в мире ОБ является наиболее распространенной причиной госпитализации у детей в возрасте до 2-х лет [Клинические рекомендации — Острый бронхиолит, 2021]. Диагноз «ОБ» применяется в отношении первого эпизода остро развившегося бронхообструктивного синдрома, вызванного вирусной инфекцией, у детей первых двух лет жизни. Согласно отечественным региональным данным, заболеваемость ОБ составляет 114–137 на 1 000 детей [Сухорукова Д.Н., 2017]. Диагноз «ОБ» клинический, диагностическими критериями ОБ у детей являются возраст до двух лет, субфебрильная или нормальная температура, апноэ (типично для недоношенных детей), ринит/назофарингит, сухой кашель, свистящее дыхание, снижение толерантности к энтеральному питанию, тахипноэ, одышка, вздутие или бочкообразная форма грудной клетки, снижение эластичности грудной клетки при пальпации, коробочный перкуторный звук, крепитация, свистящие, влажные мелкопузырчатые диффузные хрипы [Клинические рекомендации — Острый бронхиолит, 2021].

Основная причина поступления детей с ОБ в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — острая дыхательная недостаточность (ОДН), ОБ является наиболее распространенной причиной ОДН у младенцев в странах с высоким уровнем дохода. До 10% госпитализированных детей нуждается в лечении в условиях ОРИТ [Schlapbach L.J., 2017]. По данным 9-летнего исследования, в США доля больных с ОБ в ОРИТ составляет 19,3% [Pelletier J.H., 2021], при этом усредненный показатель смертности — 2,8 на 100 000 тыс. детей

[Mahant S., 2021]. Максимальные показатели смертности могут достигать 2–9% среди больных с ОБ, поступивших в ОРИТ [Marcos-Morales A., 2021].

За последние два десятилетия во многих странах мира, включая Российскую Федерацию, были опубликованы руководящие принципы по ведению больных с ОБ, но ни одно из них не было специально посвящено группе пациентов с тяжёлым течением заболевания [American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis, 2014, Baraldi E., 2014, Friedman J.N., 2014, NICE Guideline, 2015, Tapiainen T., 2016, O'Brien S., 2019, Клинические рекомендации — Острый бронхиолит, 2021]. Несмотря на рекомендации, остается высокая частота использования методов лечения, не показавших своей эффективности; влияние этих руководящих принципов на реальную клиническую практику при тяжёлом течении ОБ может быть спорным. Современные исследования демонстрируют отсутствие консенсуса в подходах к респираторной поддержке и высокую распространенность назначения не рекомендованных групп препаратов, в частности бронхолитиков (31–83%), антибиотиков (19–70%), глюкокортикостероидов (ГКС, 5–33%), неоднозначно отношение и к другим методам лечения [Marcos-Morales A., 2021, Mecklin M., 2015, Pierce H.C., 2015].

Степень разработанности темы

В группе высокого риска тяжёлого течения ОБ находятся недоношенные дети, дети с врождёнными пороками сердца, бронхолёгочной дисплазией и другими хроническими заболеваниями [Клинические рекомендации — Острый бронхиолит, 2021]. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является ведущим этиологическим фактором, вызывающим тяжелое течение острого бронхиолита у таких пациентов [Овсянников Д.Ю., 2017, 2022]. Наименее изучены особенности течения тяжёлого ОБ, вызванного иными вирусами, в частности метапневмовирусом [Нароган М.В., 2016, Овсянников Д.Ю., 2017].

В литературе представлено достаточно данных по лечению детей с ОБ. Сформулированы руководящие принципы по ведению пациентов с ОБ более чем в 30 странах мира, терапевтический подход в основном сводится к поддержке дыхания и обмена веществ [American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis, 2014, Baraldi E., 2014, Friedman J.N., 2014, NICE Guideline, 2015, Tapiainen T., 2016, O'Brien S., 2019, Клинические рекомендации — Острый бронхиолит, 2021]. Несмотря на обилие исследований, нет достоверных данных относительно альтернативных методов лечения (например, стероиды, ингаляционный гипертонический раствор), которые не могут быть рекомендованы к широкому применению. Однако, данная информация сформирована в основном на общей популяции пациентов с ОБ и часто не применима к пациентам с тяжёлым течением заболевания [Marcos-Morales A., 2021].

С позиции доказательной медицины в современных согласительных документах не рекомендовано рутинное применение лекарственных препаратов, а также отсутствуют четкие рекомендации по респираторной поддержке и отдельным аспектам интенсивной терапии у детей с ОБ [Mecklin M., 2015, Marcos-Morales A., 2021]. В современных клинических протоколах не рекомендовано рутинное применение исследованных препаратов. В частности, по сегодняшний день, в литературе широко обсуждается эффективность 3% гипертонического раствора натрия хлорида при ОБ, проводится поиск групп пациентов, у которых данный препарат принесет наибольшую пользу [Stobbelaar K., 2019, Wang Z.Y., 2019, Sapkota S., 2021, Elliott S.A., 2021, Lin J., 2022].

Цель исследования

Целью исследования явилась оптимизация ведения пациентов с тяжёлым острым бронхиолитом на основании изучения этиологии, факторов риска, особенностей течения и терапии.

Задачи исследования

1. Изучить этиологию, факторы риска острого бронхиолита у детей, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии.
2. Охарактеризовать проводимую терапию острого бронхиолита у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии в реальной клинической практике.
3. Установить этиологическую структуру и клинические особенности острого бронхиолита тяжёлого течения в зависимости от наличия факторов риска у детей.
4. Описать особенности тяжёлого острого бронхиолита метапневмовирусной этиологии у детей.
5. Оценить эффективность включения в терапию ингаляций с 3% гипертоническим раствором натрия хлорида с гиалуронатом натрия у детей с тяжёлым течением острого бронхиолита.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации определена этиологическая структура и факторы риска, проводимая терапия острого бронхиолита у детей, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Установлена этиологическая структура и клинические особенности острого бронхиолита тяжёлого течения в зависимости от наличия факторов риска.

Описаны особенности тяжёлого острого бронхиолита метапневмовирусной этиологии.

Оценена эффективность включения в терапию ингаляций с 3% гипертоническим раствором натрия хлорида с гиалуронатом натрия у детей с тяжёлым течением острого бронхиолита.

Теоретическая и практическая значимость

Высокая частота РСВ в этиологии острого бронхоолита тяжёлого течения у детей с факторами риска обосновывает необходимость иммунопрофилактики данной инфекции с помощью паливизумаба.

Не только РСВ, но и другие респираторные вирусы, а также *V. pertussis* являются этиологическими агентами острого бронхоолита тяжёлого течения, что необходимо учитывать при проведении этиологической диагностики.

Терапия острого бронхоолита тяжёлого течения в отделениях реанимации и интенсивной терапии в условиях реальной клинической практики характеризуется высокой частотой использования нерекомендуемых из-за неэффективности лекарственных препаратов (антибактериальные препараты, системные и ингаляционные глюкокортикостероиды), в связи с чем имеются ресурсы по уменьшению лекарственной нагрузки и полипрагмазии.

Острый бронхоолит тяжёлого течения — заболевание, наиболее часто вызываемое РСВ у детей первых месяцев жизни с факторами риска (недоношенность, бронхолёгочная дисплазия, врождённые пороки сердца, множественные врождённые пороки развития, синдром Дауна), характеризующееся более выраженной дыхательной недостаточностью по сравнению с детьми без факторов риска.

Установлены преимущества терапии острого бронхоолита тяжёлого течения с помощью 3% гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия в виде улучшения клинико-функциональной динамики ко вторым суткам заболевания, оцененной по модифицированной клинической шкале астмы Вуда.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической практике отделения реанимации и интенсивной терапии для терапевтических больных в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница

Департамента здравоохранения города Москвы», отделения реанимации и интенсивной терапии детского инфекционного корпуса государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка»» Департамента Здравоохранения города Москвы», на базе которых выполнена работа.

Материалы диссертации используются в лекциях и практических занятиях со студентами, интернами, ординаторами и слушателями непрерывного медицинского образования, проводимых на кафедре педиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Острый бронхиолит — полиэтиологическое заболевание с возможностью смешанной вирусно-вирусной этиологии, ассоциации с коклюшем, в тяжёлых случаях наиболее часто вызываемое РСВ, предотвратимым с помощью пассивной иммунопрофилактики.

2. Терапия тяжёлого острого бронхиолита у пациентов с факторами риска тяжёлого течения (недоношенность, бронхолёгочная дисплазия, врождённые пороки сердца, множественные врождённые пороки развития, синдром Дауна) сопровождается более высокой потребностью в респираторной поддержке и антибактериальной терапии.

3. Добавление 3% гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия может улучшать течение тяжёлого острого бронхиолита.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIV ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского (г. Москва, 2022), VII Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов (г. Москва, 2022), VIII Всероссийской мультимедийной научно-практической конференции «Актуальные вопросы

современной перинатологии «Сложный случай» (2022), Всероссийской конференции с международным участием «IX Беломорский симпозиум» (г. Архангельск, 2022), IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» (г. Сочи, 2022), XXIII ежегодном конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (г. Москва, 2024).

Диссертация апробирована на методическом совещании кафедры педиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы» Министерства образования и науки Российской Федерации, протокол №2 от 16 сентября 2025 г.

Личный вклад соискателя в разработку темы

Автором был проведён обзор литературных источников по теме исследования, разработан дизайн исследования, проведён сбор и дана оценка анамнестическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным. Выполнена статистическая обработка данных исследования и интерпретация полученных результатов. Полученные данные обсуждены автором в научных публикациях и докладах, внедрены в практику.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 7 публикаций в изданиях, индексируемых в базе данных SCOPUS.

Структура и объём диссертации

Работа состоит из 4 глав, введения, основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 28

отечественных и 136 зарубежных источников, иллюстрирована 14 таблицами и 8 рисунками.

ГЛАВА 1.

ТЯЖЁЛЫЙ ОСТРЫЙ БРОНХИОЛИТ У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ТЕРАПИЯ (обзор литературы)

1.1. Этиология и факторы риска тяжёлого течения острого бронхиолита у детей

Данные об этиологии ОБ во многих странах значительно разнятся, однако бесспорным лидером в структуре вирусов, вызывающих ОБ, является РСВ, причастный к 60–80% случаев ОБ. Второе место в этиологии ОБ занимают риновирусы, вызывая от 14 до 30% случаев заболевания (у недоношенных детей до 40%), далее следуют бокавирус (14–15%), метапневмовирус (3–12%). Реже ОБ вызывают энтеровирус (серотип D-68), аденовирус, коронавирус (не SARS-CoV-2), вирусы гриппа и *M. pneumoniae*, суммарно на данные возбудители приходится от 1 до 8% случаев ОБ у детей [Клинические рекомендации – Острый бронхиолит, 2021, Овсянников Д.Ю., 2022, Midulla F., 2012]. Примерно в одной трети случаев ОБ обнаруживается более одного вируса [Mansbach J.M., 2012]. Полагают, что ко-инфекция приводит к более длительному течению болезни, усилению тяжести симптомов и повышенному риску гипоксемии [Bont L., 2016]. В одном из исследований показано, что *V. pertussis* встречалась у 7,1% больных с ОБ (у 39,7% детей в возрасте до трёх месяцев), при этом пик заболеваемости приходился на май, а клиническая картина была более мягкой, чем при РСВ-бронхиолите [Chen S., 2021].

До настоящего времени РСВ остается наиболее частой причиной ОДН у детей грудного возраста в странах с высоким уровнем дохода [Midulla F., 2012, Mansbach J.M., 2012]. Ежегодно у детей в возрасте до 5 лет во всем мире до 1 миллиона госпитализаций и 59 600 смертей в стационаре связаны с острыми инфекциями нижних дыхательных путей, ассоциированными с РСВ [Shi T., 2017]. Наблюдательное исследование, проведённое в одном из ОРИТ Австралии за 10 лет, включавшее 604 детей с ОБ (средний возраст 4 месяца), показало, что в 94%

случаев ОБ был вызван РСВ, при этом фактором риска искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) являлось наличие тяжёлого сопутствующего заболевания. Всего 32% пациентов нуждались в ИВЛ, а 25% проводилась ИВЛ в связи с тяжёлым течением ОБ и ее проведение не было связано с преморбидным фоном. Средняя продолжительность пребывания детей в ОРИТ составила 3,7 дня, а дальнейшее пребывание в стационаре — 3,6 дня. В данном исследовании сообщалось о смерти 3-х пациентов в возрасте до 1 года с РСВ-инфекцией, при этом все трое имели тяжёлые сопутствующие заболевания (врождённый порок сердца, иммунодефицит, онкогематологическое заболевание) [Pham H., 2020].

Пандемия SARS-CoV-2 и связанные с ней социальные ограничения внесли существенный вклад в изменение эпидемиологии привычной сезонной заболеваемости во многих странах мира, тем самым повлияв на динамику передачи респираторных патогенов, в частности, значительно снизив заболеваемость ОБ [Binns E., 2022]. По современным представлениям инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, по-видимому, не является причиной заболеваемости ОБ у детей [Andina-Martinez D., 2022].

Наиболее часто пациентами ОРИТ становятся дети с тяжёлым течением заболевания из групп риска, имеющие наибольшую тяжесть ОБ по различным шкалам и наиболее часто нуждающиеся в проведении респираторной поддержки. Особо можно выделить, гемодинамически значимые врождённые пороки сердца (ВПС), возраст детей менее трёх месяцев, низкую массу тела для гестационного возраста (ГВ), недоношенность (существует обратно пропорциональная зависимость между ГВ и тяжестью течения ОБ), бронхолёгочную дисплазию (БЛД), анатомические дефекты, нарушающие мукоцилиарный клиренс, иммунодефициты, нервно-мышечные заболевания, муковисцидоз, синдром Дауна и другие факторы [Клинические рекомендации — Острый бронхит, 2021, Овсянников Д.Ю., 2017, Овсянников Д.Ю., 2022].

1.2. Введение жидкости и контроль электролитов

Совокупность таких клинических проявления ОБ, как тахипноэ, лихорадка и обильные слизистые выделения из носа, в сочетании со снижением толерантности к энтеральной нагрузке, может привести к обезвоживанию, что является одним из самых распространенных осложнений у госпитализированных детей с ОБ [Karampatsas K., 2019]. По сей день являются предметом дискуссий использование энтерального или внутривенного пути введения жидкости в зависимости от тяжести состояния и клинической ситуации, типа респираторной поддержки при ОБ. Существуют исследования, демонстрирующие безопасность энтерального пути, как единственного пути при введении жидкостей у больных с ОБ, при проведении высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) [Babl F.E., 2020]. Не менее важной представляется проблема развития перегрузки жидкостью и ее связи с ухудшением клинических исходов ОБ [Flore-Gonzalez J.C., 2019, Inglese S.A., 2017]. Большинство педиатрических стационаров придерживается рекомендации у пациентов с ОБ использовать жидкость для внутривенного или энтерального введения в объеме 2/3–3/4 от физиологической потребности [Flore-Gonzalez J.C., 2019, Inglese S.A., 2017, Inglese S.A., 2019].

При острых респираторных инфекциях риск гипонатриемии увеличивается на 29–59%, особенно у пациентов с ОБ [Lavagno C., 2017]. Причинами этого могут быть синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ), сочетание лихорадки с нарушением толерантности к энтеральной нагрузке, а также неправильное введение жидкости [Lavagno C., 2017, Moritz M.L., 2019]. Исследования демонстрируют, что у детей с ОБ при развитии гипонатриемии отмечается более низкое насыщение (сатурация) периферической крови кислородом (SpO_2) и более высокие уровни С-реактивного белка [Gultekingil A., 2021]. Судороги возникают по меньшей мере у 3% детей первых трёх месяцев жизни с тяжёлым течением ОБ, у которых гипонатриемия была выявлена в качестве одного из факторов риска развития судорог [Huguet A., 2021]. АДГ обычно секретруется в ответ на осмолярные стимулы, но также секретруется и в ответ на

другие неосмотические стимулы [Lavagno C., 2017, Moritz M.L., 2019, Gultekingil A., 2021]. Одним из возможных механизмов данного нарушения является уменьшение наполнения левого предсердия из-за гиперинфляции лёгких или повышение легочного сосудистого сопротивления, что также может привести к гипоксемии [Rodrigues R.M., 2014]. Медиаторы воспаления, по-видимому, играют роль в неосмотической секреции АДГ, особенно фактор некроза опухолей (ФНО) α , интерлейкин (ИЛ) 1β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [Lavagno C., 2017, Swart R.M., 2011]. Предполагается, что воспалительные стимулы и ИЛ-6 влияют не только на переднюю часть гипофиза и ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, но и на секрецию гормонов задней доли гипофиза, включая АДГ [Swart R.M., 2011]. Также было показано, что ИЛ-1 и ФНО- α снижают эпителиальный транспорт натрия за счёт снижения экспрессии и функции апикальных натриевых каналов и базолатеральной натрий-калиевой АТФазы [Kreydiyyeh S.I., 2004].

За последние десятилетия все чаще сообщалось о гипонатриемии, вызванной гипотоническими жидкостями [Freeman M.A., 2012]. Тяжелая гипонатриемия определяется как уровень натрия в плазме крови <125 ммоль/л и связана с гипонатриемической энцефалопатией, отеком головного мозга [Frouget T., 2012]. Чтобы избежать данного критического ятрогенного осложнения, Американская академия педиатрии в 2018 г. опубликовала рекомендации по инфузионной терапии у детей, в которых содержится рекомендация назначать детям изотонические внутривенные растворы [Feld L.G., 2018]. Вместе с тем есть исследования, демонстрирующие схожую частоту развития гипонатриемии при сравнении 0,45% и 0,9% натрия хлорида [Kumar M., 2020].

1.3. Ингаляционная бронхолитическая терапия

Ингаляционные бронхолитики хорошо зарекомендовали себя как высокоэффективное средство лечения бронхиальной астмы (БА). Несмотря на существенные различия патогенеза и патоморфологии ОБ (обтурация бронхиол экссудатом) и БА (бронхоспазм, отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи), в представлениях многих клиницистов господствует мнение о том, что

бронхолитики могут уменьшить выраженность ОДН у пациентов с ОБ [Овсянников Д.Ю., 2022]. На самом деле, бронхолитики, такие как салбутамол, не влияют положительным образом на показатели госпитализации у детей с ОБ [Gadomski A.M., 2014].

Метаанализ показал, что салбутамол не следует рекомендовать для лечения ОБ у детей, и его назначение не оказывало влияния на течение ОБ. Кроме того, данная терапия может привести к побочным эффектам [Cai Z., 2020]. Рутинное применение ингаляционных бронходилататоров не рекомендуется. Вероятно, у лишь небольшой группы детей с ОБ, особенно у детей с атопией в анамнезе, может наблюдаться обструкция дыхательных путей, поддающаяся коррекции бронходилататорами. Прагматичный подход однократного использования ингаляционного салбутамола часто затруднен вариабельностью исходных клинических данных в каждом конкретном случае. Однако, основываясь на клиническом опыте, в отечественных рекомендациях указано, что бронхолитики можно попробовать, и если они окажутся эффективными для конкретного пациента, то терапию ими целесообразно продолжить. Оценка эффективности проводится на основании снижения частоты дыхательных движений (ЧДД), увеличения показателя SpO₂ после ингаляции салбутамола [Клинические рекомендации — Острый бронхит, 2021]. Возможно, в ответе на терапию имеет значение подтип вируса. Оказалось, что пациенты, инфицированные генотипами ON1 и BA PCB, имеют наибольшую вероятность эффективности терапии салбутамолом [Rodríguez-Martínez C.E., 2021].

1.4. Ингаляции эпинефрина

Кокрановский обзор 2011 г. демонстрирует превосходство рацемического эпинефрина по сравнению с плацебо в отношении краткосрочных результатов для амбулаторных пациентов с ОБ, но нет доказательств эффективности повторной дозы или длительного применения эпинефрина или сочетания эпинефрина и дексаметазона у госпитализированных пациентов [Hartling L., 2011]. Несмотря на то, что применение эпинефрина широко не рекомендуется в обычных случаях, а

если и предпринимается попытка провести пробную ингаляцию эпинефрина в качестве терапии «спасения», то дальнейшее лечение следует проводить при наличии явных признаков клинического улучшения [Friedman J.N., 2014].

Недавние исследования показывают, что применение ингаляции рацемического эпинефрина в качестве препарата первой линии терапии значительно сокращает длительность пребывания в стационаре [Haskell L., 2021, Yasin F., 2021]. Отмечено значимое снижение продолжительности респираторной поддержки и времени нахождения в ОРИТ [Gelbart B., 2022]. Однако применение эпинефрина в виде ингаляций у детей в России относится к терапии off label. Кроме того, эффективность и безопасность выпускаемой формы эпинефрина для применения ингаляций у детей в нашей стране не изучалась.

1.5. Глюкокортикостероиды

В ранних исследованиях на общей популяции больных детей с ОБ было показано, что назначение топических и системных ГКС не снижает количество госпитализаций и длительность пребывания в стационаре [Fernandes R.M., 2013]. ГКС могут быть полезны детям с тяжёлым течением ОБ при отягощенном семейном анамнезе по атопии. В некоторых исследованиях показана эффективность пероральных форм преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут или дексаметазона в дозе 1 мг/кг в первые сутки, а затем 0,6 мг/кг в течение ещё 4-х дней [Ahsan Baig M.M., 2019, Alansari K., 2013]. Однако рутинное назначение ГКС не является обоснованным при ОБ, не оказывает существенного влияния на продолжительность ИВЛ у детей с ОБ [van Woensel J.V., 2011]. При этом введение ГКС может играть положительную роль при постэкстубационном стридоре [Kimura S., 2020], может улучшить исходы при развитии острого респираторного дистресс-синдрома у детей, однако для подтверждения данных необходимы дальнейшие исследования [Drago V.V., 2015].

На сегодняшний день распространенность применения ГКС у детей с ОБ в ОРИТ составляет в среднем 23–37% [Pelletier J.H., 2021, Marcos-Morales A., 2021,

Mecklin M., 2018, Guitart C., 2019]. Возможным показанием для ингаляционных ГКС при ОБ может быть БЛД [Овсянников Д.Ю., 2022].

