

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БОГДАНОВА АЛЕКСАНДРА ВАСИЛЬЕВНА

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ  
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ  
ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент О.В. Самодова

Архангельск  
2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Острые респираторные вирусные инфекции с поражением нижних дыхательных путей: клинико-эпидемиологические особенности, подходы к диагностике, структура .....	11
1.2. Тяжелые острые респираторные вирусные инфекции .....	21
1.3. Пневмонии, ассоциированные с вирусной инфекцией .....	24
1.4. Острые респираторные вирусные инфекции - триггерный фактор соматических заболеваний .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Клиническая характеристика исследуемой группы.....	36
2.2. Лабораторные исследования .....	39
2.3. Изучение катамнеза.....	44
2.4. Статистическая обработка результатов исследования .....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей и динамика госпитализации .....	46
3.2. Клиническая характеристика респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей и лабораторные параметры.....	52
3.3. Тяжелые респираторные вирусные инфекции нижних дыхательных путей, выявление факторов риска .....	65
3.4. Оценка катамнеза детей, перенесших респираторные вирусные инфекции с поражением нижних дыхательных путей .....	73
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	79
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	90
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	94

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм ведения детей, госпитализированных в стационар с респираторной инфекцией .....	108
---	-----

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всех возрастных группах, особенно среди детей раннего возраста. По данным Global burden of disease study [56] в 2015 году в мире было зарегистрировано около 101,8 миллионов случаев острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей до 5 лет, а смертность составила 104,8 детей на 100 000 населения.

Среди различных этиологических факторов респираторных заболеваний наиболее значимыми являются вирусы, в том числе респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа 1, 2, 3 типов и аденовирус, а также человеческий метапневмовирус и бокавирус [87]. В рутинной практике исследования, направленные на выявление респираторных вирусов, проводятся преимущественно в период эпидемического подъема заболеваемости и направлены в основном на обнаружение вирусов гриппа.

Большая часть исследований, посвященных респираторным вирусным инфекциям, выполнена в крупных центрах – в Москве, Санкт-Петербурге [6, 9-12, 20, 22, 25, 29, 34]. С учетом разнообразия климатических условий Российской Федерации полученные данные не могут быть полностью экстраполированы на другие регионы.

Среди нозологических форм инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни наибольшую значимость представляют бронхолиты и пневмонии. Проблема внебольничных пневмоний является особенно актуальной для Архангельской области, так как показатель заболеваемости детей региона ежегодно превышает общероссийские показатели более чем в 2 раза [24]. В 2017 году он составил 1655,4 детей на 100 тысяч населения, против общероссийского показателя 702,7 детей на 100 тысяч населения [24].

С учетом проведения вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (в группах риска) многие исследователи [51, 59, 72, 131] указывают на увеличение значимости респираторных вирусов в качестве этиологических факторов пневмоний. Однако в РФ, исследования посвященные выявлению респираторных вирусов при внебольничных пневмониях у детей, фрагментарны и немногочисленны [28, 34].

В то же время, по клинической картине дифференциальный диагноз между вирусной и бактериальной этиологией респираторных инфекций нижних дыхательных путей представляет определенные трудности. Изменения на рентгенограммах у детей раннего возраста при бронхолитах и пневмониях бывают схожими, что может способствовать гипердиагностике пневмоний и необоснованному назначению антибактериальной терапии. В связи с этим, актуальной является оценка значимости дополнительных лабораторных маркеров для выбора оптимальной тактики терапии.

Один из аспектов, определяющих значимость изучения респираторных вирусов - оценка их роли в развитии гиперреактивности дыхательных путей, что подтверждено многочисленными российскими и зарубежными исследованиями [10, 21, 53, 70, 80]. В этом направлении практическую и научную значимость имеет комплексная оценка предикторов риска рекуррентных инфекций в отдаленном периоде, после перенесенных в раннем возрасте респираторных инфекций.

Высокая медицинская и социальная значимость респираторных инфекций, отсутствие данных о региональных эпидемиологических особенностях, а также влияние инфекций на формирование соматической патологии в дальнейшем свидетельствуют об актуальности научных исследований в этом направлении.