1.6. Ингаляции с 3% гипертоническим раствором натрия хлорида

Эффективность ингаляций 3% гипертонического раствора натрия хлорида (3% ГРНХ) широко обсуждается последние десятилетия и в литературе до сегодняшнего дня по данному вопросу нет однозначного мнения. В Кокрановском систематическом обзоре 2013 г. сообщалось, что использование 3% ГРНХ у детей с ОБ может сократить время нахождения в стационаре [Zhang L., 2013], однако дальнейшие исследования показали значительную неоднородность доказательств, что сделало доказательства менее убедительными. В двух метаанализах, проведённых с 2016 по 2020 г., поставлена под сомнение эффективность ингаляций с 3% ГРНХ и не рекомендовано его рутинное назначение [Heikkilä P., 2021, Brooks S.G., 2016]. Однако основная масса исследований, на которых основаны доказательства, проводились на общей популяции детей с ОБ, при этом недостаточно широко была изучена эффективность его применения у пациентов с тяжёлым течением заболевания, особенно нуждающихся в лечении в условиях ОРИТ.

Ретроспективное исследование 2019 г. на группе пациентов в ОРИТ показало снижение продолжительности респираторной поддержки и времени нахождения в ОРИТ у детей с РСВ-бронхиолитом, получавших терапию 3% ГРНХ [Stobbelaar K., 2019]. В метаанализах 2019 и 2021 г. продемонстрирована значительная корреляция между использованием 3% ГРНХ и уменьшением времени госпитализации, показан более низкий показатель оценки по клинической шкале тяжести ОБ [Wang Z.Y., 2019, Lin J., 2022]. Также сравнивалась эффективность ингаляций с 0,9% хлоридом натрия с 3% ГРНХ, подтвердившая преимущества использования 3% ГРНХ, но не было выявлено существенной разницы с более концентрированными растворами хлорида натрия [Lin J., 2022, Sapkota S., 2021]. Использование в терапии 3% ГРНХ самого по себе, или в сочетании с эпинефрином, может сокращать пребывание ребёнка в стационаре [Elliott S.A.,

2021], а также может экономить средства для лечения больных с ОБ [Buendía J.A., 2021]. Дальнейшие исследования по данной проблеме представляются достаточно перспективными.

1.7. Респираторная поддержка

Респираторная поддержка у детей с ОБ, как правило, обеспечивается поэтапно. В течение многих лет при нарастании ОДН и развитии потребности в дополнительном кислороде пациенты получали кислородотерапию холодной и плохо увлажненной кислородно–воздушной смесью, доставляемой с помощью лицевой маски или носовых канюль с низким потоком, либо у детей первых месяцев жизни применялась кислородная палатка, создающая наибольшую концентрацию кислорода. Критерием начала кислородотерапии является SpO_2 устойчиво ниже 92% у детей старше 6 недель жизни, и устойчиво ниже 90% у детей в возрасте до 6 недель или при наличии сопутствующего заболевания для детей любого возраста [NICE Guideline, 2015].

При более тяжёлом состоянии, нишу между кислородотерапией и ИВЛ, усиливая преимущества первого метода и устраняя недостатки второго, заняли методики неинвазивной респираторной поддержки, такие как ВПО, методика подачи нагретого и увлажненного высокого потока воздушно-кислородной смеси через носовые канюли, а также разновидности методик неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ) с постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Общими патофизиологическими аспектами при использовании методик неинвазивной респираторной поддержки, является «вымывание» анатомического мертвого пространства, уменьшение сопротивления верхних дыхательных путей, создание положительного давления в дыхательных путях, что в совокупности улучшает механику дыхания, уменьшает дополнительную работу дыхательной мускулатуры, тем самым уменьшая метаболические затраты, а дополнительное увлажнение и подогревание кислородно–воздушной смеси способствует уменьшению бронхokonстрикции и улучшает выведение мокроты [Goligher E.C., 2017]. Неинвазивная респираторная поддержка в последние десятилетия хорошо

зарекомендовала себя у данной группы пациентов, как промежуточный этап лечения перед эндотрахеальной интубацией. Имеются многочисленные данные о том, что методики НИВЛ могут уменьшать количество интубаций у данной группы пациентов, хотя в наиболее тяжёлых случаях интубацию откладывать не следует [Jat K.R., 2019].

В последние годы у детей с ОБ ВПО используется все чаще [Borgi A., 2021, Delacroix E., 2021]. ВПО является безопасной методикой для проведения респираторной поддержки у детей с ОБ и может рассматриваться как стартовая респираторная поддержка при неэффективности кислородотерапии [Dafydd C., 2021]. У детей грудного возраста было показано, что при создании потока 2 л/кг/мин в глотке создается давление не менее 4 см водн. ст. [Milési C., 2014]. В ретроспективном исследовании, включавшем тяжёлых пациентов, продемонстрирована эффективность стартовой скорости потока 1,5 л/кг/мин над скоростью потока 1 л/кг/мин [Ball M., 2022]. По данным исследований стартовые параметры ВПО могут быть следующие: скорость потока 1,5–2 л/кг/мин до 10–12 кг, далее + 0,5 л на каждый последующий кг массы тела в минуту, максимально до 50 л/мин; фракция кислорода (FiO_2) от 40 до 60%, далее проводится титрование по SpO_2 . Проведённое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) в 16-ти ОРИТ у детей в возрасте младше 6 месяцев, в котором сравнивалось проведение ВПО с потоками 2 л/кг/мин и 3 л/кг/мин, показало, что более высокий поток не снижал количество ухудшений, потребовавших интубации трахеи, в то же время в группе с более высоким потоком повышался уровень дискомфорта [Milési C., 2018].

Как показано в нескольких исследованиях, использование ВПО вне ОРИТ может снижать частоту госпитализаций в данные отделения. В РКИ, включавшем 202 ребёнка первых двух лет жизни, наблюдалась неэффективность лечения вне ОРИТ при использовании ВПО с потоком 1 л/кг/мин по сравнению со стандартной кислородотерапией у меньшего числа детей (14% против 33%). Из тех из пациентов, у которых имело место нарастание ОДН на фоне стандартной

кислородотерапии, 60% впоследствии были переведены на ВПО и избежали поступления в ОРИТ. Однако после успешного перевода на ВПО показатели поступления в ОРИТ были одинаковыми для обеих групп. Это может свидетельствовать о том, что ВПО не предотвращает ИВЛ в наиболее тяжёлых случаях ОБ [Kerpreotes E., 2017]. В ходе открытого РКИ, в которое были включены 1472 младенцев, госпитализированных в 17 отделений неотложной помощи и находившихся в общих педиатрических отделениях в клиниках Австралии и Новой Зеландии, использование ВПО с потоком 2 л/кг/мин требовало меньших усилий медицинского персонала, связанных с ухудшением состояния по сравнению со стандартной кислородотерапией (12% против 23% случаев). Интересно, что между группами не было различий в продолжительности пребывания в стационаре (в среднем 3 дня), продолжительности кислородотерапии (в среднем 2 дня) и частоте нежелательных явлений (<1%, в каждой группе у одного ребёнка развился пневмоторакс) [Franklin D., 2018]. Следует подчеркнуть, что в вышеперечисленных исследованиях не имелось различий в длительности госпитализации и длительности зависимости от дополнительного кислорода.

Важно помнить о потенциальных недостатках ВПО, помимо значительного увеличения стоимости. Дети младшего возраста часто испытывают вздутие желудка, плохую переносимость питания во время проведения неинвазивной респираторной поддержки. Другие побочные эффекты также включают риск пневмоторакса, особенно при более высоких скоростях потока. В частности, в недавнем РКИ по оценке эффективности ВПО вне ОРИТ, ВПО не снижала количество поступлений в ОРИТ, так же было отмечено 3 пневмоторакса в данной исследовательской группе [Durand P, 2020].

Проведённые исследования могут свидетельствовать о том, что применение ВПО на ранних стадиях ОБ в 70% случаев не является целесообразным. Можно предположить, что рутинное применение ВПО вне ОРИТ у данной группы пациентов приносит больше вреда, чем пользы, особенно на уровне всей популяции пациентов ОБ. Наконец, доступный экономический анализ показывает,

что ВПО стоит в 16 раз дороже, чем стандартная медицинская помощь [Kerpreotes E., 2017]. Таким образом, ещё один вывод из этих данных может заключаться в том, что раннее начало ВПО не всегда является лучшим выбором, поскольку оно предполагает предоставление дорогостоящей терапии большему числу детей, которым она вовсе не принесет пользы [Ralston S.L., 2020]. Необходима разработка критериев для назначения ВПО при неэффективности лечения на фоне стандартной кислородотерапии, определение группы пациентов, у которых ВПО окажет значительное положительное влияние при наименьшем вреде.

Сравнение данных методик позволяет сделать на сегодняшний день неоднозначные выводы. Недавний метаанализ показал, что ВПО у детей с ОБ превосходит по эффективности стандартную кислородотерапию, не было выявлено существенной разницы между ВПО и СРАР с позиции неэффективности терапии [Dafydd C., 2021]. При этом, другие авторы в своей работе, у той же группы пациентов, сравнивали СРАР с ВПО, и пришли к выводам, что СРАР может уменьшить количество эпизодов неэффективности респираторной поддержки, в то время как показатели длительности нахождения в ОРИТ, частота интубаций, и средний балл по клинической модифицированной шкале астмы Вуда не уменьшились [Tang G., 2021].

В недавнем РКИ, не вошедшим ни в один из приведенных метаанализов, проведённом в педиатрических ОРИТ у детей в возрасте 7 дней — 6 месяцев, при сравнении ВПО с СРАР/NPPV, в группе СРАР/NPPV методика лучше предотвращала дальнейшее ухудшение состояния. Переход на СРАР/NPPV в случае нарастания ОДН у пациентов в группе ВПО позволил избежать интубации в 54% случаев. Между группами не было различий в частоте интубации или серьезных нежелательных явлений [Borgi A., 2021]. При относительной сравнимости методик у ВПО есть преимущество, заключающееся в лучшей переносимости, и исследователи отмечают более низкий балл по шкале NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) при проведении ВПО по сравнению НИВЛ [Vahlkvist S., 2020].

Несмотря на повышенный интерес к НИВЛ в различных формах, существует очень мало официальных данных исследований, неоспоримо доказывающих эффективность НИВЛ с позиции значимых вторичных результатов. Многие работы ограничиваются лишь заключением о нехватке данных [Argent A.C., 2014]. В то же время во многом эффективность применения методик НИВЛ, являющихся ресурсоемкими, зависит от оснащенности отделения, опыта, загруженности и мотивированности персонала. У детей большую роль играет переносимость процедуры [Fedor K.L., 2017]. Качество интерфейсов может сыграть решающую роль в успехе НИВЛ, независимо от режима, который используется для его проведения. Хотя большинство интерфейсов сосредоточено на использовании назальных канюль, масок для лица или носа, существуют данные, что использование шлемов может быть более эффективно [Borgi A., 2021]. Существуют данные и о положительном опыте использования простой носоглоточной трубки в качестве интерфейса для ВІРАР у детей первого полугодия жизни [Velasco A.E., 2013].

В различных возрастных группах и при различных заболеваниях ситуация с доказательствами эффективности методов респираторной поддержки обстоит по-разному. В неонатальной практике во всем мире в течение многих лет НИВЛ используется в различных формах, доказано, что можно успешно лечиться без интубации с помощью дополнительных различных форм НИВЛ [DiBlasi R.M., 2011]. У детей с ОБ методика СРАР и НИВЛ может проводиться как разновидность респираторной поддержки при неэффективности кислородотерапии или ВІО [Borgi A., 2021]. Ретроспективное исследование 2013 г., включавшее 525 пациентов с тяжёлым ОБ, с историческим контролем (с применением СРАР и без), показало высокую эффективность применения СРАР при тяжёлом течении ОБ за счёт сокращения длительности респираторной поддержки, лечения, пребывания в ОРИТ и экономической нагрузки, а также значительное снижение осложнений, связанных с ИВЛ [Essouri S., 2014]. Обновленный Кокрановский обзор 2019 г. сообщает, что статистически значимым является лишь снижение ЧДД при

применении СРАР у детей с ОБ, и сохраняется неопределенность влияния проведения СРАР на потребность в ИВЛ [Jat K.R., 2019].

Современные данные свидетельствуют о более широком применении НИВЛ при ОБ [Essouri S., 2014]. Так, в США за 9-летний период наблюдения увеличилось использование НИВЛ в 7 раз (с 1,2% в 2010 г. до 9,5% в 2019 г.). При этом доля применения ИВЛ существенно не изменилась (3,3% в 2010 г. до 2,8% в 2019 г.), в то же время доля поступлений в ОРИТ по поводу ОБ удвоилась с 11,7% в 2010 г. до 24,5% случаев в 2019 г., при этом за тот же период поступления в ОРИТ для всех детей в возрасте до 2-х лет увеличились всего лишь с 16% до 21,1% [Pelletier J.H., 2021]. Таким образом, НИВЛ, не являющаяся новой, обладает потенциалом для существенного повышения эффективности и безопасности лечения детей с ОБ на современном этапе.

Осложнения, связанные с НИВЛ у младенцев, могут включать вздутие желудка, аспирацию, пневмоторакс и пролежни [Fedor K.L., 2017]. Меры предосторожности при аспирации включают пристальное внимание к расписанию кормления, контроль остаточного объема желудочного содержимого непосредственно перед кормлением, приподнятое изголовье кровати. Вздутие желудка можно свести к минимуму, убедившись, что все пациенты, получающие НИВЛ, имеют назо-, орогастральные зонды для отвода избыточного воздуха из желудка. Количество пневмотораксов может быть уменьшено, прежде всего, предупреждением приступов ажитации и подбором адекватной седации, а также, за счёт минимизации давления поддержки при одновременном наблюдении за изменениями дыхательного объема. Пролежни могут привести к серьезным осложнениям, а их последствия варьируют от поверхностного изменения цвета кожи до повреждения глубоких тканей, что требует и пластической хирургии в качестве коррекции. По некоторым данным, при использовании НИВЛ у детей, частота пролежней может варьировать от 4 до 27% [Bergquist-Beringer S., 2017].

Критерии для отлучения от НИВЛ/ВПО включают в себя отсутствие или незначительное использование вспомогательной дыхательной мускулатуры; $FiO_2 \leq$

40%; ЧДД <60/мин; отсутствие апноэ; рН > 7,3; $PCO_2 \leq 50$ мм рт. ст. [Suzanne M., 2020].

Исследования последних лет у детей с ОБ показывают, что несмотря на увеличение использования НИВЛ, частота использования ИВЛ не сократилось [Pelletier J.H., 2021, Dafydd C., 2021]. До настоящего времени не существует рекомендацией по проведению ИВЛ у детей с ОБ, как и в целом крайне мало доказательных работ по ИВЛ в детской популяции при различных заболеваниях, в сравнении со взрослыми. Однако, развитие технологий требует придерживаться современных концепций понимания безопасности и эффективности проводимого лечения. При проведении ИВЛ у детей с ОБ могут быть применены общие рекомендации, принятые на Консенсусной конференции по ИВЛ для детей (PEMVECC) [Kneyber M.C.J., 2017].

Методики высокочастотной вентиляции лёгких могут быть альтернативой при неэффективности традиционной ИВЛ. В консенсусных рекомендациях по педиатрическому острому легочному повреждению 2015 г. рекомендуется при невозможности обеспечить целевые показатели газообмена при традиционной ИВЛ рассмотреть применение методик высокочастотной вентиляции лёгких, таких как высокочастотная осцилляционная вентиляция лёгких (ВЧОВЛ), высокочастотная струйная вентиляция лёгких, высокочастотная интрапультмональная перкуссионная вентиляция лёгких (ИППВ) [Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, 2015]. Однако по результатам пересмотра рекомендаций согласительной конференции по педиатрическому острому легочному повреждению 2023 г. (обновлена база работ по март-апрель 2022 г.) указана только ВЧОВЛ как метод оптимизации газообмена при его недостижимости путем применения «протективной» стратегии стандартной вентиляции лёгких при остром респираторном дистресс синдроме (ОРДС) [Emeraude G., 2023].

В литературе имеется ограниченное количество публикаций, описывающих использование методик высокочастотной вентиляции при ОБ. Только одно

проспективное исследование за последние 5 лет, опубликованное в мае 2022 г., описывает использование ИППВ при ОБ у интубированных пациентов [White BR, 2022]. В 41 (21%) из 192 случаев интубированных детей с ОБ проводилась ИППВ, 35 соответствовали критериям включения. Неинвазивный индекс оксигенации (сатурации) OSI ($OSI = MAP \times FiO_2 \times 100 \div SpO_2$) до применения ИППВ соответствовал педиатрическим критериям ОРДС (31/35, 89%). Среднее значение CO_2 снизилось с 65,4 до 51 мм рт. ст. ($p < 0,001$) через 24 часа после усиления терапии. Соотношение SpO_2/FiO_2 значительно улучшилось через 24 часа после применения ИППВ (с 153,3 до 209,7, $p = 0,001$), тогда как снижение среднего OSI через 24 часа не соответствовало статистической значимости (с 11,9 до 10,2, $p = 0,15$). Среднее пиковое давление на вдохе (PIP) снизилось после начала ИППВ с 29,7 до 25,0 через 24 часа ($p < 0,001$). Авторы приходят к выводам, что использование ИППВ связано с улучшением вентиляции лёгких и, возможно, с улучшением оксигенации без существенных побочных эффектов в группе интубированных пациентов с ОБ. Эти данные свидетельствуют о том, что ИППВ может быть эффективным средством коррекции рефрактерной гиперкапнии при ОБ и может быть методом защиты от повреждения лёгких, учитывая более низкое PIP. Однако, исходя из этих результатов, целесообразность ИППВ в терапии рефрактерной гипоксемии не вполне ясна. В некоторых клиниках США, где применялась методика ИППВ у интубированных детей с ОБ, частота ее применения достигала 18% [Carroll C.L., 2016].

При исследовании неинвазивного (у не интубированных детей) применения сеансов ИППВ с легким и среднетяжёлым течением ОБ показано улучшение клинической оценки дыхательной системы и уменьшение времени потребности в госпитализации [Van Ginderdeuren F., 2016]. В то же время имеются положительные результаты использования сеансов ИППВ при лечении ателектазов лёгких у детей старшего возраста без муковисцидоза, а также улучшение эвакуации мокроты у больных с нервно-мышечными заболеваниями [Lauwers E., 2018], что

может указывать на потенциальную эффективность применения сеансов ИППВ в комплексной терапии тяжёлого течения ОБ.

В настоящее время нет достаточных данных для рекомендации рутинного использования неинвазивной респираторной поддержки после экстубации для любой категории пациентов. Однако использование НИВЛ может предотвратить повторную интубацию у детей с высоким риском неудачной экстубации, прежде всего, у детей с нервно-мышечными заболеваниями [Mayordomo-Colunga J., 2010]. Более поздние работы свидетельствуют, что проведение НИВЛ также улучшает исходы экстубации у недоношенных и у детей с хроническими заболеваниями лёгких [Vamat N., 2021]. Некоторые авторы при использовании nCPAP выбирают значение РЕЕР на уровне MAP до экстубации, что составляет 7–10 см водн. ст. [Миночкин П.И., 2021]. Альтернативой НИВЛ после экстубации у детей с ОБ может быть использование ВПО. Как показал ретроспективный анализ, использование ВПО может быть связано с более низкой вероятностью реинтубации в течение 24 часов в сравнении с группой НИВЛ [Badrudin S.S., 2021].

1.8. Воздушно-гелиевая смесь

Использование воздушно гелиевой смеси имеет неоспоримые теоретические преимущества при обструкции дыхательных путей, благодаря более низкой плотности газа и лучшей проходимости через дыхательные пути. В 2015 г. систематический обзор исследований, оценивающий добавление гелиокса к стандартной терапии ОБ у детей младше 2 лет, показал отсутствие значимого снижения частоты интубации в ОРИТ, а также времени выписки из отделений неотложной помощи. При этом авторы обзора отметили, что ингаляции гелиокса значительно снижали клинические проявления ОДН в группе неинтубированных пациентов [Liet J.M., 2015]. Дальнейшие исследования продемонстрировали противоречивые результаты. В опубликованном в 2017 г. исследовании на группе 48 пациентов с РСВ-бронхиолитом, показано улучшение оксигенации, лучшая элиминация CO₂ и снижение среднего балла по клинической модифицированной шкале астмы Вуда [Seliem W., 2018]. Однако в 2018 г. теми же авторами,

опубликовано РКИ с участием 104 пациентов, в котором не было показано статистически достоверной разницы какого-либо благоприятного эффекта [Seliem W., 2019]. Возможно, различные результаты могут быть связаны с гетерогенными группами пациентов. На сегодняшний день нет достоверных доказательств эффективности рутинного использования методики, однако изучение и поиск групп пациентов с наибольшим ответом на терапию, остается перспективным.

1.9. Антибактериальная терапия

Риск вторичной бактериальной инфекции при ОБ очень низок, а необоснованное применение антибактериальной терапии (АБТ) может нанести потенциальный вред из-за побочных реакций и распространения резистентности к антибиотикам. Исключительно трудно оценить вред, наносимый населению в целом или данному пациенту в перспективе, в моменты принятия неотложных решений, когда требуется помочь пациенту в данный момент времени. ОБ является фактором риска БА. Одновременно с этим, риск развития БА повышается при применении АБТ в первые годы жизни. Показано, что каждый курс антибиотиков повышает относительный риск развития астмы на 15%, а все курсы – в 2 раза [Risnes K.R., 2011].

Современные руководства, основываясь на доказательствах в представленном Кокрановском обзоре [Farley R., 2014], не рекомендуют рутинное применение антибиотиков при ОБ [Baraldi E., 2014, Friedman J.N., 2014, NICE Guideline, 2015, Tapiainen T., 2016, O'Brien S., 2019, Клинические рекомендации — Острый бронхолит, 2021]. Однако исследования свидетельствуют, что несмотря на кампании по активному сокращению назначений антибактериальных препаратов у больных ОБ от 9,5 % вне ОРИТ [Montejo M., 2021] до 19–70% больных ОБ в ОРИТ продолжают получать антибиотики [Mecklin M., 2018, Marcos-Morales A., 2021].

Риск вторичной бактериальной пневмонии возрастает у детей, госпитализированных в ОРИТ, и может быть связан с присоединением нозокомиальной инфекции [Essouri S., 2017]. По некоторым данным у детей с ОБ

пневмония может выявляться в 1% случаев, инфекция мочевыводящих путей в 3,3%, бактериемия — в 0,3–0,6 %, также возможно развитие острого среднего отита. Следовательно, основанием для назначения АБТ будет являться только наличие сопутствующей бактериальной инфекции или тяжелое течение ОБ, осложнившегося бактериальной инфекцией.