### **Степень разработанности темы исследования**

Изучению респираторных вирусных инфекций у детей в нашей стране посвящены исследования А.В. Горелова, И.В. Бабаченко, Е.Н. Кожевниковой, И.С.

Козулиной, В.К. Таточенко, Г.Н. Холодок, а в зарубежной литературе Н. Nair, O. Ruuskanen, T. Shi, C.B. Hall, D.M. Weinberger.

Однако имеющиеся исследования не позволяют в полной мере судить о региональных особенностях этиологической структуры респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей первого года жизни. Нет комплексной оценки маркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина) относительно различной этиологии респираторных инфекций, не оценивалась роль вакцинации от пневмококковой инфекции при респираторных вирусных инфекциях нижних дыхательных путей, отсутствуют данные о риске рекуррентных респираторных инфекций в отдаленном периоде после различных респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей.

### **Цели и задачи исследования**

**Цель:** Установить факторы, определяющие течение респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар на основании анализа клинико-лабораторных данных.

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить этиологическую структуру респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей и динамику госпитализаций в зависимости от этиологии у пациентов первого года жизни.

2. Представить сравнительную характеристику клинических форм респираторных вирусных инфекций, протекающих с поражением нижних дыхательных путей, у детей первого года жизни.

3. Выявить факторы риска тяжелого течения респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов раннего возраста.

4. Оценить изменения маркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина) при респираторных инфекциях нижних дыхательных путей.

5. Определить риски рекуррентных заболеваний в зависимости от этиологии перенесенной вирусной инфекции нижних дыхательных путей.

### **Научная новизна**

На основании годового непрерывного мониторинга респираторных вирусных инфекций у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар, на территории Архангельской области установлена этиологическая структура вирусных инфекций нижних дыхательных путей

Впервые оценены риски рекуррентных респираторных заболеваний в зависимости от этиологии перенесенной инфекции и риски повторных госпитализаций по поводу респираторных заболеваний после перенесенной инфекции нижних дыхательных путей с использованием множественного логистического регрессионного анализа.

Выявлено, что для детей старше 2 месяцев жизни фактором риска тяжелых форм вирусных инфекций нижних дыхательных путей является отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции.

Показано отсутствие клинико-лабораторных дифференциально-диагностических признаков между пневмониями и бронхолитами, ассоциированными с респираторными вирусами.

Впервые установлено, что риск тяжелого течения респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей определяется не гестационным возрастом, а наличием сопутствующей патологии (бронхолегочная дисплазия, гемодинамически значимые врожденные пороки сердца).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установленное преобладание респираторно-синцитиальной вирусной инфекции при заболеваниях нижних дыхательных путей у детей первого года

жизни обосновывает необходимость проведения специфической профилактики на территории Архангельской области с учетом сезонных подъемов инфекции.

Показана значимость комплексной оценки С-реактивного белка и прокальцитонина при инфекциях нижних дыхательных путей (пневмониях и бронхоолитах) у детей раннего возраста для оптимизации терапии и уменьшения необоснованного назначения антибактериальной терапии.

Определены оптимальные сроки для Архангельской области и группы риска для проведения специфической профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова».

Материалы научно-исследовательской работы внедрены в педагогический процесс на педиатрическом факультете, они использованы при создании ситуационных задач по теме «Острые респираторные вирусные инфекции у детей», а также при подготовке учебного пособия и разработке рабочей программы для проведения практических занятий по указанной теме.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного исследования с использованием клинических, эпидемиологических, лабораторных, аналитических и статистических методов.



### **Положения, выносимые на защиту**

1. В этиологической структуре респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни преобладали респираторно-синцитиальная и риновирусная инфекции.

2. Течение и тяжесть заболевания не зависели от этиологии инфекции и клинической формы (пневмония, бронхолит) и определялись наличием факторов риска.