Бактериемия редко встречается при РСВ-инфекции, однако при внутрибольничном инфицировании РСВ, а также при ВПС синего типа, госпитализации в ОРИТ дети с большей вероятностью могут быть подвержены бактериемии, например, частота бактериемии у больных РСВ-инфекцией, госпитализированных в ОРИТ достигает 2,9% [Sebey-López M., 2016]. В исследовании, включавшем 66 пациентов с РСВ-бронхиолитом, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) была верифицирована бактериемия в 11% случаев, вызванная *H. influenzae* (4 ребёнка) и *S. pneumoniae* (2 ребёнка), при этом положительная гемокультура была у 7 пациентов и 6 из них получали АБТ. Все дети с бактериемией имели тяжелое течение заболевания, нуждались в лечении в условиях ОРИТ и в проведении респираторной поддержки [Wrotek A., 2020]. Другие исследователи указывают на частоту бактериемии не более 1% у детей с РСВ-бронхиолитом, считая сепсис крайне редким осложнением РСВ-инфекции [Sutter D., 2008].

Таким образом, в последние годы активно восполняется дефицит исследований эффективности лечения в группах тяжёлых пациентов с ОБ, демонстрирующих эффективность многих методов лечения, которые не показали своей значимости в общей популяции пациентов с ОБ. В течение десятилетия имеется тренд на увеличение использование неинвазивных методик респираторной поддержки, уменьшение назначений антибактериальных препаратов, ГКС и β_2 -агонистов, при этом частота интубации не изменилась, отмечается увеличение использование ингаляций рацемического эпинефрина и 3% ГС, эффективность которого признается не всеми. В актуальных отечественных рекомендациях по ОБ

у детей применение при данном заболевании эпинефрина, ВПО, НИВЛ, воздушно-гелиевой смеси не упоминается, рекомендации в отношении остальных вмешательств в целом сопоставимы с международными [Клинические рекомендации — Острый бронхит, 2021]. Вероятно, популяция больных ОБ является гетерогенной в зависимости от тяжести течения заболевания, в связи с этим терапевтические подходы могут быть персонифицированы, что определило цель нашей работы.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования, пациенты, верификация диагнозов и шкалы, терапия

Материалы диссертационного исследования получены в ходе проведения клинических наблюдений и обследований пациентов в период с декабря 2021 г. по март 2023 г., включая анализ архивных данных, полученных, начиная с января 2019 г., на кафедре педиатрии (заведующий кафедрой — д.м.н., профессор Д.Ю. Овсянников) Медицинского института (директор — д.м.н., профессор А.Ю. Абрамов) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ректор — д.э.н., д.ю.н., профессор О.А. Ястребов). Пациенты наблюдались в следующих медицинских учреждениях:

– государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (МДГКБ) (главный врач — к.м.н. В.В. Горев);

– государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента Здравоохранения города Москвы» (ММКЦ «Коммунарка») (директор — д.м.н. Д.Н. Проценко);

Дизайн исследования зависел от этапов исследования. Работа проводилась в 4 этапа (таблица 1).

Таблица 1 — Дизайн исследования

Этап	Характеристика	Дизайн	Группы (число больных)
I	Этиология, факторы риска, проведённая терапия острого бронхиолита у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии	Двухцентровое когортное амбиспективное	1 (n=54)
II	Этиологическая структура, особенности течения и терапии острого бронхиолита в зависимости от наличия/отсутствия факторов риска тяжёлого течения	Одноцентровое сравнительное когортное открытое ретроспективное	2А (n=17), 2В (n=18)
III	Особенности тяжёлого острого бронхиолита метапневмовирусной этиологии у детей	Одноцентровое сравнительное когортное открытое ретроспективное	3А (n=5), 3В (n=22)
IV	Эффективность терапии ингаляций с 3% гипертоническим раствором натрия хлорида с гиалуронатом натрия у детей с тяжёлым течением острого бронхиолита	Двухцентровое сравнительное когортное открытое амбиспективное	4А (n=25), 4В (n=23)

2.1.1. Первый этап исследования

На первом этапе были проанализированы этиология, факторы риска и терапия в реальной клинической практике всех детей с ОБ, поступивших в

ОРИТ с января 2021 г. (государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента Здравоохранения города Москвы»), с июня 2021 г. (государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента Здравоохранения города Москвы») по январь 2023 г. (n=54).

Критерии включения: дети в возрасте от 1 месяца до 24 месяцев жизни; клинические критерии ОБ (ринорея, кашель, тахипноэ, сухие и/или влажные хрипы, крепитация, одышка), госпитализация в ОРИТ, отсутствие подтвержденной бактериальной инфекции при поступлении в ОРИТ.

Критерии исключения: возраст менее 1 месяца или более 24 месяцев, пациенты с подтвержденной бактериальной инфекцией или отсутствием клинических критериев ОБ при поступлении, отсутствие потребности в кислородотерапии или респираторной поддержке, нестабильность гемодинамики.

Диагноз ОБ устанавливался на основании наличия клинических диагностических критериев (ринорея, кашель, тахипноэ, сухие и/или влажные хрипы, крепитация, одышка), развития бронхиальной обструкции, диагностируемой на основании выявления при аускультации лёгких свистящего дыхания, рассеянных свистящих хрипов или диффузной крепитации [American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis, 2014, Клинические рекомендации — Острый бронхиолит, 2021].

Диагноз бактериальной пневмонии устанавливался на основании клинических данных, нарастания признаков ОДН, нарушений газообмена, определения маркеров воспаления, патогномоничных для бактериальной инфекции (повышение/понижение уровня лейкоцитов, повышение уровня нейтрофилов, С-реактивного белка и прокальцитонина вне референсного

интервала, таблица 2), характерной (консолидация) рентгенологической картины [Овсянников Д.Ю. 2019].

Таблица 2 — Лабораторные гематологические и биохимические маркеры бактериальной инфекции у детей в возрасте старше 1 месяца [Goldstein В., 2005; Овсянников Д.Ю., 2019]

Маркер	Возраст	Пороговое значение (cut-off)
Лейкоцитоз	1 месяц — 1 год	$> 17,7 \times 10^9/\text{л}$
	1–2 года	$> 15,5 \times 10^9/\text{л}$
Лейкопения	1 месяц — 1 год	$< 5 \times 10^9/\text{л}$
	1–2 года	$< 6 \times 10^9/\text{л}$
Нейтрофилез	1 месяц — 2 года	$> 7,73\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$
С-реактивный белок	1 месяц — 2 года	$> 30\text{--}37 \text{ мг/л}$
Прокальцитонин	1 месяц — 2 года	$> 0,5\text{--}0,95 \text{ нг/мл}$

Диагноз ОРДС устанавливался в соответствии с критериями консенсусных рекомендаций по детскому ОРДС (Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, PALICC) [Khemani R.G., 2015].

Диагноз БЛД устанавливался недоношенным детям с ГВ <32 недель при проведении ИВЛ на первой неделе жизни и/или респираторной терапии с постоянным положительным давлением в дыхательные пути через носовые канюли (СРАР); потребности в терапии дополнительным кислородом в возрасте 28 дней и старше; дыхательной недостаточности, бронхообструктивном синдроме в возрасте 28 дней и старше; интерстициальном отеке, чередующегося с участками повышенной

прозрачности лёгочной ткани, фиброзе, лентообразных уплотнениях при рентгенографии органов грудной клетки [Клинические рекомендации — Бронхолёгочная дисплазия, 2024].

ВПС диагностировали на основании жалоб, анамнестических данных, результатов объективного исследования и ультразвукового исследования сердца с доплерографией.

Этиология ОБ определялась методом ПЦР путем обнаружения фрагментов геномов респираторных патогенов в назофарингеальном аспирате, взятом при поступлении в ОРИТ.

Оценивались такие параметры, как длительность госпитализации, потребность в проведении неинвазивной (ВПО, НИВЛ) и инвазивной респираторной (ИВЛ, ВЧОВЛ) поддержки. Проводилась клиническая оценка дыхательной недостаточности, измерение ЧДД, оценка кожного покрова. Проводилась неинвазивная оценка оксигенации (SpO_2) и гемодинамики (измерение ЧСС, АД), измерялось отношение SpO_2/FiO_2 .

Также анализировали применение различных нереспираторных методов терапии, включая бронхолитическую и антибактериальную терапию, трансфузии компонентов крови, частоту развившихся осложнений (пневмония, ОРДС) и летального исхода.

2.1.2. Второй этап исследования

На втором этапе исследования проведён ретроспективный анализ данных пациентов, госпитализированных в ОРИТ ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ в период с 2021 по 2023 гг.

Критерии включения: дети в возрасте до 24 месяцев; госпитализация в ОРИТ, отсутствие подтвержденной бактериальной инфекции при поступлении в ОРИТ, наличие факторов риска тяжёлого течения ОБ, показания к проведению респираторной поддержки.

Критерии исключения: возраст более 24 месяцев, пациенты с подтвержденной бактериальной инфекцией или отсутствием клинических

критериев ОБ при поступлении, отсутствие потребности в респираторной поддержке.

В исследование были включены 35 младенцев с диагнозом ОБ (17 мальчиков, 18 девочек), которые были разделены на две группы: с наличием факторов риска тяжёлого течения ОБ (группа 2А, n=17) и без таковых (группа 2В, n=18). Факторы риска включали возраст младше 3 месяцев (n=8), недоношенность (n=7), БЛД (n=5), ВПС (n=4), синдром Дауна (n=1), множественные врождённые пороки развития (ВПР, n=1). Один ребёнок мог иметь одновременно несколько факторов риска.

Этиология ОБ определялась методом ПЦР путем обнаружения фрагментов геномов респираторных патогенов в назофарингеальном аспирате, взятом при поступлении в ОРИТ. Оценивались такие параметры, как длительность госпитализации, потребность в проведении ИВЛ, отношение SpO_2/FiO_2 , тяжесть состояния больного по педиатрической шкале раннего предупреждения (Pediatric Early Warning Score, PEWS), педиатрической шкале органной дисфункции (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment, pSOFA) и модифицированной клинической шкале оценки астмы по Вуду (Modified Wood's Clinical Asthma Score, mWCAS). Также анализировали применение различных методов терапии, включая респираторную и антибактериальную терапию, трансфузии компонентов крови, частоту развившихся осложнений (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, ОРДС) и летального исхода. Диагноз бактериальной пневмонии, ОРДС устанавливался на основании соответствующих критериев (см. 2.1.1).

2.1.3. Третий этап исследования

На третьем этапе исследования проводился ретроспективный анализ данных пациентов, госпитализированных в период с 2021 по 2023 г. в ОРИТ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ.

Критерии включения: дети в возрасте до 24 месяцев; клинические критерии ОБ (ринорея, кашель, тахипноэ, сухие и/или влажные хрипы, крепитация, одышка), отсутствие подтвержденной бактериальной пневмонии.

Критерии исключения: возраст более 24 месяцев, пациенты с подтвержденной бактериальной пневмонией или отсутствием клинических критериев ОБ.

Определение этиологии ОБ включало обнаружение фрагментов геномов респираторных патогенов в назофарингеальном аспирате методом ПЦР при поступлении в ОРИТ. Проводился сравнительный анализ возраста, длительности госпитализации, особенностей терапии детей с ОБ, вызванным метапневмовирусом человека (МПВЧ, группа 3А, n=5) и детей с ОБ, вызванным другими инфекционными агентами (группа 3В, n=22), включавшими РСВ (n=11), риновирус (n=5), бокавирус (n=4), вирус парагриппа (n=1), *V. pertussis* (n=1). Факторы риска тяжёлого течения ОБ у пациентов включали недоношенность, врождённые пороки сердца, бронхолёгочную дисплазию, возраст младше 3 месяцев, синдром Дауна.

Для мониторинга состояния пациентов использовалась динамика оценки по педиатрической шкале органной дисфункции шкале (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment, pSOFA).

2.1.4. Четвертый этап исследования

На четвертом этапе исследования в соответствии с разрешением локального этического комитета ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (протокол № 178 от 20.09.2022 г.), ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» (протокол № 3 от 15.03.2022 г.) проведено двуцентровое сравнительное когортное открытое амбиспективное исследование эффективности ингаляций с 3% гипертонический раствор натрия хлорида с гиалуронатом натрия (3% ГРНХ с ГН) 0,1 мг (Ингасалин) у пациентов с ОБ, госпитализированных в ОРИТ с марта 2022 г. по январь 2023 г., в сравнении с историческим контролем (январь 2021 г. — февраль 2022 г.).

Критериями включения: возраст от 1 месяца до 2 лет, установленный диагноз ОБ, SpO₂ менее 92% при дыхании комнатным воздухом, потребность в кислородотерапии или неинвазивной респираторной поддержке (ВПО или НИВЛ).

Критерии исключения: прогрессирующее полиорганной недостаточности, тяжелое течение БЛД с зависимостью от дополнительного кислорода до момента поступления в стационар, потребность в проведении ИВЛ, ВЧОВЛ, экстракорпоральной мембранной оксигенации.

После применения критериев включения или исключения число пациентов на четвертом этапе составило 48 пациентов.

После включения в основную группу 4А (назначение 3% ГРHX с ГН, n=25) следующие данные были записаны при поступлении в соответствии с протоколом исследования сотрудником-исследователем: возраст пациента, этиология ОБ, факторы риска тяжёлого течения заболевания, текущая терапия, оценка соотношения SpO₂/FiO₂, оценка по шкалам pSOFA, PEWS, M-WCAS. Оценивалась длительность пребывания в ОРИТ, длительность респираторной поддержки, динамика изменения показателя по шкале M-WCAS. Контрольная группа сравнения 4В (n=23) была сформирована на основании данных из медицинских карт пациентов, госпитализированных в период с января 2021 г. по февраль 2022 г., не получавших терапию 3% ГРHX с ГН, в соответствии с протоколом исследования.

2.2. Методы

2.2.1. Клинико-anamнестическое и объективное исследование

Для выполнения задач исследования были проанализированы данные из историй болезней госпитализированных пациентов, а также результаты дополнительных исследований и консультаций.

Был проведён опрос родителей, ближайших родственников пациента, законных представителей с целью установления данных личного, семейного

анамнеза, а также анамнеза заболеваний. Проводился физикальный осмотр детей, который включал общепринятые методы осмотра, пальпацию, перкуссию и аускультацию.

2.2.2. Лабораторные и инструментальные исследования

При госпитализации в ОРИТ, лабораторная диагностика проводилась всем пациентам: исследование газового состава артериализированной (капиллярной) или смешанной венозной крови, оценка уровня лактата и электролитов крови, биохимическое исследование крови (С-реактивный белок, прокальцитонин, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, фракции билирубина, печеночные трансаминазы, иные показатели исследовались по показаниям), исследование общего анализа крови с подсчётом лейкоцитарной формулы, определением уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. При подозрении на гипотиреоз проводилось исследование уровня тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина свободных.

Серологические исследования и ПЦР крови, мочи, эндотрахеального аспирата проводились по показаниям для исключения инфекционных агентов. При потребности в проведении АБТ и наличии факторов риска наличия устойчивой микрофлоры проводилось исследование генов резистентности к антибактериальным препаратам.

Больные по показаниям были консультированы специалистами: инфекционистом, пульмонологом, неврологом, эндокринологом, кардиологом, генетиком. Всем пациентам проводилась оценка физического развития с определением должностной массы тела с использованием центильных таблиц.

Всем пациентам при госпитализации проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки. Так же ретроспективно оценивались рентгенограммы, выполненные до поступления в ОРИТ (при переводах из линейных отделений). Проведение компьютерной томографии лёгких

проводилось при нарастании дыхательной недостаточности, в 100% случаев при потребности в проведении ИВЛ.

Ультразвуковые исследования органов различных локализаций и эхокардиография проводились при наличии показаний.

2.2.3. Используемые шкалы

Тяжесть состояния больного по педиатрической шкале раннего предупреждения (Pediatric Early Warning Score, PEWS) [Parshuram C.S., 2011, Солодовникова О.Н., 2023] оценивалась однократно при поступлении в ОРИТ. Шкала PEWS, включает в себя следующие разделы: ЧДД (количество дыхательных движений в минуту); «работа» дыхания (активное движение грудной клетки, вовлечение вспомогательной мускулатуры); наличие O_2 терапии (объем, скорость); SpO_2 ; частота пульса, неинвазивное артериальное давление; симптом бледного пятна (исчезновение пятна, образующегося при надавливании на кожу или на ногтевое ложе); температура тела; оценка уровня сознания (поведение ребёнка). Бальные показатели этих разделов (от 0 до 3 в зависимости от проведённых измерений и возрастных физиологических показателей пациента) в сумме давали общий балл PEWS, который вносился в историю болезни пациента. Данная шкала имеет различные вариации в зависимости от возраста ребёнка, в нашей работе использовались бланки двух возрастных интервалов: 1–12 месяцев (рисунок 1), 1–3 года (рисунок 2).

1 -12 мес PEWS **0 1 2 3** Отделение, палата: _____ № _____

ФИО, возраст: _____

Дата: _____

	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	
Nota bene!																									
Дыхание	70/мин																								
	60																								
	50																								
	40																								
	30																								
	20																								
	10																								
Баллы, ЧДД:																									
Выраженная																									
Средняя																									
Небольшая																									
Обычная																									
Баллы, работа дыхания:																									
O₂	O ₂ > 2л/мин																								
	O ₂ ≤ 2л/мин																								
комнатный воздух																									
Баллы, O₂ терапия:																									
SatO₂	≥ 94%																								
	90-93%																								
	86-89%																								
Баллы, SatO₂:																									
≥ 85%																									
Пульс	210																								
	190																								
	170																								
	150																								
	130																								
	110																								
	90																								
	70																								
	50																								
	Баллы, пульс:																								
130 мм. Hg																									
АД систолич.	120																								
	110																								
	100																								
	90																								
	80																								
	70																								
	60																								
	Баллы, сист. АД:																								
"белое пятно" ≤ 2сек																									
Симптом пятна	3сек																								
	4сек																								
	≥ 5сек																								
Баллы, "белое пятно":																									
≥ 40,0																									
t°C	39,0																								
	38,0																								
	37,0																								
	36,0																								
Баллы, t°C																									
Реагирует на осмотр																									
Сознание	на голос																								
	на боль																								
	нет реакции																								
Баллы, сознание																									
Всего PEWS																									

PEWS: 0-2 => измерять каждые 4 часа; 3-4 => сообщить врачу и измерять каждые 2 часа;
 5 => срочно позвать врача и измерять ежечасно; 6 и более или 3 балла по одному показателю => незамедлительный вызов врача

ВАШ: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Рисунок 1 — Бланк шкалы PEWS, 1–12 месяцев

1 - 3 года PEWS **0 1 2 3** Отделение, палата: _____ № _____

ФИО, возраст: _____

Дата: _____

	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	
Nota bene!																									
Дыхание	60/мин																								
	50																								
	40																								
	30																								
	20																								
	15																								
	10																								
Баллы, ЧДД:																									
Въраженная																									
Средняя																									
Небольшая																									
Обычная																									
Баллы, работа дыхания:																									
O₂	O ₂ > 2л/мин																								
	O ₂ ≤ 2л/мин																								
комнатный воздух																									
Баллы, O₂ терапия:																									
SatO₂	≥ 94%																								
	90-93%																								
	86-89%																								
Баллы, SatO₂:																									
≤ 85%																									
Баллы, пульс:																									
Пульс	140/мин																								
	130																								
	120																								
	110																								
	100																								
	90																								
	80																								
Баллы, сист. АД:																									
АД систолич.	150мм. Hg																								
	140																								
	130																								
	120																								
	100																								
	90																								
	70																								
Баллы, сист. АД:																									
"белое пятно" ≤ 2сек																									
3сек																									
4сек																									
≥ 5сек																									
Баллы, "белое пятно":																									
t°C	≥ 40,0																								
	39,0																								
	38,0																								
	37,0																								
	36,0																								
Баллы, t°C																									
Реагирует на осмотр																									
на голос																									
на боль																									
нет реакции																									
Баллы, сознание																									
Всего PEWS																									

PEWS: 0-2 => измерять каждые 4 часа; 3-4 => сообщить врачу и измерять каждые 2 часа;
 5 => срочно позвать врача и измерять ежечасно; 6 и более или 3 балла по одному показателю => незамедлительный вызов врача.

ВАШ: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Рисунок 2 — Бланк шкалы PEWS, 1–3 года

Проводилась оценка пациентов по педиатрической шкале органной дисфункции (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment, pSOFA, таблица 3) и по стандартизованной унифицированной модифицированной клинической шкале оценки астмы по Вуду (Modified Wood's Clinical Asthma Score, mWCAS, таблица 4).

Таблица 3 — Шкала pSOFA [Matics T.J., 2017]

Дисфункция	Баллы				
	Респираторная				
	≥400	300–399	200–299	100–199	
		264–291	221–264	148–220	
Сердечно-сосудистая Среднее артериальное давление (мм рт.ст) или вазопрессоры (мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹)					
0–<1 месяц	≥46		Допамин < 5 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹ или добутамин в любой дозировке	Допамин > 5 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹ Адреналин или норадреналин ≤ 0,1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	Допамин > 5 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹ Адреналин или норадреналин > 0,1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹
1–11 месяцев	≥55				
12–23 месяца	≥60				
24–59 месяцев	≥62				
60–143 месяца	≥65				
144–216 месяцев	≥67				
≥ 216 месяцев	≥70				
Почечная, креатинин (мг/дл)					
0–<1 месяц		0,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥1,6
1–11 месяцев		0,3–0,4	0,5–0,7	0,8–1,1	≥1,2
12–23 месяца		0,4–0,5	0,6–1,0	1,1–1,4	≥1,5
24–59 месяцев		0,6–0,8	0,9–1,5	1,6–2,2	≥2,3
60–143 месяца		0,7–1,0	1,1–1,7	1,8–2,5	≥2,6
144–216 месяцев		1,0–1,6	1,7–2,8	2,9–4,1	≥4,2
≥ 216 месяцев		1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	≥5,0
Гематологическая					
Тромбоциты × 10 ⁹ /л	≥150	100–149	50–99	20–49	
Печеночная					
Билирубин (мг/дл)		1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥12
Неврологическая					
Педиатрическая шкала комы Глазго		13–14	10–12	6–9	

Таблица 4 — Стандартизованная унифицированная модифицированная шкала астмы Вуда (M-WCAS) [Duarte-Dorado D.M., 2013]

Число баллов	0	0,5	1	2
SpO ₂	>95%	90–95%	>90% при FiO ₂ >21%	<90% при FiO ₂ >21%
Свистящие дыхание на выдохе	Нет	Умеренно (+)	Средне (++)	Явно (+++)
Инспираторные шумы	Норма	Умеренно снижены	Снижены	Отсутствуют
Участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки в дыхании	Нет	Умеренно (+)	Средне (++)	Максимально (+++)
Изменения в психическом статусе	Норма	Ажитация при беспокойстве	Угнетение/ажитация	Выраженное угнетение/кома

2.2.4. Статистические методы

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.11.).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчёты производились методами непараметрической статистики.