3. Факторами риска тяжелых форм респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни были возраст менее шести месяцев и отягощенный преморбидный фон (наличие бронхолегочной дисплазии, или гемодинамически значимого порока сердца). Для детей старше 2 месяцев факторами риска были возраст менее 6 месяцев и отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов обусловлена репрезентативностью выборки, методами сбора материалов и анализа полученных результатов, адекватным использованием методов статистической обработки. Для проведения исследования применялись общепринятые методики, описанные в литературных источниках. Лабораторные исследования проводились точно по инструкциям производителей, на сертифицированном оборудовании.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на научных конференциях и конгрессах: Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2016, 2017 год), IV и V международном медицинском форуме «Медицина будущего – Арктике» (Архангельск, 2016, 2017), итоговых научных сессиях СГМУ (Архангельск, 2015, 2016), 10 Всероссийской студенческой научной конференции с международным участием «Студенческая наука и медицина XXI века: традиции,

инновации, приоритеты» (Самара, 2016), IV всероссийском научном медицинском форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2017).

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК для диссертационных исследований.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Острые респираторные вирусные инфекции с поражением нижних дыхательных путей: клиничко-эпидемиологические особенности, подходы к диагностике, структура**

Острые респираторные заболевания составляют до 90% всей инфекционной патологии, регистрируются независимо от сезона года во всех возрастных и профессиональных группах и протекают с поражением верхних и нижних дыхательных путей. По данным Всемирной Организации Здравоохранения около 1,9 миллионов детей ежегодно умирают от респираторных инфекций и их осложнений [64]. Одной из ведущих причин заболеваемости и смертности детей до 5 лет во всем мире остаются инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) [128]. В 2015 году в мире было зарегистрировано около 276,3 миллионов случаев острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей, из них около 101,8 эпизодов - у детей до 5 лет. А смертность от ИНДП в мире среди детей составила 104,8 детей на 100 000 населения [65]. Вирусные инфекции нижних дыхательных путей являются ведущей причиной госпитализации в стационар детей первых двух лет жизни. По зарубежным данным [120], они обуславливают 17% госпитализаций в раннем возрасте.

Инфекции респираторного тракта могут быть вызваны большим спектром различных патогенов. Приблизительно в 80% случаев они имеют вирусную природу, а поражение нижних дыхательных путей, по данным некоторых авторов, может быть вызвано вирусами практически в 60% случаев [128].

У детей в возрасте до 5 лет, как в развитых, так и в развивающихся странах среди респираторных вирусов преобладают респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа 1, 2, 3 типов и аденовирус [72, 73, 75, 81, 87, 94, 119, 126-130]. Кроме основных известных вирусных патогенов ИНДП в последние десятилетия выявлены новые вирусы, с которыми также связывают

поражение нижних дыхательных путей. К ним относят коронавирусы, человеческий метапневмовирус, бокавирус [87].

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у пациентов первых лет жизни является ведущей причиной поражения нижних дыхательных путей. Ежегодно в мире регистрируется около 33,1 млн. эпизодов инфекций нижних дыхательных путей, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом. Из них, по меньшей мере, у 3,2 млн. детей отмечается тяжелое течение, требующее госпитализации. Летальность от инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РС-вирусом, колеблется от 94.000 до 150.000 случаев в год, из них порядка 74,5 тыс. случаев среди детей до 5 лет [65]. Около 70% детей переносят РС-инфекцию в возрасте до 1 года, и практически каждый инфицируется в течение первых 2 лет жизни [114]. Самые высокие показатели заболеваемости отмечаются у детей в возрасте от 1 до 6 месяцев, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 3-4 месяцев [16]. К 2 годам примерно 50% детей переносят РС-инфекцию дважды [114]. РС-инфекция отличается высокой контагиозностью и нередко является причиной обширных вспышек в отделениях новорожденных и детских коллективах [19]. Пик активности РСВИ в условиях умеренного климата северного полушария преимущественно регистрируют в зимние месяцы. Начало сезона обычно наблюдают в октябре-ноябре, а конец – в середине апреля-мая. Как показывают многие исследования, активность РСВИ часто носит двухволновой характер [8-10, 25, 115].