В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Данные

представлены как среднее [интерквартильный размах, ИКР]. Для сравнения трех и более несвязанных выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Этиология тяжёлого острого бронхиолита

Распределение пациентов на первом этапе исследования по этиологии ОБ представлено на рисунке 3. Большинство заболевших составили пациенты с РСВ-инфекцией (50%, или 57,3% от всех 47 детей с установленной этиологией ОБ).

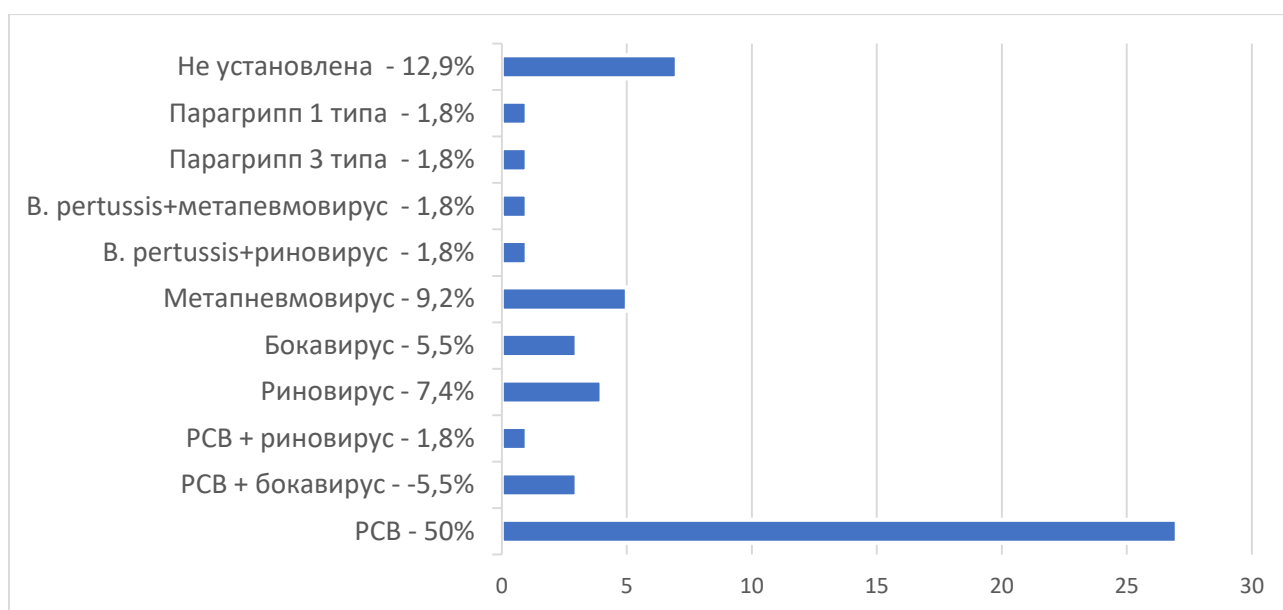


Рисунок 3 — Этиология острых бронхиолитов в отделениях реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы» и ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы» (n=54)

3.2. Факторы риска тяжёлого течения острого бронхиолита

Один или несколько факторов риска тяжёлого течения ОБ были обнаружены на первом этапе исследования у 29 пациентов (53,7%), причем наиболее распространенным явился возраст младше 3 месяцев (40,7%, таблица 5). У одного ребёнка могло несколько факторов риска. Детей, имевших хотя бы 1 фактор риска, было 29 (53,7%), детей, имевших 2 и более факторов риска — 12 (22,2%).

Таблица 5 — Факторы риска тяжёлого течения вирусного бронхиолита, число детей (n=54)

Фактор риска	Пациенты, абс.	Пациенты, %
Возраст менее 3 месяцев	22	40,7
Недоношенность менее 36 недель	10	18,5
Бронхолёгочная дисплазия	7	12,9
Врождённый порок сердца	5	9,2
Множественные врождённые пороки развития	1	1,8
Синдром Дауна	1	1,8

3.3. Терапия тяжёлого острого бронхиолита

Средняя длительность пребывания в ОРИТ на первом этапе исследования составила 8,6 [ИКР 2–30] суток, при проведении ВПО — 4,7 [ИКР 3–12] суток, при проведении ИВЛ — 14 [ИКР 4–30] суток. Средняя продолжительность неинвазивной респираторной поддержки составила 3,4 [ИКР 2–6] суток, средняя продолжительность ИВЛ — 9,2 [ИКР 2–22] суток. У 5 детей была проведена интубация трахеи, перевод на ИВЛ при поступлении в ОРИТ, у одного ребёнка при неэффективности ВПО.

Наличие факторов риска оказало влияния на среднюю продолжительность пребывания в ОРИТ и на потребность в респираторной поддержке ($p=0,04$). ИВЛ проводилась в 6 случаях (11,1%), все эти дети имели 2 и более факторов риска тяжёлого течения ОБ. В 9 случаях (16,6 %) течение ОБ осложнилось бактериальной пневмонией.

Терапия общей группы наблюдавшихся пациентов представлена в таблице 6. Можно видеть частоту назначения как не рекомендуемых актуальными согласительными документами по терапии ОБ у детей лекарственных препаратов, так и различных вариантов респираторной поддержки.

Таблица 6 — Лечение острых бронхолитов в отделениях интенсивной терапии, число детей (n=54)

Препараты/методы терапии	Число детей, абс. (%)
Ингаляционные бронхолитики	50 (92,5%)
Глюкокортикостероиды	14 (25,9%)
Метилксантины	5 (9,2%)
Антибактериальная терапия	21 (38,8%)
Неинвазивная респираторная поддержка	22 (40,7%)
Искусственная вентиляция лёгких	6 (11,1%)

3.4 Этиология тяжёлого острого бронхолита в зависимости от наличия факторов риска

В таблице 7 представлена этиологическая структура ОБ в зависимости от наличия/отсутствия факторов риска тяжёлого течения на втором этапе исследования. Среди всех 35 детей с тяжёлым ОБ РСВ явился основным этиологическим фактором (29%). Сравнительная оценка этиологической структуры ОБ (таблица 7) показала, что в группе пациентов с факторами риска (группа 2А) преобладала инфекция, вызванная РСВ, который был выявлен у 8 (47%) из 17 детей, тогда как в группе без факторов риска (группа 2В) РСВ был выявлен только у 2 из 18 (11%) детей ($p=0,027$). В отношении других патогенов достоверных различий получено не было.

Таблица 7 — Этиологическая структура острого бронхиолита в зависимости от наличия/отсутствия факторов риска тяжёлого течения, число детей, абс. (%)

Этиология	Группа 2А, n=17	Группа 2В, n=18	p-уровень
Респираторно-синцитиальный вирус	8 (47%)	2 (11%)	p=0,027
Риновиролус	1 (6%)	4 (22%)	p=0,338
Метапневмовирус	4 (24%)	1 (6%)	p=0,177
Бокавирус	1 (6%)	3 (17%)	p=0,603
<i>Bordetella pertussis</i>	0 (0%)	1 (6%)	p=1,000
Этиология не установлена	2 (12%)	4 (22%)	p=0,658

3.5. Клинические показатели, осложнения и исходы у детей с острым бронхиолитом в зависимости от наличия/отсутствия факторов риска

В таблице 8 представлены клинические показатели, наличие осложнений и исходы у детей с ОБ в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска.

Средний возраст детей в исследуемой выборке составил 3,0 [2,0; 11,5] месяца. В группе с факторами риска тяжёлого течения ОБ (группа 2А) средний возраст составил 2,0 месяца [1,0; 4,0], а в группе без факторов риска (группа 2В) — 6,0 [3,0; 12,0] месяцев (p=0,019). Продолжительность госпитализации в ОРИТ была значительно больше у детей с факторами риска тяжёлого течения ОБ — 4,0 [3,0; 9,0] дня против 2,5 [2,0; 3,75] дней в группе без факторов риска (p=0,017).

Данные, приведенные в таблице 8, свидетельствуют о более тяжёлом течении ОБ у детей групп риска. Было установлено, что отношение SpO₂/FiO₂ было значительно ниже у пациентов с факторами риска, составляя 238,0 [203,27; 260,0], по сравнению с 280,0 [272,5; 340,0] в группе без факторов риска (p<0,001). Средний балл по шкале PEWS был выше у детей из группы

риска — 7,0 [5,0; 8,0] против 5,0 [4,0; 7,0] в группе без факторов риска ($p=0,037$). Оценка по шкале pSOFA также показала более высокие значения в группе с факторами риска (2,0 [1,0; 3,0] против 1,0 [0,5; 1,0], $p=0,007$), что может свидетельствовать о более тяжёлых нарушениях газообмена. Аналогичные различия были выявлены и по шкале mWCAS: 5,36 [4,75; 8,0] баллов в группе пациентов с ОБ с факторами риска против 4,0 [3,0; 4,6] баллов в группе без факторов риска ($p=0,004$).

Осложнения ОБ значительно чаще возникали в группе пациентов с факторами риска: у 9 из 17 детей (53%) против 3 из 18 детей (17%) в группе без факторов риска ($p=0,035$) и включали пневмонию и ОРДС. Бактериальная пневмония, подтвержденная увеличением уровня С-реактивного белка и прокальцитонина, развилась у 47% детей в группе с факторами риска по сравнению с 11% в группе без факторов риска ($p=0,027$).

Таблица 8 — Клинические показатели, осложнения и исходы у детей с острым бронхолитом в зависимости от наличия/отсутствия факторов риска

Показатели	Группа 2А, n=17	Группа 2В, n=18	р- уровень
Возраст, месяцев	2,0 [1,0; 4,0]	6,0 [3,0; 12,0]	$p=0,019$
Длительность госпитализации в ОРИТ, койко-дни	4,0 [3,0; 9,0]	2,5 [2,0; 3,75]	$p=0,017$
Общее время проводившейся респираторной поддержки, часов	96,0 [63,0; 132,0]	48,0 [48,0; 60,0]	$p=0,152$
SpO ₂ /FiO ₂	238,0 [203,3; 260,0]	280,0 [272,5; 340,0]	$p<0,001$

Окончание таблицы — 8

Показатели	Группа 2А, n=17	Группа 2В, n=18	р- уровень
Оценка по шкале PEWS, баллов	7,0 [5,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	p=0,037
Оценка по шкале pSOFA, баллов	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,5; 1,0]	p=0,007
Оценка по шкале mWCAS, баллов	5,36 [4,75; 8,0]	4,0 [3,0; 4,6]	p=0,004
Осложнения, число детей, абс. (%)	9 (53%)	3 (17%)	p=0,035
Бактериальная пневмония, число детей, абс. (%)	8 (47%)	2 (11%)	p=0,027
Острый респираторный дистресс-синдром, число детей, абс. (%)	1 (6%)	0 (0%)	p=0,486
Летальный исход, число детей, абс. (%)	1 (6%)	0 (0%)	p=0,486

3.6. Частота применения различных вариантов терапии у наблюдавшихся детей с острым бронхолитом

В таблице 9 представлена частота применения различных вариантов терапии у наблюдавшихся детей.

Кислородотерапия через назальные канюли или лицевую маску реже применялась в группе детей с факторами риска (29% против 67% детей в группе без факторов риска, p=0,044). В то же время, необходимость в проведении ИВЛ была значительно выше в группе с факторами риска (6 из 17 детей, 35%) по сравнению с группой без факторов, где этот метод применялся лишь у одного ребёнка (6%, p=0,041). Высокочастотная осцилляторная

вентиляция лёгких потребовалась двум детям из группы пациентов с факторами риска (12%), тогда как в группе детей без факторов риска она не применялась вовсе ($p=0,229$).

Антибактериальная терапия чаще применялась в группе детей с факторами риска — у 10 из 17 детей (59%) против 4 из 18 детей (22%) в группе без факторов риска ($p=0,041$). Гемотрансфузии были необходимы 6 детям из группы пациентов с факторами риска (35%), тогда как в группе без факторов риска они не проводились ($p=0,008$). Использование вазопрессоров потребовалось 2 детям в группе с факторами риска (12%), но ни одному ребенку в группе без факторов риска ($p=0,229$).

Таблица 9 — Частота применения различных вариантов терапии у наблюдавшихся детей с острым бронхиолитом, число детей, абс. (%)

Препараты/методы терапии	Группа 2А, n=17	Группа 2В, n=18	р- уровень
Кислородотерапия	5 (29%)	12 (67%)	$p=0,044$
Искусственная вентиляция лёгких	6 (35%)	1 (6%)	$p=0,041$
Высокопоточная оксигенотерапия	8 (47%)	5 (28%)	$p=0,305$
Высокочастотная осцилляционная вентиляция лёгких	2 (12%)	0 (0%)	$p=0,229$
Антибактериальная терапия	10 (59%)	4 (22%)	$p=0,041$
Гемотрансфузия	6 (35%)	0 (0%)	$p=0,008$
Вазопрессоры	2 (12%)	0 (0%)	$p=0,229$

3.7. Особенности тяжёлого острого бронхоолита метапневмовирусной этиологии у детей

В таблице 10 представлены возраст детей, длительность госпитализации, оценка по шкале pSOFA и особенности респираторной терапии, в таблице 11 — факторы риска и исходы ОБ, в таблице 12 — частота применения различных вариантов терапии у наблюдавшихся детей в зависимости от этиологии ОБ. Проводился сравнительный анализ характеристик пациентов с ОБ, вызванным МПВЧ (группа 3А, n=5) и детей с ОБ, вызванным другими инфекционными агентами (группа 3В, n=22).

Таблица 10 — Возраст детей, длительность госпитализации, оценка по шкале pSOFA и особенности респираторной терапии в зависимости от этиологии острого бронхоолита

Показатели	Группа 3А, n=5	Группа 3В, n=22	p- уровень
Возраст, месяцев	3,0 [3,0; 9,0]	3,0 [1,0; 11,0]	p=0,658
Длительность госпитализации в ОРИТ, суток	9,0 [5,0; 11,0]	3,0 [2,0; 4,0]	p=0,007
Общее время респираторной терапии, часов	108,0 [72,0; 120,0]	72,0 [48,0; 84,0]	p=0,347
SpO ₂ /FiO ₂ среднее	190,2 [131,0; 203,3]	275,0 [253,3; 340,0]	p=0,001
Средняя оценка по шкале pSOFA, баллов	5,0 [3,45; 11,0]	1,0 [0,54; 1,93]	p=0,002

Таблица 11 — Факторы риска и исходы в зависимости от этиологии острого бронхиолита, число детей, абс. (%)

Показатели	Группа 3А, n=5	Группа 3В, n=22	р- уровень
Мужской пол	1 (20%)	12 (55%)	p=0,326
Возраст младше 3 мес.	1 (20%)	7 (32%)	p=1,000
Недоношенность	3 (60%)	3 (14%)	p=0,056
Бронхолёгочная дисплазия	3 (60%)	1 (5%)	p=0,013
Врождённый порок сердца	1 (20%)	1 (5%)	p=0,342
Синдром Дауна	1 (20%)	0 (0%)	p=0,185
Летальный исход	1 (20%)	0 (0%)	p=0,185

Таблица 12 — Частота применения различных вариантов терапии

в зависимости от этиологии острого бронхиолита, число детей, абс. (%)

Препараты/методы терапии	Группа 3А, n=5	Группа 3В, n=22	р- уровень
Искусственная вентиляция лёгких	2 (40%)	2 (9%)	p=0,144
Высокопоточная оксигенотерапия	3 (60%)	8 (36%)	p=0,370
Высокочастотная осцилляционная вентиляция лёгких	2 (40%)	0 (0%)	p=0,028
Антибактериальная терапия	4 (80%)	8 (36%)	p=0,139
Гемотрансфузия	3 (60%)	2 (9%)	p=0,030
Вазопрессорная терапия	2 (40%)	0 (0%)	p=0,028

Настоящее исследование включало 27 пациентов, из которых 5 перенесли МПВЧ-бронхиолит в возрасте от 2 до 11,5 месяцев.

Медианный возраст пациентов с МПВЧ-бронхиолитом и ОБ другой этиологии был одинаковым (3 месяца). Длительность госпитализации в ОРИТ пациентов с МПВЧ-бронхиолитом была выше, составляя 9,0 [5,0; 11,0] дней по сравнению с 3,0 [2,0; 4,0] днями у пациентов без МПВЧ ($p=0,007$), выше была и продолжительность респираторной терапии (таблица 10).

Средний уровень соотношения SpO_2/FiO_2 был значительно ниже у пациентов с МПВЧ-бронхиолитом (190,2 [131,0; 203,3] против 275,0 [253,3; 340,0], $p=0,001$). Эти данные свидетельствуют о более выраженной гипоксемии у пациентов с МПВЧ-бронхиолитом. Средний показатель $pSOFA$ также был выше у пациентов с МПВЧ (5,0 [3,45; 11,0] против 1,0 [0,54; 1,93], $p=0,002$). В группе пациентов с МПВЧ-бронхиолитом был зарегистрирован один летальный исход (20%).

Пациенты с МПВЧ-бронхиолитом также чаще нуждались в ИВЛ (40% против 9%, $p=0,144$), гемотрансфузиях (60% против 9%, $p=0,028$) и вазопрессорах (40% против 0%, $p=0,028$). Это указывает на более тяжелое течение МПВЧ-бронхиолита, которое также может быть связано с наличием у пациентов факторов риска (таблица 11). В группе пациентов с МПВЧ-бронхиолитом чаще были представлены недоношенные дети ($p=0,056$), дети с БЛД ($p=0,013$), ВПС ($p=0,342$).

3.8. Эффективность 3% гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия

На четвертом этапе исследования 25 пациентам назначался 3% ГРНХ с ГН (основная группа, 4А), группу сравнения (4В) была представлена сопоставимыми пациентами ($n=23$) на самостоятельном дыхании с дотацией дополнительного кислорода через назальные низкопоточные и высокопоточные канюли с подогретым увлажненным кислородом, характеристики пациентов, отсутствие статистически значимых различий между группами представлены в таблице 13.

В исследуемых группах 4А и 4В различий в сроках госпитализации и длительности респираторной поддержки при проведении ВПО выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 13 — Характеристики групп пациентов, получавших и не получавших 3% гипертонический раствор натрия хлорида с гиалуронатом натрия

Характеристики	Группа 4А, n=25	Группа 4В, n=23	р- уровень
Возраст, месяцев	6,96 ± 6,67	4,09 ± 4,44	0,124
Койко-день, суток	3,48 ± 1,96	4,57 ± 4,22	0,845
Оценка по педиатрической шкале раннего предупреждения PEWS, баллов	6,36 ± 1,47	5,83 ± 2,66	0,055
Оценка по педиатрической шкале органной дисфункции pSOFA, баллов	1,88 ± 1,48	1,91 ± 2,21	0,733
Оценка по стандартизованной унифицированной модифицированной шкале астмы Вуда M-WCAS через 1 час от начала терапии, баллов	6,1 ± 1,55	6,3 ± 1,56	0,233
SpO ₂ /FiO ₂ через 1 час от начала терапии	232,86 ± 65,33	218,63 ± 76,31	0,976
Самостоятельное дыхание с дотацией дополнительного кислорода, число детей, абс. (%)	11 (44%)	13 (56,5%)	0,245
Высокопоточная оксигенотерапия, число детей, абс. (%)	13 (52%)	9 (39,1%)	0,182

Окончание таблицы — 13

Характеристики	Группа 4А, n=25	Группа 4В, n=23	р- уровень
Высокопоточная оксигенотерапия, часов	68,62 ± 21,09	74,00 ± 26,83	0,233
РСВ-этиология острого бронхиолита, число детей, абс. (%)	15 (60%)	14 (60,1%)	0,383
Ипратропия бромид + фенотерол, число детей, абс. (%)	24 (96%)	22 (95%)	0,482
Будесонид, число детей, абс. (%)	30 (80%)	16 (73%)	0,210
Парентеральные ГКС, число детей, абс. (%)	9 (36%)	5 (22%)	0,08
Аминофиллин, число детей, абс. (%)	2 (8%)	2 (9%)	0,688
Антибиотикотерапия, число детей, абс. (%)	7 (28%)	8 (34,7%)	0,280

В обеих группах 4А и 4В на фоне терапии состояние детей постепенно улучшалось, прогрессии дыхательной недостаточности и эскалации респираторной терапии не отмечено. По результатам проведённого исследования у всех детей группы 4А на фоне ингаляций 3% ГРHX с ГН наблюдалась положительная клиничко-функциональная динамика, оцененная по шкале M-WCAS к 2-м суткам заболевания. В группе 3% ГРHX с ГН выявлена тенденция к уменьшению усредненного показателя оценки по стандартизованной унифицированной модифицированной шкале астмы Вуда M-WCAS в динамике, максимально на 2-е сутки (рисунок 4).