Структура клинических проявлений РС-инфекции меняется с возрастом. Как правило, у детей старшего возраста и взрослых пациентов РС-вирусная инфекция может протекать с симптомами легкого катарального воспаления верхних дыхательных путей (ринит, ринофарингит, трахеит), в то время как у детей раннего возраста возможно развитие тяжелого поражения нижних дыхательных путей [9]. РС-инфекция является причиной 50-90% бронхоолитов, 5-40% пневмоний, 10-30% трахеобронхитов [84, 110].

Еще один представитель семейства Paramyxoviridae – человеческий метапневмовирус. Заболевания, вызванные метапневмовирусом, характеризуются

широким разнообразием клинических проявления – от иннаппарантных и легких форм до поражения нижних дыхательных путей в виде тяжелых бронхиолитов, альвеолитов и пневмоний [6, 13, 45, 68, 69]. В структуре заболеваний нижних дыхательных путей он составляет по разным данным от 10,2 до 36%. А среди заболеваний верхних дыхательных путей его доля значимо ниже от 1 до 5% [13]. Клиническая картина метапневмовирусной инфекции также имеет свои особенности. У детей в возрасте до 6 месяцев в процесс вовлекаются нижние дыхательные пути, в ранние сроки развивается дыхательная недостаточность. В возрасте от 6 месяцев до 2 лет заболевания, ассоциированные с метапневмовирусом, характеризуются развитием у большинства детей фебрильной лихорадки, явлений интоксикации и респираторной недостаточности, а также в 18,2% случаев присоединением острых средних отитов [12]. Респираторные заболевания с легочными ателектазами в 40% случаев ассоциированы с метапневмовирусом [13].

Риновиром традиционно ассоциируется с инфекциями верхних дыхательных путей, а также отитами и синуситами. Однако в последние годы появляется все больше данных о его выявлении при поражении нижних дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, пожилых пациентов, иммунокомпроментированных пациентов и больных бронхиальной астмой [70]. Общие симптомы включают ринорею, заложенность носа, боль в горле, недомогание, лихорадку. У 1/3 пациентов могут развиваться средние отиты, у 10-12% детей - стенозирующий ларингит. Бронхиолит – одно из возможных клинических проявлений риновирусной инфекции. По результатам ряда исследований [111, 121, 129], риновирус занимает второе место, после РС-вируса, среди причин бронхиолита у госпитализированных детей. Некоторые исследователи [51, 70], расценивают риновирус как возможную причину внебольничных пневмоний у детей с частотой от 18 до 20%, в то же время они отмечают и возможное присутствие бактериальной инфекции у данных детей (с частотой до 60% этих случаев). Клинические проявления заболевания могут быть

очень тяжелыми. Риновирус выявляется у 25% детей, госпитализированных в отделения интенсивной терапии с инфекциями нижних дыхательных путей [105].

Среди других значимых этиологических факторов поражения нижних дыхательных путей в детском возрасте можно отметить бокавирус, вирусы парагриппа и аденовирус.

Клинически бокавирусная инфекция во многом сходна с другими ОРВИ, однако в большинстве случаев (95,7%) приводит к развитию обструктивного синдрома. Также для нее характерна диспепсия. В литературе отмечают случаи выделения бокавируса не только у больных с респираторной симптоматикой, но и с изолированными гастроэнтеритами. Наиболее тяжелое течение бокавирусной инфекции отмечается у детей до 3 лет. Она часто формирует ассоциации с другими респираторными вирусами (до 72,2% случаев), при этом, чем младше ребенок, тем выше вероятность сочетанной инфекции [2, 12]. Предполагают, что высокая частота встречаемости бокавируса в составе сочетанных инфекций может быть обусловлена сохранением вируса в респираторном тракте после ранее перенесенной острой бокавирусной инфекции [29].

Вирусы парагриппа занимают значимое место в структуре острых респираторных вирусных инфекций и, как правило, являются основным этиологическим фактором острых стенозирующих ларинготрахеитов. Наиболее восприимчивыми являются дети в возрасте 1-5 лет. Наиболее выраженные воспалительные изменения возникают в носоглотке и гортани. Парагриппозные вирусы 1 и 2 типа наиболее часто поражают гортань, а вирусы 3 типа у детей раннего возраста поражают нижние дыхательные пути с развитием бронхоолитов, альвеолитов и пневмоний [85].