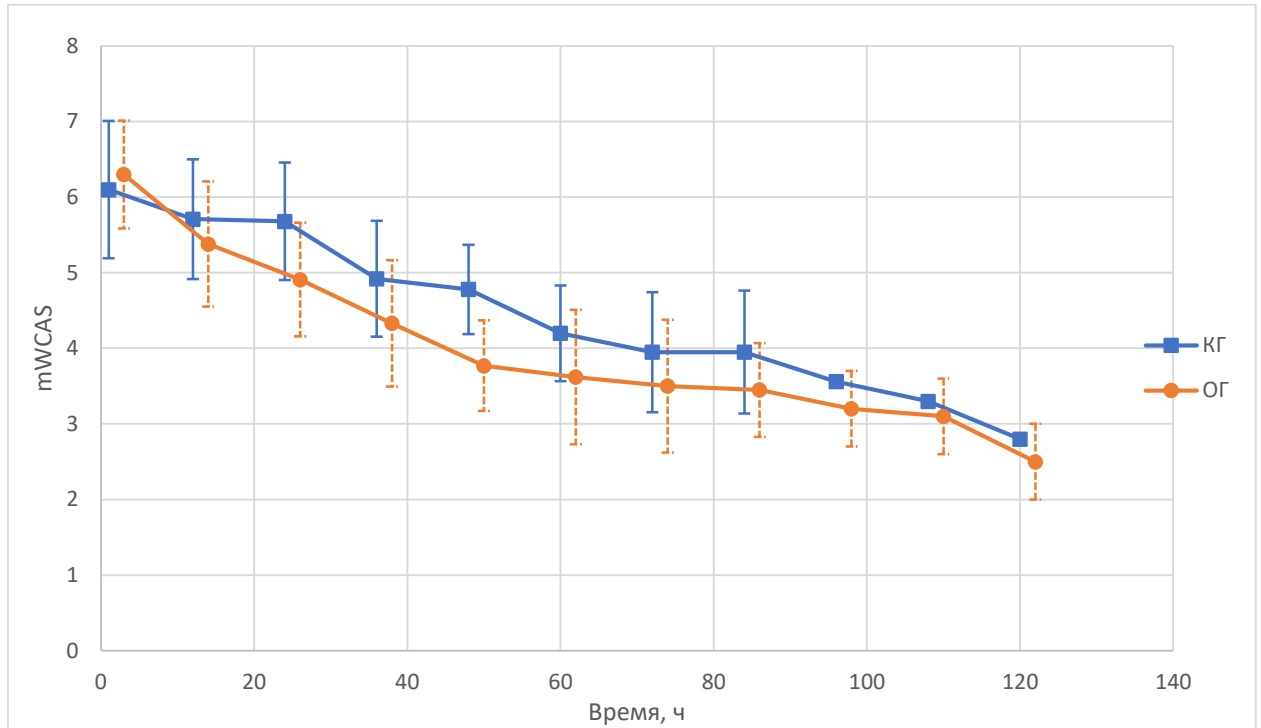


Рисунок 4 — Динамика средней оценки по шкале M-WCAS в основной и контрольной группах, баллов. КГ — контрольная группа (группа 4В), ОГ — основная группа (группа 4А).

3.9. Клиническое наблюдение

Девочка родилась 29.12.2021 г. от матери 30 лет; от V беременности, протекавшей в первом триместре с 12 недели гестации на фоне ретрохориальной гематомы больших размеров, во втором триместре на фоне угрозы прерывания; от V преждевременных оперативных родов путем кесарева сечения на 25 неделе гестации в тазовом предлежании. Течение беременности осложнилось частичной преждевременной отслойкой плаценты, гестационным сахарным диабетом, анемией средней степени тяжести. При рождении масса тела 740 грамм, длина тела 33 см, окружность головы 22 см, окружность груди 20 см, оценка по шкале Апгар 4/7 баллов. Ребёнок длительно находился на ИВЛ, и имел потребность в дотации дополнительного кислорода более 28 суток жизни и 36 недель постконцептуального возраста, в связи с чем была диагностирована среднетяжелая БЛД [Овсянников Д.Ю., 2021]. Был однократно

иммунизирован против РСВ-инфекции препаратом паливизумаб (15 мг/кг) 05.04.2022 г. и выписан домой в возрасте 3 месяцев жизни массой тела 2300 грамм без потребности в кислородотерапии.

В возрасте 4 месяцев ребёнок дома имел контакт с больным ОРВИ членом семьи. В первые сутки заболевания появились жалобы на затруднение носового дыхания, на 7-е сутки появились жалобы на одышку. На 9-е сутки от начала ОРВИ 13.05.2022 г. самотеком обратились в приемное отделение ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ». Масса тела при поступлении — 3 670 грамм. В связи с дыхательной недостаточностью II степени ребёнок переведен в ОРИТ. При поступлении ЧДД 60 в мин., SpO₂ 81% при дыхании атмосферным воздухом, экспираторная одышка, при аускультации в лёгких дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы, диффузная крепитация, ЧСС 160 уд. в мин, АД 97/47 мм рт. ст. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью II степени (SpO₂ 81%, PaCO₂ венозной крови 42 мм рт. ст.), лихорадки не было, в общем анализе крови гемоглобин 100 г/л, эритроциты $4,01 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $8,71 \times 10^9/л$, лимфоцитоз до $5,75 \times 10^9/л$, моноцитоз до $0,8 \times 10^9/л$, умеренная нейтропения (п/я 1%, с/я 34%), эозинофилия $0,7 \times 10^9/л$, тромбоцитоз $563 \times 10^9/л$. По данным биохимического анализа крови белково-синтетическая функция печени сохранена (общий белок 60 г/л, альбумин 39 г/л), нормоазотемия (мочевина 1,8 ммоль/л, креатинин 35 мкмоль/л), синдром цитолиза отсутствует (аланинаминотрансфераза 20 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 63 Ед/л), С-реактивный белок 7,8 мг/л. По данным кислотно-основного состава венозной крови выражен декомпенсированный респираторный ацидоз (рН 7,11, PaCO₂ 68 мм рт. ст., PaO₂ 61 мм рт. ст., BE — 9,5 ммоль/л, бикарбонаты 21,6 ммоль/л, лактат 3,3 ммоль/л). В общем анализе мочи с микроскопией осадка без патологии. По данным ПЦР мазка из носоглотки выявлена РНК РСВ; другие вирусные агенты, такие как метапневмовирус, коронавирус, риновирус, аденовирус, бокавирус, вирусы парагриппа 1,2,3,4 типов, не обнаружены. На

рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК), выполненной в прямой проекции, отмечается картина неравномерного снижения воздушности лёгочной ткани обоих лёгких, усиление легочного рисунка (рисунок 5). На основании клинико-anamнестических данных, результатов лабораторно-инструментальных методов обследования был установлен диагноз «ОБ, вызванный РСВ, острая дыхательная недостаточность II степени». Ребёнок был консультирован оториноларингологом, по данным отоскопии был диагностирован правосторонний острый средний гнойный отит. В первые 72 ч госпитализации в условиях ОРИТ проводились высокопоточная оксигенотерапия со скоростью потока 7 л/мин, FiO_2 0,4, ингаляции растворами ипратропия бромид + фенотерола гидробромид (4 кап × 3 раза/сут.), будесонида (125 мкг × 2 раза/сут.), введение амоксициллина/клавуланата 90 мг/кг/сут в/в капельно.

На 3-и сутки госпитализации отмечалось ухудшение состояния в виде нарастания дыхательной недостаточности до III степени (SpO_2 80%, $PaCO_2$ венозной крови 62 мм рт. ст.), в связи с чем потребовалась интубация трахеи и проведение ИВЛ. ИВЛ проводилась в режиме с управлением по давлению (BIPAP), с параметрами — давление на вдохе 20 mbar, дыхательный объем при этом составил 8–9 мл/кг; частота принудительных вдохов — 40 в мин; уровень давления поддержки (PS — pressure support) — 13 мбар; положительное давление конца выдоха — 7 мбар; общая ЧДД 55 в мин.; минутный объем дыхания — 1,2 л/мин, FiO_2 0,4. В клиническом анализе крови отмечено нарастание анемии (гемоглобин 64 г/л, эритроциты $2,45 \times 10^{12}/л$, гематокрит 20,9%), в связи с чем была проведена трансфузия эритроцитарной взвеси. В контрольном клиническом анализе крови анемия купирована (гемоглобин 113 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^{12}/л$, гематокрит 34,3%). На контрольной рентгенограмме ОГК, выполненной в прямой проекции, на 3-и сутки госпитализации выявлена картина ателектаза S3 правого лёгкого, вероятно, соответствующая ателектазу верхней доли, снижения пневматизации в правом

кардиодифрагмальном углу (рисунок 6). По результатам эхокардиографии — открытый артериальный проток 1,2 мм, сброс из аорты в лёгочную артерию, данных за лёгочную гипертензию не получено.

В ходе терапии состояние ребёнка оставалось стабильно тяжёлым, проводилась ИВЛ, что примечательно, сопротивление дыхательных путей оставалось в пределах нормы (35–45 см водн. ст./л/сек). Маркеры синдрома системной воспалительной реакции и бактериальной инфекции оставались отрицательными: в клиническом анализе крови лейкоциты $8,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $3,34 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз $4,2 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 3 мм/час, однократно отмечалась анэозинофилия до $0,01 \times 10^9/\text{л}$ (0,1%); в биохимическом анализе крови С-реактивный белок 1,7 мг/л. По результатам исследования кислотно-основного состояния сохранялась персистирующая гиперкапния, PaCO_2 до 55 мм рт. ст. На контрольной рентгенограмме ОГК выполненной на 7 сутки от начала ИВЛ ателектаз S3 верхней доли сохранялся (рисунок 7).

Ребёнок был консультирован пульмонологом, рекомендовано продолжить ингаляционную терапию и увеличить кратность ингаляций ипратропия бромидом + фенотеролом гидробромидом 1 кап/кг до 4 раза/сут, будесонидом 0,25 мг до 2 раза/сут, системная терапия дексаметазоном из расчёта 0,2 мг/кг коротким курсом до 5 дней, к терапии были добавлены сеансы интрапульмональной перкуссионной вентиляции (ИППВ). Сеансы ИППВ проводились аппаратом IPV-2С длительность по 30 минут 4 раза в день со следующими параметрами: перемежающаяся частота перкуссий 180–250 в минуту, по 5 минут в каждом диапазоне; среднее давление в дыхательных путях 8–10 см водн. ст.; попеременно с ингаляциями ипратропия бромидом + фенотеролом гидробромидом и будесонидом.

На фоне коррекции терапии через двое суток состояние улучшилось: по данным исследования кислотно-основного состояния венозной крови pH 7,36, PaCO_2 48 мм рт. ст., PaO_2 42 мм рт. ст., BE 0,8 ммоль/л, бикарбонаты 27 ммоль/л, лактат 0,7 ммоль/л; проводилось постепенное снижение параметров

ИВЛ за счёт уменьшения «аппаратной поддержки» (уменьшение частоты аппаратных вдохов, снижение уровней давлений на вдохе и на выдохе), снижение FiO_2 . На третьи сутки после коррекции терапии ребёнок был экстубирован, переведен на самостоятельное дыхание с дополнительной дотацией увлажненного кислорода через биназальные канюли со скоростью потока 1 л/мин. На 15-е сутки госпитализации кислородозависимость купирована, терапия дексаметазоном, составившая 5 дней, отменена. Ребёнок был переведен в пульмонологическое отделение.

В пульмонологическом отделении было продолжено проведение ингаляционной терапии: ипратропия бромидом + фенотеролом гидробромидом 1 кап/кг × 4 раза/сут, будесонид 0,25 мг × 2 раза/сут. В биохимическом анализе крови обращала внимание гипогаммаглобулинемия до 2,2% (норма 3,5–9,7%), было выявлено снижение уровня общего IgG до 78 мг/дл (норма 187–660 мг/дл) при нормальных показателях общих IgA, IgM. При контрольном исследовании спустя 2 недели после выздоровления показатели уровня IgG нормализовались: общий IgG 113 мг/дл (норма 110–650 мг/дл). Заместительная терапия препаратами иммуноглобулина для внутривенного введения не проводилась. На 25-е сутки госпитализации проведена контрольная рентгенограмма ОГК в прямой и правой боковой проекциях, достигнута положительная динамика в виде расправления сегментарного ателектаза верхней доли правого лёгкого (рисунок 8). Ребёнок был выписан домой с выздоровлением с рекомендациями проведения иммунопрофилактики РСВ-инфекции в последующем (с сентября 2022 г.) в соответствии с показаниями к применению паливизумаба.



Рисунок 5 — Рентгенограмма ОГК в прямой проекции, выполненная в 1-е сутки госпитализации. Картина неравномерной воздушности лёгочной ткани обоих лёгких, усиление легочного рисунка, больше справа, пневмомедиастинум.



Рисунок 6 — Рентгенограмма ОГК в прямой проекции, выполненная на 3-и сутки госпитализации, после интубации трахеи. Ателектаз сегментов верхней доли правого лёгкого. Снижение пневматизации в правом кардиодиафрагмальном углу.



Рисунок 7 — Рентгенограмма ОГК в прямой проекции, выполненная на 10-е сутки госпитализации, 7-е сутки от начала ИВЛ. Сохраняющийся ателектаз сегментов верхней доли правого лёгкого.



Рисунок 8 — Рентгенограммы ОГК в прямой и правой боковой проекциях, выполненные на 25-е сутки госпитализации, 10-е сутки после экстубации. Положительная динамика в виде расправления сегментарного ателектаза верхней доли правого лёгкого, на рентгенограмме в боковой проекции скопление воздух в ретростермальном пространстве.

Из катамнеза известно, что 12.09.2022 г., несмотря на начатый с 08.09.2002 г. повторный курс иммунизации паливизумабом, в возрасте 8 месяцев (через 3 месяца после перенесенного ОБ) девочка была повторно госпитализирована в стационар в связи с обструктивным бронхитом, течение заболевания сопровождалось десатурацией до 88%, что потребовало проведения лечения в условиях ОРИТ, назначения кислородотерапии. Температура тела была на уровне субфебрилитета, продолжительность госпитализации составила 14 дней. Обструктивный бронхит сопровождался эозинофилией периферической крови при выписке (822 клетки/мкл), затяжным течением, при осмотре 17.10.2022 г. у девочки отмечались сухие свистящие хрипы, тахипноэ до 52 дыхательных движений в минуту. В дальнейшем катамнестическое наблюдение показало, что через 1 год у данной пациентки развилась атопическая бронхиальная астма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведённом нами двуцентровом исследовании была изучена этиология тяжёлого ОБ у детей, имевших необходимость проведения терапии в ОРИТ. Большинство заболевших (50%) составили пациенты с РСВ-инфекцией (57,3% от всех 47 детей с установленной этиологией ОБ), что согласуется с общеизвестными данными [Овсянников Д.Ю., 2022]. Обращает на себя внимание возможность вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций, в частности сочетание с коклюшем, в этиологии ОБ, что также нашло отражение в литературе [Mansbach J.M., 2012, Midulla F., 2012, Bont L., 2016, Chen S., 2021, Цыганков А.Е., 2022].

Особенно уязвимы к тяжёлому течению заболевания дети из групп высокого риска, к которым относятся недоношенные дети, дети с БЛД, ВПС и множественными ВПР. Данной категории пациентов нередко требуется интенсивная терапия, включая применение кислородотерапии и ИВЛ [Овсянников Д.Ю., 2017, Кокорева С.П., 2021, Овсянников Д.Ю., 2022, Цыганков А.Е., 2023].

Потребность в лечении в условиях ОРИТ пациентов первых лет жизни может быть связана с наиболее выраженной узостью дыхательных путей по сравнению с детьми более старшего возраста [Овсянников Д.Ю., 2022]

При сравнительной оценке этиологической структуры ОБ показано, что в группе пациентов с факторами риска (группа 2А) преобладала инфекция, вызванная РСВ в 47% (8 из 17 детей), в то время как в группе без факторов риска (группа 2В) РСВ был выявлен только в 11% случаев (2 из 18 детей) ($p=0,027$). Эти данные подчеркивают ведущую роль РСВ в этиологии ОБ тяжёлого течения у детей, имеющих предрасполагающие факторы. Известно, что младенцы с РСВ-инфекцией демонстрируют высокие показатели заболеваемости и смертности, особенно в группах риска. В исследовании, проведённом в рамках проекта CHAMPS (Child Health And Mortality Prevention Surveillance), были оценены 1213 случаев смерти, включая 695 случаев смерти

среди новорождённых (в возрасте <28 дней), 283 случая среди младенцев (от 28 дней до <12 месяцев) и 235 случаев среди детей (от 12 до 59 месяцев). РСВ был обнаружен в посмертных образцах в 67 (5,5%) из 1213 случаев смерти; в 24 (2%) случаях смерти РСВ был определен как основная причина смерти. Распространенными сопутствующими заболеваниями у погибших детей были ВПР (n=8) и инфекции, вызванные другими патогенами (n=17) [Blau D.M., 2021].

Хотя обсуждается вклад вирусной ко-инфекции в повышение риска тяжёлого течения ОБ [Blau D.M., 2021, Цыганков А.Е., 2022], моноинфекция РСВ, как показало наше исследование и исследования других авторов, также может быть опасна. Так, в работе К. Stobbelaar (2023) анализировали течение инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у 120 детей первых двух лет жизни, из которых 91,7% были РСВ-положительными; 42,5% РСВ-положительных пациентов имели ко-инфекцию по крайней мере с одним другим из 16 тестируемых респираторных вирусов. Оказалось, что пациенты с моно-РСВ-инфекцией имели более высокие показатели госпитализации в ОРИТ (ОШ 5,9, 95%ДИ 1,53–22,74), более длительную продолжительность госпитализации (коэффициент инцидентности 1,25, 95%ДИ 1,03–1,52) по сравнению с пациентами с ко-инфекциями РСВ [Stobbelaar К., 2023].

Т. Shi (2022) был проведён систематический обзор и метаанализ факторов риска неблагоприятного исхода (необходимость в длительном пребывании в стационаре, дополнительной дотации кислорода, ИВЛ или поступлении в ОРИТ) или смерти у младенцев ИНДП РСВ-этиологии. Среди 20 проанализированных факторов риска шесть были значительно связаны с неблагоприятным исходом РСВ-ИНДП: любое коморбидное состояние (ОШ 2,69; 95%ДИ 1,89–3,83), ВПС (ОШ 3,40; 95%ДИ 2,14–5,40), недоношенность с ГВ <37 недель (ОШ 1,75; 95%ДИ 1,31–2,36), недоношенность с ГВ ≤32 недель (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,43–5,04), возраст <3 месяцев (ОШ 4,91; 95%ДИ 1,64–14,71) и возраст <6 месяцев (ОШ 2,02; 95%ДИ 1,73–2,35) [Shi Т, 2022].

Анализ факторов риска госпитализации в связи с ОБ, вызванным РСВ, у детей с хроническими заболеваниями показал, что из 1 124 госпитализаций по поводу РСВ-бронхиолита 244 (22%) были у младенцев с хроническими заболеваниями. Несмотря на то, что 20 из 1 124 человек соответствовали критериям для профилактики РСВ-инфекции, только восемь из них прошли иммунопрофилактику. По сравнению со здоровыми младенцами, дети с хроническими заболеваниями имели более длительную госпитализацию (Ме 4,8 [3,4; 8,3] дня против 3,7 [2,7; 5,1] дня, $p < 0,001$), более частую госпитализацию в ОРИТ (9% против 4,5%, $p = 0,007$) и повторную госпитализации (3% против 1%, $p = 0,055$). Дети с синдромом Дауна составили 2% всех госпитализаций, но 8% госпитализаций в ОРИТ; медиана продолжительности их госпитализации составила 10,7 [6,6; 17,6] дня. ВПР дыхательных путей присутствовали у 2% госпитализированных детей и у 4% детей, госпитализированных в ОРИТ [Shmueli E., 2021]. Таким образом, результаты как нашего, так и процитированных исследований свидетельствуют о высокой уязвимости детей с факторами риска к развитию тяжёлых форм РСВ-инфекции. Нами не получено данных о высокой частоте риновирусного бронхиолита у недоношенных детей, достигающей по данным других исследований 40% [Miller E.K., 2012, Овсянников Д.Ю., 2017, Малахов А.Б., 2021].

Возраст в группе детей с факторами риска тяжёлого течения ОБ (группа 2А) был значительно ниже, составив 2,0 месяца [1,0; 4,0], в то время как в группе детей без факторов риска (группа 2В) он составил 6,0 [3,0; 12,0] месяцев ($p = 0,019$). Возраст до 3 месяцев — фактор риска тяжёлого течения РСВ-бронхиолита. Исследование, анализировавшее факторы риска развития тяжелой РСВ-инфекции у госпитализированных детей, выявило связь потребности в кислородотерапии с возрастом ≤ 3 месяцев детей, переносящих данную инфекцию (ОШ 1,56). Длительное пребывание в стационаре было

связано с недоношенностью (ОШ 1,76), низкой массой тела при рождении (ОШ 2,89), аспирацией (ОШ 4,93) и лихорадкой (ОШ 1,51) [Kobiałka M., 2023].

В нашем исследовании осложнения ОБ (пневмония, ОРДС) возникали значительно чаще в группе наличия факторов риска, 53% против 17%. В частности, бактериальная пневмония, подтвержденная увеличением лабораторных маркеров воспаления, развилась у 47% детей в группе с факторами риска по сравнению с 11% в группе без факторов риска ($p=0,027$). Согласно литературным данным, среди всех пациентов с ОБ присоединение бактериальной пневмонии наблюдается менее чем в 1% случаев, бактериемия — в 0,3% [Ralston S., 2011]. Вместе с тем риск вторичной бактериальной пневмонии возрастает у детей, госпитализированных в ОРИТ, особенно при интубации [Таточенко В.К., 2022]. Согласно результатам некоторых исследований, ОБ является важной причиной ОРДС у младенцев при использовании актуальных диагностических критериев PALICC [Khemani R.G, 2015], причем РСВ и бактериальная ко-инфекция ассоциируются с более высоким риском ОРДС при ОБ [Ghazaly M.M.H., 2021]. Кроме того, были зафиксированы различия в летальности между группами. В группе пациентов с факторами риска был отмечен один летальный исход, в то время как в группе без факторов риска летальных исходов не наблюдалось ($p=0,486$). В целом среди всех детей с тяжёлым ОБ частота летальных исходов составила 3%, в группе детей с факторами риска тяжёлого течения заболевания 6%, что значительно выше по сравнению со здоровыми до заболевания ОБ детьми, у которых летальные исходы не регистрируются [Овсянников Д.Ю. 2010].

Также результаты исследования показали значительные отличия в необходимости различных методов терапии между двумя данными группами пациентов. Потребность в дотации дополнительного кислорода через назальные канюли или лицевую маску реже наблюдалась в группе детей с факторами риска (29% против 67% детей в группе без факторов риска, $p=0,044$). Необходимость в проведении ИВЛ была значительно выше в группе

с факторами риска, составила 35% в выборке детей с факторами риска (6 из 17 детей). В группе пациентов без факторов риска ИВЛ применялся лишь у одного ребёнка (6%, $p=0,041$). ВЧОВЛ применялась только у двух детей (12%) из группы пациентов с факторами риска ($p=0,229$). Известно, что потребность в ИВЛ при РСВ-бронхиолите у детей групп риска тяжёлого течения может достигать 100% (например, у пациентов с БЛД), будучи невысокой (1–5%) у исходно здоровых детей [Овсянников Д.Ю. 2017], что сопоставимо с результатами нашего исследования.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что дети с факторами риска не только имеют более тяжелое течение ОБ, но и нуждаются в более интенсивной терапии, включая большую потребность в лекарственной терапии респираторной поддержке.

Терапия общей группы наблюдавшихся пациентов в сравнении с литературными данными представлена в таблице 14. Можно видеть сопоставимую частоту назначения как не рекомендуемых актуальными согласительными документами по терапии ОБ у детей лекарственных препаратов, так и различных вариантов респираторной поддержки.

Таблица 14 — Лечение острых бронхолитов в отделениях интенсивной терапии в сравнении с международными данными, число пациентов, %

Страна [источник]	Россия, собственные данные	США [Pierce Н.С., 2015]	Финляндия [Mecklin М., 2015]	Испания [Marcos- Morales А., 2021]
Годы	2021–2023	2007–2010	2000–2015	2014–2016
Число детей	n=54	n=342	n=105	n=138
Ингаляционные бронхолитики	92,5%	60%*	86,6%*	33%*
Глюкокортикостероиды	25,9%	33%	16,3%	22%
Метилксантины	9,2%	—	7,3%	—
Антибактериальная терапия	38,8%	63%	32%	70,5%
Неинвазивная респираторная поддержка	40,7%	21%	31,1%	45%
Искусственная вентиляция лёгких	11,1%	26%	20,6%	9,5%

Примечания: *включая ингаляции с эпинефрином.

Большинство исследований факторов риска тяжёлого течения ОБ посвящено РСВ [Овсянников Д.Ю., 2017]. Вместе с тем одним из важных этиологических агентов ОБ является метапневмовирус человека (МПВЧ) — второй по частоте после РСВ [Van den Hoogen В.Г., 2001, Azar В., 2023]. Известно, что кроме ОБ РСВ и МПВЧ могут вызывать внебольничные пневмонии у детей с частотой 28% и 12,8% соответственно [Jain S., 2015]. МПВЧ-инфекция характеризуется вспышками с преобладанием в зимне-весенний период, может сочетаться с другими ОРВИ, что усугубляет тяжесть

заболевания [Williams J.V., 2004]. В группу риска тяжёлого течения МПВЧ-бронхиолита входят недоношенные дети, дети с хроническими заболеваниями лёгких, сердца, нервной системы, иммунодефицитами [Нароган М.В., 2016, Мое N, 2017, Шарипова Е.В., 2020]. Особенности течения МПВЧ-бронхиолита изучены гораздо меньше, что определило одну из задач проведённого нами исследования. Результаты нашего исследования (таблицы 10–12) демонстрируют, что не только РСВ-бронхиолит, но и МПВЧ-бронхиолит у недоношенных детей, детей с БЛД и ВПС протекает тяжело, требуя проведения интенсивной терапии, и в некоторых случаях может приводить к летальному исходу. Необходимость госпитализации и более тяжёлое течение МПВЧ-инфекции ассоциируется с меньшим возрастом ребёнка, недоношенностью. Такие дети чаще нуждаются в госпитализации, имеют более выраженные признаки гипоксии, чаще нуждаются в проведении ИВЛ, дольше находятся в стационаре [Нароган М.В., 2016].

Проведённое сравнительное изучение терапии тяжёлого ОБ с включением 3% ГРНХ с ГН показало, что при назначении 3% ГРНХ с ГН уменьшения длительности проведения респираторной поддержки и уменьшения сроков необходимости пребывания в ОРИТ не отмечалось, однако определено клиничко-функциональное улучшение на основании оценки по стандартизованной унифицированной модифицированной шкале астмы Вуда M-WCAS ко вторым суткам заболевания. Данная шкала была использована, учитывая фенотипическое сходство ОБ и приступа БА. Шкала включает такие показатели как SpO_2 , свистящие дыхание на выдохе, инспираторные шумы (например, характеристика астматического статуса — «немое лёгкое»), участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки в дыхании, изменения в психическом статусе пациента. Следовательно, на фоне терапии происходили уменьшение выраженности бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности, документированное клинически и инструментально уровнем SpO_2 .

Вместе с тем, не было выявлено влияния включения в терапию 3% ГРНХ с ГН на уменьшение длительности терапии в ОРИТ, что может быть связано с малой выборкой пациентов. С этим же можно связать отсутствие различий в группах 4А и 4В по респираторной поддержке. Небольшое количество пациентов в каждой группе является ограничением нашего исследования. При оценке динамики изменений по шкале M-WCAS к 3-м суткам от начала терапии оно могло привести к частичному перекрытию доверительных интервалов, не исключая в эти сроки ложноположительного результата.

В отношении использования 3% ГРНХ у пациентов с ОБ до сих пор остается много споров. Проведён ряд исследований, изучающих влияние 3% ГРНХ как в стационаре, так и у амбулаторных пациентов, но их выводы зачастую противоречат друг другу. В 2016 г. был опубликован обновленный метаанализ, включающий 18 РКИ, показавший отсутствие влияния 3% ГРНХ на уменьшение такого важного экономического показателя как длительность госпитализации [Brooks C.G., 2016]. В 2017 г. в Кокрановском обзоре был сделан вывод, что включение в терапию у госпитализированных пациентов 3% ГРНХ оказывало статистически значимое влияние на длительность пребывания в стационаре по сравнению с группой изотонического раствора 0,9% натрия хлорида или стандартным лечением [Zhang L., 2017]. Однако метаанализ 2019 г., включавший 36 РКИ, показал достоверные преимущества влияния 3% ГРНХ на клиническую картину ОБ, но доказательства уменьшения длительности госпитализации, по мнению авторов, могут быть недостаточными и потенциально ложноположительными [Wang Z.Y., 2019]. Последующий метаанализ 2022 г. также ставит под сомнение влияние 3% ГРНХ на сроки госпитализации, но подтверждает данные о его превосходстве над стандартной терапией [Lin J., 2022]. Вероятно, гетерогенность включенных в исследования больных, как и различия в определениях ОБ могут затруднять обобщение результатов, поскольку группы пациентов могут значительно различаться [Hancock D.G., 2017]. Таким образом, наше

исследование косвенно подтверждает мировые данные о влиянии 3% ГРНХ на течение ОБ, но для более точного ответа на вопрос о том, какая группа пациентов имеет наибольший ответ на терапию, необходимы дальнейшие исследования.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое течение РСВ-бронхиолита у недоношенного ребёнка с БЛД, родившегося с экстремально низкой массой тела, имевшего дома контакт с больным ОРВИ. Девочка проживала дома со старшими сибсами. Недоношенность, рождение путем кесарева сечения, БЛД, масса тела менее 5 кг, возраст менее 6 месяцев, наличие дома старших братьев/сестёр, особенно посещающих детские коллективы, наличие в семье старших братьев и сестёр — все эти известные факторы риска ОБ и его тяжёлого течения [American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis, 2014, Овсянников Д.Ю., 2022] имелись у данной пациентки. Так, например, при наличии братьев/сестёр риск госпитализации с РСВ-инфекцией возрастает в 2,1 раза [Paes B., 2013].

При анализе клинической картины заболевания обращают на себя внимание доминирование в клинической картине симптомов дыхательной недостаточности, двустороннего поражения лёгких, бронхиальной обструкции, включая крепитацию, отсутствие лихорадки. В общем клиническом анализе крови можно видеть отсутствие лабораторных маркеров бактериальной инфекции, лимфоцитоз и моноцитоз, что характерно для ОБ [Овсянников Д. Ю., 2010, 2019, Таточенко В.К., 2022]. В общем клиническом анализе также обращали на себя внимание тромбоцитоз и эозинофилия, что заслуживает отдельного обсуждения.

РСВ-инфекция у младенцев с ОБ может быть связана с более высокой частотой тромбоцитоза [Bilavsky E., 2010]. Причем у мальчиков степень тромбоцитоза выше, чем у девочек, переносящих ОБ [De Jacobis I.T., 2020]. РСВ стимулирует *in vitro* увеличение синтеза и высвобождения фактора

активации тромбоцитов в мононуклеарных фагоцитах человека. Данный цитокин может играть решающую роль в активации, агрегации тромбоцитов и возникновении тромбоцитоза [Villani A., 1991]. Кроме того, причиной тромбоцитоза при РСВ-инфекции, как и при других инфекциях, могут быть провоспалительные цитокины, такие как тромбопоэтин, ИЛ 6, ИЛ-1 α , ИЛ-8, ИЛ-11 и ФНО- α . Тромбоциты играют важную роль в противомикробной защите организма, регулируют проницаемость легочных сосудов и влияют на реактивность легочных сосудов, а легкие являются участками тромбопоэза [Weyrich A.S., 2013, Малахов А.Б., 2021].

Shein S.L. с колл. сопоставили наличие эозинофилии в общем анализе крови с течением ОБ у 1 356 госпитализированных пациентов первых двух лет жизни, средняя продолжительность госпитализации составила 2,46 дня, у 38% больных была длительная госпитализация. На основании пошаговой многофакторной логистической регрессии было установлено, что эозинофилия в периферической крови ($>0,3 \times 10^9/\text{л}$) может рассматриваться в качестве предиктора продолжительной госпитализации и ИВЛ у детей с ОБ. Увеличение максимального абсолютного количества эозинофилов при ОБ было статистически значимо связано с увеличением продолжительности госпитализации (ОШ 1,88, 95%ДИ 1,12–3,17, $p=0,02$). Дети с ОБ, имевшие эозинофилию в общем анализе крови, чаще нуждались в ИВЛ (в 24,2% случаев), по сравнению с больными без эозинофилии (7,2%) и отсутствием общего анализа крови (0,7%, $p<0,001$) [Shein S.L., 2016]. Согласно результатам другого исследования, эозинопения ($<0,25 \times 10^9/\text{л}$) во время ОБ у младенцев предсказывает низкий риск развития БА, а эозинофилия ($>0,45 \times 10^9/\text{л}$) в анализе крови при выписке, после выздоровления, напротив, предсказывает высокий риск развития астмы, необратимой обструкции бронхов в возрасте 28–31 года [Bachman K., 2015]. В данном контексте развитие у девочки при наблюдении в катамнезе БА не представляется неожиданным.

Обзорные рентгенограммы ОГК демонстрировали типичные для ОБ признаки — вздутие лёгочной ткани, синдром утечки воздуха (пневмомедиастинум), самостоятельно разрешившийся ателектаз [Кршеминская И.В., 2016, Сухорукова Д.Н., 2018, Овсянников Д.Ю., 2022].

Кроме поражения нижних дыхательных путей, у ребёнка имел место острый гнойный средний отит, что явилось основанием для назначения антибиотикотерапии. Сообщается о частоте среднего отита 17–20% у детей с РСВ-инфекцией [Таточенко В.К., 2022].

Маркером тяжёлого течения ОБ РСВ-этиологии у нашей пациентки явилась потребность в ИВЛ. Продолжительность заболевания составила 33 дня, продолжительность потребности в кислороде — 15 дней, ИВЛ — 10 суток. Как показали результаты исследования И.В. Кршеминской с соавт. (2016), общая продолжительность ОБ РСВ-этиологии у 40 госпитализированных недоношенных детей с или без БЛД составила от 5 до 36 ($16,8 \pm 1,4$) дней [Кршеминская И.В., 2016].

Chaw P.S. с колл. (2020) опубликовали метаанализ 29 исследований, в котором проводилась оценка риска госпитализации, госпитализации в ОРИТ, потребности в кислородотерапии и ИВЛ, а также летальность в стационаре у детей с БЛД по сравнению с детьми без БЛД, переносивших РСВ-ИНДП в возрасте первых 5 лет жизни. У детей с БЛД, по сравнению с детьми без БЛД, были установлены более высокие риски госпитализации (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,7–4,2; $p < 0,001$), госпитализация в ОРИТ (ОШ 2,9; 95% ДИ 2,3–3,5; $p < 0,001$), потребности в кислородотерапии (ОШ 4,2; 95% ДИ 0,5–33,7; $p = 0,175$) и ИВЛ (ОШ 8,2; 95% ДИ 7,6–8,9; $p < 0,001$) и внутригоспитальной летальности (ОШ 12,8; 95% ДИ 9,4–17,3; $p < 0,001$). Медиана продолжительности госпитализации у детей с БЛД составила 7,2 дня (4–23) по сравнению с 2,5 днями (1–30) у детей без БЛД. Средняя продолжительность кислородотерапии составила 5,5 дней (0–21) у детей с БЛД по сравнению с 2,0 днями (0–26) у детей без данного хронического заболевания лёгких. Продолжительность ИВЛ у больных БЛД

чаще была больше (>6 дней) у пациентов с БЛД по сравнению с пациентами без БЛД (ОШ 11,9; 95% ДИ 1,4–100; $p=0,02$). Таким образом, риск тяжёлого течения РСВ-ИНДП значительно выше среди детей с БЛД [Chaw PS, 2020]. Причинами тяжёлого течения РСВ-ИНДП у детей с БЛД являются гипоплазия лёгких, узость бронхиол, бронхиальная гиперреактивность, анатомическая и функциональная незрелость дыхательной системы недоношенного ребёнка, гипогаммаглобулинемия [Овсянников Д.Ю. 2017, 2021]. Последняя была верифицирована при исследовании гуморального иммунитета у наблюдавшейся пациентки с БЛД.

Также обсуждения заслуживают сезон и причины возникновения заболевания в условиях проведённой иммунизации паливизумабом. Ребёнок был госпитализирован 13.05.2022 г., боля дома 8 дней, будучи иммунизированным против РСВ паливизумабом 05.04.2022 г., то есть более чем за месяц до начала заболевания, развития ОБ РСВ-этиологии. Хорошо известна сезонность РСВ-инфекции. В большинстве проанализированных N. Suleiman-Martos с колл. (2021) исследований из стран Европы, проведённых до пандемии COVID-19, наибольшая заболеваемость РСВ-инфекцией приходилась на зимние месяцы, но были и те исследования, в которых пик распространённости РСВ отмечался с февраля по май [Suleiman-Martos N., 2021]. Особенности сезонности РСВ-инфекции в нашей стране продемонстрировало эпидемиологическое исследование 2008–2009 гг.: начало подъёма заболеваемости приходилось на ноябрь, пик был зафиксирован в марте-апреле [Tatochenko V., 2010]. Карантинные мероприятия, введенные в связи с пандемией COVID-19, привели к смещению пика заболеваемости РСВ-инфекцией на весенние и летние месяцы, о чем свидетельствуют отдельные исследования [Agha R., 2021, Foley D.A., 2021]. Кроме того, по данным D.A. Foley с колл. (2021), средний возраст пациентов с РСВ-инфекцией по сравнению с эпидемическими сезонами прошлых лет в Австралии увеличился и составил 18,4 месяцев [Foley D.A. 2021]. Таким образом, при определении

показаний к иммунизации против РСВ-инфекции в настоящее время приоритетными позициями должны стать возраст, принадлежность ребёнка к группе риска тяжёлого течения РСВ-инфекции и наличие риска домашнего или нозокомиального инфицирования, а не сезонность. Другими словами, важной представляется продолжение иммунизации и в мае, что не было реализовано у нашей пациентки, возможно, в связи с нарушением маршрутизации.

Паливизумаб представляет собой моноклональное антитело к F-белку РСВ, обеспечивающее защиту в течение в среднем 30 дней после введения препарата. Данный препарат не является вакциной, обеспечивает не активный (как при вакцинации), а пассивный иммунитет за счёт имеющихся в его составе готовых моноклональных антител, иммуноглобулинов, препятствующих РСВ взаимодействовать с рецептором на эпителии организма-хозяина. Очень важным в этой связи является соблюдение сроков между первым и последующими введениями препарата, маршрутизация пациентов после выписки из стационара, способствовать чему должна преемственность ведения пациента на стационарном и амбулаторном этапах, понимание важности иммунопрофилактики РСВ-инфекции и опасности данной инфекции для маленьких детей как врачами, так и родителями [Корсунский А.А., 2012, Бокерия Е.Л., 2014, Кршеминская И.В., 2016, Овсянников Д.Ю., 2017, 2021]. Указанные обязательные компоненты иммунопрофилактики РСВ-инфекции не были соблюдены у ребёнка из представленного клинического наблюдения, что и привело к развитию тяжёлого жизнеугрожающего РСВ-бронхиолита с потребностью в госпитализации в ОРИТ и проведении ИВЛ.

Медикаментозная терапия нашей пациентки включала антибактериальную терапию (амоксциллин/клавуланат) в связи с гнойным отитом, ингаляционный ГКС (будесонид), комбинированный ингаляционный бронхолитик (ипратропия бромид + фенотерола гидробромид), короткий курс

дексаметазона. В соответствии с согласительными документами по БЛД [Duijts L., 2020, Овсянников Д.Ю. 2020] ингаляционные ГКС у детей с БЛД могут применяться при наличии симптомов бронхиальной обструкции и очевидной клинической пользы от ингаляционных ГКС в виде снижения выраженности симптомов и улучшения функции лёгких, что и было отмечено у нашей пациентки; ингаляционные бронхолитики могут быть показаны при ОБ у детей с БЛД в связи с развитием клинически значимой бронхиальной обструкции, в том числе при повторной госпитализации. Патогенетической основой для применения ингаляционных бронхолитиков у детей с БЛД является имеющаяся у них гипертрофия мышечного слоя бронхов и бронхиальная гиперреактивность. При решении вопроса об использовании ингаляционных бронхолитиков у пациентов с ОБ необходимо оценивать их эффективность, о чем будет свидетельствовать уменьшение выраженности дыхательной недостаточности (увеличение SpO_2 , уменьшение ЧДД) после ингаляции [Клинические рекомендации — Острый бронхиолит, 2021]. Введение препаратов ингаляционной терапии чередовалось с сеансами ИППВ. ИППВ — это метод респираторной терапии, при котором воздушный поток с высокой скоростью проходит через специальный открытый дыхательный контур, подавая пациенту малые объемы воздуха, так называемые перкуссии. Устройство обеспечивает внутреннюю перкуссию грудной клетки, доставляя небольшие порции сильного потока воздуха, создавая давление в дыхательных путях, колеблющееся от 5 до 35 см водн. ст. Этот процесс заставляет стенки дыхательных путей вибрировать синхронно с колебаниями, улучшая санацию. ИППВ можно использовать как при спонтанном дыхании, так и у пациентов на ИВЛ [Fernandez-Restrepo L., 2017].

Дыхательную недостаточность III степени и отсутствие улучшения состояния в ответ на проводимую терапию расценивают как возможное показание для назначения системных ГКС при ОБ [Овсянников Д.Ю., 2010, 2021, Таточенко В.К., 2022]. Два исследования показали эффективность

пероральных форм преднизолона или дексаметазона при ОБ [Alansari K., 2013, Ahsan Baig M.M., 2019]. Складывается впечатление о гетерогенности популяции больных ОБ в зависимости от тяжести течения заболевания и ответа на терапию, в связи с чем эффективность терапевтических вмешательств у госпитализированных в ОРИТ пациентов может отличаться от эффективности в общей популяции больных [Цыганков А.Е., 2022].

Повторные эпизоды бронхиальной обструкции, которые следует называть обструктивными бронхитами, после перенесенного ОБ, а затем и БА — типичные последствия ОБ, что имело место в представленном клиническом случае [Овсянников Д.Ю., 2021, 2022].

ВЫВОДЫ

1. Этиологическими факторами острых бронхолитов у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, являлись респираторно–синцитиальный вирус в 50% случаев, респираторно — синцитиальный вирус в сочетании с бокавирусом (в 5,5%), с риновирусом (в 1,8%); метапневмовирус (в 9,2%); риновирус (в 7,4%); бокавирус (в 5,5%); *B. pertussis* в сочетании с метапневмовирусом (в 1,8%), с риновирусом (в 1,8%); вирус парагриппа (в 3,6%), в 12,9% случаев этиология острого бронхолита не была установлена.

2. Пациенты, госпитализированные с острым бронхолитом в отделения реанимации интенсивной терапии, имели в 53,7% случаев хотя бы один фактор риска тяжёлого течения заболевания: возраст до 3 месяцев, недоношенность менее 36 недель, бронхолёгочную дисплазию, врождённый порок сердца, множественные врождённые пороки развития, синдром Дауна. 22,2% пациентов имели 2 и более факторов риска. Наличие факторов риска тяжёлого течения острого бронхолита оказало влияние на средний койко-день и на потребность в респираторной поддержке ($p=0,04$).

3. Терапия тяжёлого острого бронхолита в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии включала в себя неинвазивную респираторную поддержку в 40,7% случаев, потребность в проведении искусственной вентиляции лёгких составила 11,1%; ингаляционные бронхолитики применялись у 92,5% больных, глюкокортикостероиды у 25,9%, метилксантины у 9,2%, антибиотики у 38,8%.

4. В группе пациентов с острым бронхолитом с факторами риска тяжёлого течения преобладала инфекция, вызванная респираторно–синцитиальным вирусом, который был выявлен у 8 (47%) из 17 детей, тогда как в группе без факторов риска респираторно — синцитиальный вирус был выявлен только у 2 из 18 (11%) детей ($p=0,027$).

5. В группе детей с факторами риска тяжёлого течения острого бронхоолита по сравнению с детьми без факторов риска средний возраст пациентов составил 2,0 месяца [1,0; 4,0] и 6,0 [3,0; 12,0] месяцев ($p=0,019$), продолжительность госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии 4,0 [3,0; 9,0] дня против 2,5 [2,0; 3,75] дней ($p=0,017$), отношение SpO_2/FiO_2 238,0 [203,27; 260,0] и 280,0 [272,5; 340,0] ($p<0,001$) соответственно, средний балл по шкалам PEWS, pSOFA и mWCAS был статистически значимо ($p=0,037$; $p=0,007$; $p=0,004$ соответственно) выше. Осложнения острого бронхоолита значительно чаще возникали в группе пациентов с факторами риска: у 9 из 17 детей (53%) против 3 из 18 детей (17%) в группе без факторов риска ($p=0,035$) и включали пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром. В группе с факторами риска был отмечен один летальный исход.