В структуре острых респираторных вирусных инфекций у детей аденовирусная инфекция занимает значимое место. Для вируса характерна эпителиотропность и токсичность, способность поражать эпителий респираторного и кишечного тракта, конъюнктивы, а также лимфоидную ткань. Как правило, возникает поражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей и конъюнктив, однако может быть и поражение нижних дыхательных путей. У

новорожденных и детей раннего возраста аденовирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей может быть неотличима по клиническим проявлениям от респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Предполагают, что различные серотипы вируса имеют тропность к разным органам и тканям, в зависимости от чего развиваются соответствующие симптомы. Например, поражения респираторного тракта вызываются преимущественно аденовирусами групп В, С и Е, тканей глаза – аденовирусами подгруппы D, а желудочно-кишечного тракта – А и F. Возбудители подгруппы С (1, 2, 5 и 6 серотипы) и 4 серотип подгруппы Е связывают с поражением верхних и нижних дыхательных путей у детей, а у детей раннего возраста при инфицировании серотипами 2 и 5 возможно развитие пневмонии. Как правило, аденовирусная инфекция протекает в среднетяжелой форме и не отличается от других ОРВИ. Однако, такие серотипы как 3, 7 и 14, связывают со случаями летальных исходов. Заболевание протекает тяжело у новорожденных и детей с сопутствующей патологией, при этом возможно развитие пневмонии и даже сепсиса. Аденовирусная пневмония у детей раннего возраста может приводить к формированию лёгочного фиброза и внутрипросветного фиброза, сужающего просвет дыхательных путей [78].

Для диагностики респираторных вирусных инфекций используют вирусологический метод (выделение вируса на культуре клеток), серологический (обнаружение специфических иммуноглобулинов класса М и G), а также - иммунофлюоресцентный метод (обнаружение антигенов вирусов с помощью меченых флуоресцентным красителем антител).

На современном этапе ведущим методом диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР) [79, 87]. Метод отличается высокой специфичностью, позволяет обнаруживать нуклеиновые кислоты вирусов, которые ранее были сложны или невозможны для выявления [128]. Кроме того, использование методики мультиплексной ПЦР дает возможность одновременного определения до 18 респираторных вирусов из одной пробы биологического материала [117].

Однако можно ли подтверждать этиологию поражения нижних дыхательных путей, на основании исследования материала, полученного из верхних дыхательных путей?

Huijskens E. et. al. [58] проведено исследование, в котором сравнивалась диагностическая значимость мокроты и мазков из ротоглотки для выявления респираторных патогенов при внебольничных пневмониях. При использовании комплекса методов (ПЦР, бактериологический) было показано, что исследование мокроты имеет большую чувствительность относительно бактериальных инфекций, а для обнаружения респираторных вирусов его значимость становится ниже. В то время как орофарингеальные образцы имели большую чувствительность относительно респираторных вирусов, чем мокрота. Тем самым в исследовании было показано, что для подтверждения бактериальной этиологии пневмонии необходимо исследование мокроты, а при вирусной - достаточно орофарингеальных образцов.

Таким образом, исследование мазков из рото- и носоглотки с помощью полимеразной цепной реакции является одним из ведущих методов выявления респираторных вирусов при поражении нижних дыхательных путей.

В Европейских странах у детей, госпитализированных с респираторными заболеваниями нижних дыхательных путей, нуклеиновые кислоты вирусов при использовании метода полимеразной цепной реакции выявляются в 39 - 77% случаев [130].

Во Франции у пациентов, обратившихся в отделения неотложной медицинской помощи по поводу респираторных инфекций в зимний сезон 2010-2011 годов, среди возбудителей респираторных инфекций были выявлены: РСВ (39,5%), риновирус (24,4%), вирусы гриппа (14,4%), аденовирусы (9,6%), коронавирусы (9,1%), метапневмовирусы (5,3%), вирусы парагриппа (4,9%) [118].

Ученые из Великобритании за аналогичный период времени у пациентов в возрасте от 0 до 16 лет, госпитализированных с острыми респираторными заболеваниями, получили похожие данные. Первые три ранговых места заняли РСВ (39%), вирусы гриппа (16,3%) и риновирусы (15,7%) [48].