6. В группе детей с факторами риска тяжёлого течения острого бронхоолита по сравнению с детьми без факторов риска реже применялась кислородотерапия (29% против 67% детей, $p=0,044$), чаще — искусственная вентиляция лёгких (35% против 6%, $p=0,041$), антибактериальная терапия (59% против 22%, $p=0,041$), гемотрансфузии (35% против 0%, $p=0,008$).

7. Пациенты с метапневмовирусным острым бронхоолитом по сравнению с острым бронхоолитом другой этиологии имели более длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (9,0 [5,0; 11,0]; 3,0 [2,0; 4,0] дней, $p=0,007$), более низкое отношение SpO_2/FiO_2 (190,2 [131,0; 203,3]; 275,0 [253,0; 340,0], $p=0,001$), более высокую оценку по педиатрической шкале органной дисфункции pSOFA (5,0 [3,45; 11,0] против 1,0 [0,54; 1,93], $p=0,002$). В группе метапневмовирусного острого бронхоолита был зарегистрирован один летальный исход.

8. Статистически значимых различий в сроках госпитализации, длительности респираторной поддержки в зависимости от назначения 3% гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом выявлено не было ($p>0,05$), однако отмечено улучшение клинико-функциональной динамики,

оцененной по модифицированной клинической шкале mWCAS ко 2-м суткам заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При этиологической диагностике пациентов с острым бронхоолитом необходимо учитывать, кроме респираторно–синцитиального вируса, другие патогены (метапневмовирус, риновирус, бокавирус, вирус парагриппа 1 типа, вирус парагриппа 3 типа, *B. pertussis*).

2. Оценку тяжести состояния пациентов с острым бронхоолитом, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, целесообразно проводить с помощью шкал (PEWS при поступлении, pSOFA и M-WCAS на первые и каждые последующие сутки).

3. Для профилактики острого бронхоолита тяжёлого течения, вызванного респираторно–синцитиальным вирусом, детям с наличием факторов риска (недоношенность, бронхолёгочная дисплазия, гемодинамически значимые врождённые пороки сердца) неукоснительно должна проводиться иммунопрофилактика паливизумабом.

4. В терапии острого бронхоолита тяжёлого течения, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, возможно использование 3% раствора гипертонического натрия хлорида с гиалуронатом натрия.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

1. Изучение патобиологии острого бронхиолита, иммунного ответа и клинических характеристик острого бронхиолита, вызванных различными вирусами, а также выявление различных эндотипов и фенотипов острого бронхиолита с тяжёлым течением, основанных на характеристиках пациента, этиологии, патофизиологических механизмах и клинической картине.

2. Продолжение поиска совокупностей признаков и выявления групп пациентов, у которых применение фармакологической поддержки (системные глюкокортикостероиды и/или бронходилататоры) принесет наибольшую пользу.

3. Описание особенностей лечения осложнений острого бронхиолита при тяжёлом течении, а также, особенностей терапии фоновых заболеваний, являющихся факторами риска.

4. Совершенствование многокомпонентного ведения больных, в частности разработка протокола респираторной поддержки и утверждение мультидисциплинарных рекомендаций терапии тяжёлого острого бронхиолита.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ — антибактериальная терапия

АД — артериальное давление

АДГ — антидиуретический гормон

АТФ — аденозинтрифосфат

БА — бронхиальная астма

БЛД — бронхолёгочная дисплазия

ВПО — высокопоточная оксигенотерапия

ВПР — врождённые пороки развития

ВПС — врождённый порок сердца

ВЧОВЛ — высокочастотная осцилляторная вентиляция лёгких

ГВ — гестационный возраст

ГКС — глюкокортикостероиды

ГН — гиалуронат натрия

ГРНХ — гипертонический раствор натрия хлорида

ДИ — доверительный интервал

ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких

ИКР — интерквартильный размах

ИЛ — интерлейкин

ИНДП — инфекция нижних дыхательных путей

ИППВ — интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких

МПВЧ — метапневмовирус человека

НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция лёгких

ОБ — острый бронхолит

ОГК — органы грудной клетки

ОДН — острая дыхательная недостаточность

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ — отношение шансов

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

РНК — рибонуклеиновая кислота

РСВ — респираторно-синцитиальный вирус

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

ФНО- α — фактор некроза опухолей α

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧСС — частота сердечных сокращений

3% ГРНХ — 3% гипертонический раствор натрия хлорида

3% ГРНХ с ГН — 3% гипертонический раствор натрия хлорида с гиалуронатом натрия

ВЕ — дефицит оснований

ВІРАР — двухфазное положительное давление в дыхательных путях

COVID-19 — коронавирусное заболевание 2019 г.

CPAP — положительное давление в дыхательных путях

F_iO_2 — фракция кислорода

Ig — иммуноглобулины

MAP — среднее давление в дыхательных путях

Me — медиана

M-WCAS — модифицированная шкала клинической оценки астмы Вуда

NPPV — неинвазивная вентиляция лёгких с положительным давлением

nCPAP — положительное давление в дыхательных путях через носовые канюли

OSI — неинвазивный индекс оксигенации (сатурации)

P_aCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

P_aO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови

PEWS — шкала оценки раннего предупреждения

PIP — пиковое давление в дыхательных путях

pSOFA — шкала педиатрической оценки органной дисфункции

SARS-CoV-2 — возбудитель новой коронавирусной инфекции COVID-19

SpO_2 — сатурация кислорода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляшова, М. А. Респираторные заболевания у детей с синдромом Дауна / М. А. Беляшова, Д. Ю. Овсянников, И. Е. Колтунов // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 58–64.
2. Бокерия, Е. Л. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей с врожденными пороками сердца: актуальность проблемы и рекомендации по профилактике / Е. Л. Бокерия, Е. А. Дегтярева, И. А. Ковалев, И. Г. Солдатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 5. – С. 101–108.
3. Бронхолегочная дисплазия: монография / под ред. Д. Ю. Овсянникова, Н. А. Геппе, А. Б. Малахова, Д. Н. Дегтярева. – М. : Проспект, 2020. – 176 с.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис. ЛП-005242-101218.
5. Клинические рекомендации – Острый бронхиолит : утверждены М
- и 6. Клинические рекомендации – Бронхолегочная дисплазия : утверждены Минздравом РФ. – М., 2024. – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/view-з>
- д 7. Корсунский, А. А. Иммунопрофилактика респираторно-ринцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжёлого течения: первые результаты реализации Московской программы / А. А. Корсунский, Д. Ю. Овсянников, Д. Н. Дегтярев [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 22–30.
- м 8. Кршеминская, И. В. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей и предикторы его тяжёлого течения / И. В. Кршеминская, Д. Ю. Овсянников, Д. Н. Дегтярев, Е. А. Дегтярева // Перинатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2. – С. 67–80.
- . 9. Малахов, А. Б. Интерлейкиновый профиль у детей с острым

бронхиолитом (предварительные данные) / А. Б. Малахов, А. Е. Анджель, П. В. Бережанский. – DOI 10.31550/1727-2378-2021-20-10-12-17 // Доктор.ру. – 2021. – Т. 20, № 10. – С. 12–17.

10. Миночкин, П. И. Длительная вентиляция лёгких у детей, перенесших полиорганную недостаточность в раннем неонатальном периоде / П. И. Миночкин, А. В. Чернышков, Р. Г. Назаров. – DOI 10.17116/anaesthesiology202101132 // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 1. – С. 32–38.

11. Нароган, М. В. Метапневмовирусная инфекция у недоношенного ребёнка с экстремально низкой массой тела при рождении. Описание клинического случая / М. В. Нароган, И. И. Рюмина, О. С. Непша [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – Т. 2, № 12. – С. 97–102.

12. Неонатальная пульмонология / под ред. Д. Ю. Овсянникова. – М.,

13. Овсянников, Д. Ю. Острый бронхиолит у детей / Д. Ю. Овсянников // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 75–84.

14. Овсянников, Д. Ю. Ведение детей с бронхолёгочной дисплазией на амбулаторном этапе: что необходимо знать неонатологу и участковому педиатру? / Д. Ю. Овсянников, М. А. Жесткова. – DOI 10.20953/1817-7646-2021-4-115-124 // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 115–124.

15. Овсянников, Д. Ю. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения / Д. Ю. Овсянников, И. В. Кршеминская // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 34–49.

16. Овсянников Д. Ю., Кршеминская И. В. Острый бронхиолит. Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б. М. Блохина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, – 2021. – С. 358–373. – DOI 10.33029/9704-5857-0-2021-DEP-1–960.

17. Овсянников, Д. Ю. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Т. И. Назарова [и др.] // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 186–192.

18. Овсянников, Д. Ю. Тяжёлый риновирусный бронхолит у недоношенного ребёнка с бронхолёгочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников, Т. И. Назарова, И. В. Кршеминская [и др.]. – DOI 10.24110/0031-403X-2017-96-4-207-211 // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 4. – С. 207–211.

19. Овсянников, Д. Ю. Пациенты с бронхолёгочной дисплазией – группа риска тяжёлого течения острого бронхолита респираторно-синцитиальной вирусной этиологии / Д. Ю. Овсянников, А. Г. Цверева, И. В. К

р 20. Солодовникова, О. Н. Опыт стандартизации подходов к раннему выявлению рисков клинического ухудшения у пациентов детского возраста в инфекционном стационаре / О. Н. Солодовникова, А. Ю. Дягилева, А. А. Бровиченков [и др.]. – DOI 10.20953/1817-7646-2022-5-20-27 // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 5. – С. 20–27.

н 21. Солодовникова, О. Н. Раннее выявление рисков клинического ухудшения у пациентов детского возраста при острых респираторных вирусных инфекциях / О. Н. Солодовникова, А. Ю. Дягилева, А. А. Бровиченков [и др.]. – DOI 10.22627/2072-8107-2023-22-2-12-17 // Детские инфекции. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 12–17.

22. Сухорукова, Д. Н. Лечение острого бронхолита у детей в условиях педиатрического участка / Д. Н. Сухорукова, Т. А. Кузнецова. – DOI 10.18821/1560-9561-2017-20-6-329-333 // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 329–333.

д 23. Таточенко, В. К. Педиатру на каждый день – 2022. Лихорадки / В. К. Таточенко, М. Д. Бакрадзе // Справочник по диагностике и лечению. – М. : ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, 2022. – С. 91–100.

]

.

24. Цыганков, А. Е. Особенности тяжёлого острого бронхиолита метапневмовирусной этиологии у детей / А. Е. Цыганков, О. Г. Малышев, Д. Ю. Овсянников [и др.]. – DOI 10.22627/2072-8107-2024-23-4-18-21 // Детские инфекции. – 2024. – Т. 23, №4. – С. 18–21.

25. Цыганков, А. Е. Этиологическая структура, особенности течения и терапии острого бронхиолита у детей групп высокого риска тяжёлого течения / А. Е. Цыганков, О. Г. Малышев, Д. Ю. Овсянников [и др.]. – DOI 10.20953/1817-7646-2024-5-99-107 // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19, № 5. – С. 99–107.

26. Цыганков, А. Е. Современный взгляд на лечение острого бронхиолита в педиатрических ОРВИ: обзор литературы / А. Е. Цыганков, Д. Ю.

27. Цыганков, А. Е. Тяжёлый острый бронхиолит у детей: этиология, терапия, эффективность 3% гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия / А. Е. Цыганков, Д. Ю. Овсянников, А. Г. Иванова [и др.] // Медицинский Совет. – 2023. – № 1. – С. 74–81.

28. Шарипова, Е. В. Метапневмовирусная инфекция у детей / Е. В. Шарипова, И. В. Бабаченко, Е. Д. Орлова. – DOI 10.17816/PED11513-19 // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 5. – С. 13–19.

29. Agha, R. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic / R. Agha, J. R. Avner // Pediatrics. – 2021. – Vol. 148, № 3. – P. e2021052089.

30. Ahsan Baig, M. M. Efficacy of Prednisolone in bronchiolitis with and without family history of atopy / M. M. Ahsan Baig, O. Anwaar, M. Hussain [et al.] // J. Pak. Med. Assoc. – 2019. – Vol. 69, № 10. – P. 1448–1452.

31. Alansari, K. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial / K. Alansari, M. Sakran, B. L. Davidson [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2012-3746 // Pediatrics. – 2013 Oct. – Vol. 132, № 4. – P. e810–6.

32. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and

Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. – DOI 10.1542/peds.2006-2223. – PMID: 17015575 // Pediatrics. – 2006 Oct. – Vol. 118, № 4. – P. 1774–1793.

33. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management and Prevention of Bronchiolitis // Pediatrics J. – 2014. – Vol. 134, № 6. – P. 1474–1502.

34. Andina-Martinez, D. EPICO-AEP Working Group. SARS-CoV-2 acute bronchiolitis in hospitalized children: Neither frequent nor more severe / D. Andina-Martinez, J. A. Alonso-Cadenas, E. Cobos-Carrascosa [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.25731 // Pediatr Pulmonol. – 2022. – Vol. 57, № 1. – P. 57–65.

35. Argent, A. C. What's new on NIV in the PICU: does everyone in respiratory failure require endotracheal intubation? / A. C. Argent, P. Biban. – DOI 10.1007/s00134-014-3274-z // Intensive Care Med. – 2014. – Vol. 40, № 6. – P. 880–884.

36. Azar, B. Bronchiolitis Due to RSV and HMPV-Epidemiology, Clinical Course, and Prognosis: Experience of a Single Tertiary Center / B. Azar, S. Hashavya, L. Ohana Sarna Cahan [et al.]. – DOI 10.1177/00099228231151401

37. Babl, F. E. Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative and Pediatric Critical Care Research Group. Enteral hydration in high-flow therapy for infants with bronchiolitis: Secondary analysis of a randomised trial / F. E. Babl, D. Franklin, L. J. Schlapbach [et al.]. – DOI 10.1111/jpc.14799 // J. Paediatr. Child. Health. – 2020. – Vol. 56, № 6. – P. 950–

38. Backman, K. Low eosinophils during bronchiolitis in infancy are associated with lower risk of adulthood asthma / K. Backman, K. Nuolivirta, H. Ollikainen [et al.]. – DOI 10.1111/pai.12448 // Pediatr. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 668–673.

39. Badruddin, S. S. Prevalence of Reintubation Within 24 Hours of

Extubation in Bronchiolitis: Retrospective Cohort Study Using the Virtual Pediatric Systems Database / S. S. Badruddin, J. A. Clayton, B. P. McKee [et al.]. – DOI 10.1097/PCC.0000000000002581 // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 474–482.

40. Ball, M. Impact of initial flow rate of high-flow nasal cannula on clinical outcomes in infants with bronchiolitis / M. Ball, C. Hilditch, G. A. Hargreaves, D. Baulderstone. – DOI 10.1111/jpc.15679 // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2022. – Vol. 58, № 1. – P. 141–145.

41. Bamat, N. Nasal continuous positive airway pressure levels for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants / N. Bamat, J. Fierro, A. Mukerji [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD012778.pub2 // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. CD012778.

42. Baraldi, E. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants / E. Baraldi, M. Lanari, P. Manzoni [et al.]. – DOI 10.1186/1824-7288-40-65 // *Ital. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 40. – P65.

43. Gelbart, B. Pragmatic randomized trial of corticosteroids and inhaled epinephrine for bronchiolitis in children in intensive care (DAB trial) / B. Gelbart, B. McSharry, C. Delzoppo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2022.01.031 // *J. Pediatr.* – 2022. – Article ID: S0022–3476(22)00057-9.

44. Bergquist-Beringer, S. National Database of Nursing Quality Indicators. Pressure injury training / S. Bergquist-Beringer, J. Cuddigan, J. Davidson. – URL: <https://members.nursingquality.org/ndnqipressureulcertraining> (accessed: 2017).

45. Bilavsky, E. Respiratory syncytial virus-positive bronchiolitis in hospitalized infants is associated with thrombocytosis / E. Bilavsky, H. Yarden-Bilavsky, D. S. Shouval [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 39–41.

46. Binns, E. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-

19 pandemic: Time for a new paradigm? / E. Binns, M. Koenraads, L. Hristeva [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.25719 // *Pediatr. Pulmonol.* – 2022. – Vol. 57, № 1. – P. 38–42.

47. Blau, D. M. CHAMPS Consortium. Deaths Attributed to Respiratory Syncytial Virus in Young Children in High-Mortality Rate Settings: Report from Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS) / D. M. Blau, V. L. Baillie, T. Els [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciab509. – PMID: 34472577 // *Clin. Infect Dis.* – 2021. – № 73 (suppl. 3). – P. S218–S228.

48. Bont, L. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in Western countries / L. Bont, P. A. Checchia, B. Fauroux [et al.] // *Infect. Dis. Ther.* – 2016. – № 5. – P. 271–298.

49. Brooks, C. G. Association Between Hypertonic Saline and Hospital Length of Stay in Acute Viral Bronchiolitis: A Reanalysis of 2 Meta-analyses / C. G. Brooks, W. N. Harrison, S. L. Ralston. – DOI 10.1001/jamapediatrics. 2016.0079 // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170, № 6. – P. 577–584.

50. Buendía, J. A. Budget Impact Analysis of Hypertonic Saline Inhalations for Infant Bronchiolitis: The Colombian National Health System Perspective / J. A. Buendía, D. G. Patiño. – DOI 10.1016/j.vhri.2021.07.008 // *Value Health Reg. Issues.* – 2021. – № 28. – P. 14–18.

51. Borgi, A. High flow nasal cannula therapy versus continuous positive airway pressure and nasal positive pressure ventilation in infants with severe bronchiolitis: a randomized controlled trial / A. Borgi, A. Louati, N. Ghali [et al.]. – DOI 10.11604/pamj.2021.40.133.30350 // *Pan. Afr. Med. J.* – 2021. – № 40. – P. 133.

52. Carroll, C. L. The Northeast Pediatric Critical Care Research Consortium. A regional cohort study of the treatment of critically ill children with bronchiolitis / C. L. Carroll, E. V. Faustino, M. G. Pinto [et al.]. – DOI 10.1080/02770903.2016.1180697 // *J. Asthma.* – 2016. – № 12. – P. 1006–1011.

53. Cai, Z. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with

bronchiolitis: A meta-analysis of 13 studies / Z. Cai, Y. Lin, J. Liang. – DOI 10.1097/MD.00000000000018657 // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, № 4. – P. e18657.

54. Cebey-López, M. GENDRES network. Bacteremia in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection / M. Cebey-López, J. Pardo-Seco, A. Gómez-Carballa [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0146599 // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. e0146599.

55. Chaw, P. S. Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infections in Children With Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis / P. S. Chaw, L. Hua, S. Cunningham [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – № 222 (suppl. 7). – P. 620–627.

56. Chen, S. Etiologies of Hospitalized Acute Bronchiolitis in Children 2 Years of Age and Younger: A 3 Years' Study During a Pertussis Epidemic / S. Chen, Y. Wang, A. Li [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2021.621381 // *Front Pediatr*. – 2021. – № 9. – P. 621381.

57. Dafydd, C. Efficacy and safety of high flow nasal oxygen for children with bronchiolitis: systematic review and meta-analysis / C. Dafydd, B. J. Saunders, S. J. Kotecha, M. O. Edwards. – DOI 10.1136/bmjresp-2020-000844 // *BMJ Open Respir Res*. – 2021. – № 1 (8). – P. e000844.

58. De Jacobis, I. T. Sex differences in blood pro-oxidant status and platelet activation in children admitted with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a pilot study / I. T. De Jacobis, R. Vona, E. Straface [et al.]. – DOI 10.1186/s13052-020-0792-x // *Ital. J. Pediatr* – 2020. – Vol. 46, № 29.

59. Delacroix, E. Has the introduction of high-flow nasal cannula modified the clinical characteristics and outcomes of infants with bronchiolitis admitted to pediatric intensive care units? A retrospective study / E. Delacroix, A. Millet, I. Wroblewski [et al.]. – DOI 10.1016/j.arcped.2020.11.006 // *Arch Pediatr*. – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 141–146.

60. DiBlasi, R. M. Neonatal non-invasive ventilation techniques: do we

really need to intubate? / R. M. DiBlasi // *Respir. Care* – 2011. – Vol. 56, № 9. – P. 1273–1297.

61. Drago, B. B. Double-blind, placebo-controlled pilot randomized trial of methylprednisolone infusion in pediatric acute respiratory distress syndrome / B. B. Drago, D. Kimura, C. R. Rovnaghi [et al.]. – DOI 10.1097/PCC.0000000000000349 // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 74–81.

62. Duarte-Dorado, D. M. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants / D. M. Duarte-Dorado, D. S. Madero-Orostegui, C. E. Rodriguez-Martinez, G. Nino. – DOI 10.3109/02770903.2013.834504 // *J. Asthma*. – 2013. – Vol. 50, № 10. – P. 1056–1061.

63. Duijts, L. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia / L. Duijts, E. R. van Meel, L. Moschino [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – № 55. – P. 1900788.

64. Durand, P. Bronchopti study group. A randomised trial of high-flow nasal cannula in infants with moderate bronchiolitis / P. Durand, T. Guiddir, C. Kyheng [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.01926-2019 // *Eur. Respir. J.* – 2020. – № 1 (56). – P. 1901926.

65. Elliott, S. A. Comparative Efficacy of Bronchiolitis Interventions in Acute Care: A Network Meta-analysis / S. A. Elliott, L. A. Gaudet, R. M. Fernandes [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2020-040816 // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 147, № 5. – P. e2020040816.

66. Emeraude, G. Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC-2) Group on behalf of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2) / G. Emeraude, Y. M. López-Fernandez, N. P. Iyer [et al.]. – DOI 10.1097/PCC.00000000000003147 // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2023 Feb 1. – № 2 (24). – P. 143–168.

67. Essouri, S. Variability of care in infants with severe bronchiolitis: lessinvasive respiratory management leads to similar outcomes / S. Essouri, F. Baudin, L. Chevret [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2017.05.033 // J. Pediatr – 2017. – № 188. – P. 156–162.e1.

68. Essouri, S. Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy / S. Essouri, M. Laurent, L. Chevret [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-013-3129-z // Intensive Care Med. – 2014 Jan. – № 1 (40). – P. 84–91.

69. Farley, R. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age / R. Farley, G. K. Spurling, L. Eriksson, C. B. Del Mar // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – № 10. – P. CD005189.

70. Fedor, K. L. Noninvasive Respiratory Support in Infants and Children / K. L. Fedor. – DOI 10.4187/respcare.05244 // Respir. Care. – 2017. – Vol. 62, № 6. – P. 699–717.

71. Feld, L. G. Clinical practice guideline: maintenance intravenous fluids in children / L. G. Feld, D. R. Neuspiel, B. A. Foster [et al.] // Pediatrics. – 2018. – № 142. – Article ID: e20183083.

72. Fernandes, R. M. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children / R. M. Fernandes, L. M. Bialy, B. Vandermeer [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD004878 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – № 6. –

73. Fernandez-Restrepo, L. Effects of intrapulmonary percussive ventilation on airway mucus clearance: A bench model / L. Fernandez-Restrepo, L. Shaffer, B. Amalakuhan [et al.] // World Journal of Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 164.

74. Flore-Gonzalez, J. C. Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronquiolitis en La Unidad De Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study / J. C. Flore-Gonzalez, C. M. Valladares, C. Yun Castilla [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2019. – № 20. – P.

130–136.

75. Foley, D. A. The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019–related public health measures / D. A. Foley, D. K. Yeoh, C. A. Minney-Smith [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa1906 // *Clin. Infect Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. 2829–2830.

76. Freeman, M. A. Maintenance intravenous fluid prescribing practices among paediatric residents / M. A. Freeman, J. C. Ayus, M. L. Moritz // *Acta Paediatr.* – 2012. – № 101. – P. 465–468.

77. Franklin, D. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis / D. Franklin, F. E. Babl, L. J. Schlapbach [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1714855 // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, № 12. – P. 1121–1131.

78. Friedman, J. N. Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age / J. N. Friedman, M. J. Rieder, J. M. Walton. – DOI 10.1093/pch/19.9.485 // *Paediatr Child Health.* – 2014. – Vol. 19, № 9. – P. 485–498.

79. Frouget, T. The syndrome of inappropriate antidiuresis / T. Frouget // *Rev. Med. Interne.* – 2012. – № 33. – P. 556–566.

80. Gadomski, A. M. Bronchodilators for bronchiolitis / A. M. Gadomski, M. B. Scribani. – DOI 10.1002/14651858.CD001266.pub4 // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – № 6 (2014). – Article ID: CD001266.

81. Ghazaly, M. M. H. Acute viral bronchiolitis as a cause of pediatric acute respiratory distress syndrome / M. M. H. Ghazaly, N. H. Abu Faddan, D. M. Raafat [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-020-03852-9 // *European Journal of Pediatrics.* – 2021. – № 180. – P. 1229–1234.

82. Goldstein, B. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ

dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – № 1 (6). – P. 2–8.

83. Goligher, E. C. Not Just Oxygen? Mechanisms of Benefit from High-Flow Nasal Cannula in Hypoxemic Respiratory Failure / E. C. Goligher, A. S. Slutsky. – DOI 10.1164/rccm.201701-0006ED // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 9. – P. 1128–1131.

84. Guitart, C. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos / C. Guitart, C. Alejandre, I. Torrús [et al.]. – DOI 10.1016/j.medin.2019.10.006 // *Med. Intensiva.* – 2019.

85. Gultekingil, A. Hyponatremia in Acute Bronchiolitis. / A. Gultekingil. – DOI 10.1007/s12098-020-03595-3 // *Indian J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 88, № 4. – P. 404.

86. Hancock, D. G. The heterogeneity of viral bronchiolitis: A lack of universal consensus definitions / D. G. Hancock, B. Charles-Britton, D. L. Dixon, K. D. Forsyth // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – № 52. – P. 1234–1240.

87. Hartling, L. Epinephrine for bronchiolitis / L. Hartling, L. M. Bialy, B. Vandermeer [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD003123.pub3 // *Cochrane database Syst. Rev.* – 2011. – № 6. – P. CD0031–CD003123.

88. Haskell, L. PREDICT Network. Effectiveness of Targeted Interventions on Treatment of Infants With Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial / L. Haskell, E. J. Tavender, C. L. Wilson [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2021.0295 // *JAMA Pediatr.* – 2021. – Vol. 175, № 8. – P. 797–806.

89. Heikkilä, P. Hypertonic saline in bronchiolitis: an updated meta-analysis / P. Heikkilä, M. Korppi. – DOI 10.1136/archdischild-2020-319048 // *Arch. Dis. Child.* – 2021. – Vol. 106, № 1. – P. 102.

90. Huguet, A. Occurrence and risk factors associated with seizures in infants with severe bronchiolitis / A. Huguet, F. Valla, J. Toulouse [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-021-04070-7 // *Eur. J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 180, № 9. – P. 2959–

2967.

91. Inglese, S. A. Early fluid overload prolongs mechanical ventilation in children with viral-lower respiratory tract disease / S. A. Inglese, H. M. Wieggers, J. C. Calis [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2017. – № 18. – P. 106–111.

92. Inglese, S. A. Less is more?—A feasibility study of fluid strategy in critically ill children with acute respiratory tract infection. *Front* / S. A. Inglese, V. G. Geukers, M. E. Diisselhof [et al.] // *Pediatr.* – 2019. – № 7. – P. 496.

93. Karampatsas, K. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis / K. Karampatsas, J. Kong, J. Cohen. – DOI 10.12968/hmed.2019.80.5.278 // *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. – 2019. – Vol. 80, № 5. – P. 278–284.

94. Kepreotes, E. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial / E. Kepreotes, B. Whitehead, J. Attia [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(17)30061-2 // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10072. – P. 930–939.

95. Khemani, R. G. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference / R. G. Khemani, L. S. Smith, J. J. Zimmerman, S. Erickson. – DOI 10.1097/PCC.0000000000000432 // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 23–40.

96. Kimura, S. Effectiveness of corticosteroids for post-extubation stridor and extubation failure in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis / S. Kimura, J. B. Ahn, M. Takahashi [et al.]. – DOI 10.1186/s13613-020-00773-6

97. Kneyber, M. C. J. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) / M. C. J. Kneyber, D. de Luca [et al.]. – DOI

10.1007/s00134-017-4920-z // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 12. – P. 1764–1780.

98. Kobiałka, M. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children / M. Kobiałka, T. Jackowska, A. Wrotek. – DOI 10.3390/v15081713 // *Viruses.* – 2023. – Vol. 15, № 8. – P. 1713.

99. Kreydiyyeh, S. I. The signal transduction pathway that mediates the effect of interleukin-1 beta on the Na⁺-K⁺-ATPase in LLC-PK1 cells / S. I. Kreydiyyeh, R. Al-Sadi // *Pflugers. Arch.* – 2004. – Vol. 448, № 2. – P. 231–238.

100. Kumar, M. Isotonic versus hypotonic saline as maintenance intravenous fluid therapy in children under 5 years of age admitted to general paediatric wards: a randomised controlled trial / M. Kumar, K. Mitra, R. Jain. – DOI 10.1080/20469047.2019.1619059 // *Paediatr. Int. Child Health.* – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 44–49.

101. Lavagno, C. Hyponatremia in children with acute respiratory infections: a reappraisal / C. Lavagno, G. P. Milani, P. Uestuener [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, № 7. – P. 962–967.

102. Lauwers, E. The effect of intrapulmonary percussive ventilation in pediatric patients: A systematic review / E. Lauwers, K. Ides, K. Van Hoorenbeeck, S. Verhulst. – DOI 10.1002/ppul.24135 // *Pediatr. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 11. – P. 1463–1474.

103. Liet, J. M. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants / J. M. Liet, T. Ducruet, V. Gupta, G. Cambonie. – DOI 10.1002/14651858.CD006915.pub3 // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – № 9. – P. CD006915.

104. Lin, J. Exploring the appropriate dose of nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a dose-response meta-analysis / J. Lin, Y. Zhang, A. Song [et al.]. – DOI 10.1136/jim-2021-001947 // *J. Investig Med.* – 2022. – Vol. 70, № 1. – P. 46–54.

105. Jain, S. CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children / S. Jain, D. J. Williams, S. R. Arnold

[et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1405870 // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, № 9. – P. 835–845.

106. Jat, K. R. Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children / K. R. Jat, J. L. Mathew. – DOI 10.1002/14651858.CD010473.pub3 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. – № 1 (1). – Article ID:

107. Mahant, S. Rates in Bronchiolitis Hospitalization, Intensive Care Unit Use, Mortality, and Costs From 2004 to 2018 / S. Mahant, P. C. Parkin, T. Thavam [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2021.5177 // JAMA Pediatr. – 2022 Mar 1. – Vol. 3 (176). – P. 270–279.

108. Mandelberg, A. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: Mechanisms and rationale / A. Mandelberg, I. Amirav // Pediatr. Pulmonol. – 2010. – № 45. – P. 36–40.

109. Mansbach, J. M. MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis / J. M. Mansbach, P. A. Piedra, S. J. Teach [et al.]. – DOI 10.1001/archpediatrics.2011.1669 // Arch. Pediatr. Adolesc Med. – 2012. – Vol. 166, № 8. – P. 700–706.

110. Marcos-Morales, A. Respiratory and pharmacological management in severe acute bronchiolitis: Were clinical guidelines not written for critical care? / A. Marcos-Morales, A. García-Salido, I. Leoz-Gordillo [et al.]. – DOI 10.1016/j.arcped.2020.11.007 // Arch. Pediatr. – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 150–155.

111. Matics, T. J. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children / T. J. Matics, L. N. Sanchez-Pinto. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2017.2352 // JAMA Pediatr. – 2017. – Vol. 171, № 10. – P. e172352.

112. Mayordomo-Colunga, J. Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: a preliminary study / J. Mayordomo-Colunga, A. Medina, C. Rey

[et al.] // BMC Pediatr. – 2010. – № 10. – P. 29.

113. Mecklin, M. The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015 / M. Mecklin, P. Heikkilä, M. Korppi. – DOI 10.1007/s00431-018-3156-4 // Eur. J. Pediatr. – 2018. – Vol. 177, № 7. – P. 1131–1137.

114. Miller, E. K. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants / E. K. Miller, J. Bugna, R. Libster [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2011-0583 // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129, № 1. – P. 60–67.

115. Moe, N. Comparing Human Metapneumovirus and Respiratory Syncytial Virus: Viral Co-Detections, Genotypes and Risk Factors for Severe Disease / N. Moe, S. Krokstad, I. H. Stenseng [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0170200 // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 0170200.

116. Midulla, F. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up / F. Midulla, A. Pierangeli, G. Cangiano [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012. – № 39. – P. 396–402.

117. Milési, C. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics / C. Milési, M. Boubal, A. Jacquot [et al.]. – DOI 10.1186/s13613-014-0029-5 // Ann. Intensive Care. – 2014, № 4. – P. 29.

118. Milési, C. GFRUP Respiratory Study Group. A multicenter randomized controlled trial of a 3-L/kg/min versus 2-L/kg/min high-flow nasal cannula flow rate in young infants with severe viral bronchiolitis (TRAMONTANE 2) / C. Milési, A. F. Pierre [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-018-5343-1 // Intensive Care Med. – 2018. – Vol. 44, № 11. – P. 1870–1878.

119. Montejo, M. Initiatives to reduce treatments in bronchiolitis in the emergency department and primary care / M. Montejo, N. Paniagua, C. Saiz-Hernando [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2019-318085 // Arch. Dis. Child. – 2021. – Vol. 106, № 3. – P. 294–300.

120.

M 121. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

o

r

i

(UK). Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children. – London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 Jun. (NICE Guideline, № 9.)

122. O'Brien, S. Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) Network, Australasia. Australasian bronchiolitis guideline / S. O'Brien, M. L. Borland, E. Cotterell [et al.]. – DOI 10.1111/jpc.14104 // J. Paediatr. Child. Health. – 2019. – Vol. 55, № 1. – P. 42–53.

123. Paes, B. Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005–2012) compared to other international registries / B. Paes, I. Mitchell, A. Li [et al.]. – DOI 10.1155/2013/917068 // Clin. Dev. Immunol. – 2013. – № 2013. – P. 917068.

124. Parshuram, C. S. Multicentre validation of the bedside paediatric early warning system score: a severity of illness score to detect evolving critical illness in hospitalised children / C. S. Parshuram, H. P. Duncan, A. R. Joffe [et al.]. – DOI 10.1186/cc10337 // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 184.

125. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. – DOI 10.1097/PCC.0000000000000350

126. Pelletier, J. H. Trends in Bronchiolitis ICU Admissions and Ventilation Practices: 2010–2019 / J. H. Pelletier, A. K. Au, D. Fuhrman [et al.] // Pediatrics. – 2021. – Vol. 147, № 6. – Article ID: e2020039115.

127. Pham, H. Ten years of severe respiratory syncytial virus infections in a tertiary paediatric intensive care unit. / H. Pham, J. Thompson, D. Wurzel, T. Duke. – DOI 10.1111/jpc.14491 // J. Paediatr. Child. Health. – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 61–67.

128. Pierce, H. C. Variability of intensive care management for children with bronchiolitis / H. C. Pierce, J. M. Mansbach, E. S. Fisher [et al.]. – DOI 10.1542/hpeds.2014-0125 // Hosp. Pediatr. – 2015. – № 5. – P. 175–184.

129. Ralston, S. L. High-Flow Nasal Cannula Therapy for Pediatric Patients With Bronchiolitis: Time to Put the Horse Back in the Barn / S. L. Ralston. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2020.0040 // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174, № 7. – P. 635–636.

130. Ralston, S. Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 t

o 131. Risnes, K. R. Antibiotic Exposure by 6 Months and Asthma and Allergy at 6 Years Findings in a Cohort of 1401 US Children / K. R. Risnes, K. Belanger, W. Murk, M. B. Bracken // Amer. J. Epidemiology. – 2011. – Vol. 173, № 3. – P. 310–318.

132. Rodrigues, R. M. Hypotonic solution decreases serum sodium in infants with moderate bronchiolitis / R. M. Rodrigues, B. G. Schvartsman, S. C. Farhat [et al.] // Acta Paediatr. – 2014. – Vol. 103, № 3. – P. 111–115.

y 133. Rodríguez-Martínez, C. E. For which infants with viral bronchiolitis could it be deemed appropriate to use albuterol, at least on a therapeutic trial basis? / C. E. Rodríguez-Martínez, G. Nino, J. A. Castro-Rodriguez [et al.]. – DOI 10.15586/aei.v49i1.12 // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 2021. – Vol. 49, № 1. – P. 153–158.

t 134. Sapkota, S. Comparison of 3% saline and 0.9% normal saline nebulization as diluent in children with bronchiolitis / S. Sapkota, A. Kaleem, S. Huma [et al.]. – DOI 10.47391/JPMA.569 // J. Pak. Med. Assoc. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 822–825.

r 135. Schlapbach, L. J. Burden of disease and change in practice in critically ill infants with bronchiolitis / L. J. Schlapbach, L. Straney, B. Gelbart [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.01648-2016 // Eur. Respir. J. – 2017. – № 49. – P. 1601648.

c 136. Seliem, W. Heliox delivered by high flow nasal cannula improves oxygenation in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis / W. Seliem, A. M. Sultan. – DOI 10.1016/j.jpeds.2017.04.004 // J. Pediatr (Rio J). – 2018. e Vol. 94, № 1. – P. 56–61.

l

i

t

137. Seliem, W. Does heliox administered by low-flow nasal cannula improve respiratory distress in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis? A randomized controlled trial / W. Seliem, A. M. Sultan. – DOI 3–9. Spanish.

138. Shein, S. L. Blood eosinophilia is associated with unfavorable hospitalization outcomes in children with bronchiolitis / S. L. Shein, H. Li, B. Gaston. – DOI 10.1002/ppul.23219 // *Pediatr. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51, № 1. – P. 77–83.

139. Shi, T. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study / T. Shi, D. A. McAllister, K. L. O'Brien [et al.] // *Lancet.* – 2017. – № 390. – P. 946–958.

140. Shi, T. RESCEU investigators. Risk Factors for Poor Outcome or Death in Young Children With Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Shi, S. Vennard, S. Mahdy, H. Nair. – DOI 10.1093/infdis/jiaa751 // *J. Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 12, № 226 (suppl. 1). – P. 10–16.

141. Shmueli, E. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children with chronic diseases / E. Shmueli, O. Goldberg, M. Mei-Zahav [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.25435 // *Pediatr. Pulmonol.* – 2021. – Vol. 56, № 7. – P. 2204–2211.

142. Stobbelaar, K. Nebulised hypertonic saline in children with bronchiolitis admitted to the paediatric intensive care unit: A retrospective study / K. Stobbelaar, M. Kool, D. de Kruijf [et al.]. – DOI 10.1111/jpc.14371 // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2019. – Vol. 55, № 9. – P. 1125–1132.

143. Stobbelaar, K. Risk Factors Associated with Severe RSV Infection in Infants: What Is the Role of Viral Co-Infections? / K. Stobbelaar, T. C. Mangodt, W. Van der Gucht [et al.]. – DOI 10.1128/spectrum.04368-22 // *Microbiol. Spectr.* –

2023. – Vol. 11, № 3. – P. e0436822.

144. Suleiman-Martos, N. Prevalence and Risk factors of Respiratory Syncytial Virus in Children under 5 Years of Age in the WHO European Region: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Suleiman-Martos, A. Caballero-Vázquez, J. L. Gómez-Urquiza [et al.]. – DOI 10.3390/jpm11050416 // *J. Pers. Med.* – 2021. – № 11. – P. 416.

145. Sutter, D. Polymicrobial bloodstream infection in pediatric patients: risk factors, microbiology, and antimicrobial management / D. Sutter, D. Stagliano, L. R. Braun [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – № 27. – P. 400–405.

146. Suzanne, M. Weaning from noninvasive ventilation and high flow nasal cannula in bronchiolitis: A survey of practice / M. Suzanne, A. Amaddeo, I. Pin [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.24890 // *Pediatr. Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, № 11. – P. 3104–3109.

147. Swart, R. M. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation / R. M. Swart, E. J. Hoorn, M. G. Betjes [et al.] // *Nephron Physiol.* – 2011. – Vol. 118, № 2. – P. 45–51.

148. Tang, G. The Effects and Safety of Continuous Positive Airway Pressure in Children with Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Tang, J. Lin, Y. Zhang, Q. Shi. – DOI 10.1093/tropej/fmaa128 // *J. Trop. Pediatr.* – 2021. – Vol. 67, № 2. – P. 128.

149. Tapiainen, T. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children / T. Tapiainen, J. Aittoniemi, J. Immonen [et al.]. – DOI 10.1111/apa.13162 // *Acta Paediatr.* – 2016. – № 105. – P. 44–49.

150. Tatochenko, V. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children <2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study / V. Tatochenko, V. Uchaikin, A. Gorelov [et al.] // *Clin. Epidemiol.* – 2010. – № 2. – P. 221–227.

151. Vahlkvist, S. High flow nasal cannula and continuous positive airway

pressure therapy in treatment of viral bronchiolitis: a randomized clinical trial / S. Vahlkvist, L. Jürgensen, A. la Cour [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-019-03533-2 // Eur. J. Pediatr. – 2020. – Vol. 179, № 3. – P. 513–518.

152. Van den Hoogen, B. G. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease / B. G. Van den Hoogen, J. C. de Jong, J. Groen [et al.]. – DOI 10.1038/89098 // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7, № 6. – P. 719–724.

153. Van Ginderdeuren, F. Effectiveness of airway clearance techniques in children hospitalized with acute bronchiolitis / F. Van Ginderdeuren, Y. Vandenplas, M. Deneyer [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.23495 // Pediatr Pulmonol. – 2017. – Vol. 52, № 2. – P. 225–231.

154. Van Woensel, J. B. STAR Trial Group. Dexamethasone in children mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: a randomized controlled trial / J. B. Van Woensel, H. Vyas. – DOI 10.1097/CCM.0b013e318218a030 // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, № 7. – P. 1779–1783.

155. Velasco Arnaiz, E. Is nasopharyngeal tube effective as interface to provide bilevel non-invasive ventilation? / E. Velasco Arnaiz, F. J. Cambra Lasasa, L. Hernandez Platero [et al.]. – DOI 10.4187/respcare.02556 // Respir. Care. – 2013. – Vol. 59, № 4. – P. 510–517.

156. Virgili, F. Acute Bronchiolitis: The Less, the Better? / F. Virgili, R. Nenna, G. Di Mattia [et al.]. – DOI 10.2174/0115733963267129230919091338 // Curr. Pediatr. Rev. – 2024. – Vol. 20, № 3. – P. 216–223.

157. Villani, A. Respiratory syncytial virus infection of human mononuclear phagocytes stimulates synthesis of platelet-activating factor / A. Villani, N. M. Cirino, E. Baldi [et al.] // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266, № 9. – P. 5472–5479.

158. Wang, Z. Y. Efficacy of 3% hypertonic saline in bronchiolitis: A metaanalysis / Z. Y. Wang, X. D. Li, A. L. Sun, X. Q. Fu. – DOI 10.3892/etm.2019.7684 // Exp. Ther. Med. – 2019. – Vol. 18, № 2. – P. 1338–1344.

159. Weyrich, A. S. Platelets in lung biology / A. S. Weyrich, G. A. Zimmerman // *Annu. Rev. Physiol.* – 2013. – № 75. – P. 569–591.

160. White, B. R. High-Frequency Percussive Ventilation in Viral Bronchiolitis / B. R. White, N. Cadotte, E. B. McClellan [et al.]. – DOI 10.4187/respcare.09350. – PMID: 35580910. – PMCID: PMC9994098 // *Respir. Care.* – 2022. – Vol. 67, № 7. – P. 781–788.

161. Williams, J. V. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children / J. V. Williams, P. A. Harris, S. J. Tollefson [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa025472 // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 5. – P. 443–450.

162. Wrotek, A. Bacteremia in Children Hospitalized Due to Respiratory Syncytial Virus Infection / A. Wrotek, M. Czajkowska, T. Jackowska. – DOI 10.1007/5584_2020_500 // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – № 1271. – P. 21–28.

163. Yasin, F. Role of nebulized epinephrine in moderate bronchiolitis: a quasi-randomized trial / F. Yasin, Z. S. Afridi, Q. Mahmood [et al.]. – DOI 10.1007/s11845-020-02293-5 // *Ir. J. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 190, № 1. – P. 239–242.

164. Zhang, L. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants / L. Zhang, R. A. Mendoza-Sassi, C. Wainwright, T. P. Klassen. – DOI 10.1002/14651858.CD006458 // *Cochrane database Syst. Rev.* – 2017. – № 7. – P.