Существенно отличаются результаты голландских исследователей. Они наблюдали детей первого года жизни, и при появлении у них симптомов респираторных заболеваний исследовали мазки из носоглотки в ПЦР. При этом в 73% эпизодов был выявлен риновирус, в 11% случаев - РСВ и в 8% - коронавирус [92]. Возможно, разница в структуре вирусных патогенов у обследованных детей из разных стран Европы обусловлена различными нозологическими формами, преобладанием ринофарингитов у детей Голландии, которые получали лечение в амбулаторных условиях и не требовали госпитализации.

Роль риновирусов в качестве основных этиологических факторов заболеваний нижних дыхательных путей подвергается сомнению. Так при проведении исследования в Швеции у детей до 5 лет в группе случаев (с респираторными заболеваниями) основными патогенами были РСВ (32%), человеческий метапневмовирус (23%) и риновирус (23%). Одновременно в группе контроля у 27% обследованных без каких-либо клинических проявлений ОРВИ выявляли нуклеиновые кислоты риновируса, бокавируса в 21% случаев и коронавируса у 12%, что не исключает носительства этих вирусов здоровыми детьми [97].

Аналогичные результаты о носительстве вирусов были получены Singleton R.J. [132] на Аляске. При обследовании 440 пациентов, госпитализированных с заболеваниями нижних дыхательных путей (основная группа) и 425 здоровых детей (группа контроля) вирусные патогены были обнаружены в 90% и 52% случаев соответственно. В основной группе были обнаружены: риновирус - 44%, аденовирусы у 30%, в 23% случаев - РСВ, в 18% - вирусы парагриппа, в 15% - человеческий метапневмовирус, в 5% - вирусы гриппа и в 6% - коронавирус. В тоже время у здоровых детей было установлено носительство риновируса (33%) и аденовируса (16%).

Одно из масштабных исследований по изучению структуры респираторных заболеваний у детей было проведено в Атланте с января 2010 по июнь 2012. Выборка включала 2222 ребенка с поражением нижних дыхательных путей. Этиологию инфекции удалось установить в 81% случаев, доля респираторных вирусов составила 66%. В структуре патогенов преобладали РСВ - 28% и

риновирус - 27%, в меньшей части были выделены человеческий метапневмовирус - 13%, аденовирусы - 11%, вирусы парагриппа и гриппа по 7%, коронавирусы в 5% случаев. Проведенный анализ показал, что РСВ, аденовирусы, метапневмовирусы чаще обнаруживали у детей до 5 лет, их удельный вес достигал 37%, 15% и 15% соответственно [51]. Эти данные в целом совпадают с результатами других исследований, проведенных на территории США. Все они указывают на ведущую роль РС-вируса [81, 82, 129].

В исследованиях, проведенных на территории Южной Америки, также отмечена высокая доля респираторных вирусов. Так по данным Nascimento MS [67], респираторные вирусы были выявлены у 93,5% детей. Наиболее часто определялся респираторно-синцитиальный вирус, достигая 63,6%. Риновирусы, бокавирусы, метапневмовирусы были выявлены у 33,8%, 11,7% и 15,6% соответственно. Однако они чаще встречались в виде микст-инфекций в отличие от РС-вируса.

С июня 2012 по май 2014 в Китае было проведено исследование, которое включало 340 госпитализированных детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет. У 34,12% верифицирована вирусная этиология, максимальная детекция вирусов отмечена в группе детей до 1 года (48,5%). В этиологической структуре преобладал РСВ, составляя 16,18%, вирусы гриппа - 10,29%, вирусы парагриппа - 3,82%, аденовирус – 3,82%. Чаще РСВ обнаруживался у детей первого года жизни – 36,7% случаев. В старших возрастных группах на первое место выходили вирусы гриппа в 10,32% случаев [47].

На территории северного Тайваня доля РСВ при респираторных заболеваниях детей в возрасте до 3 лет достигала 41,7%, частота выделения человеческого метапневмовируса составила 27,1%, бокавируса – 6,3% [126].

В Таиланде за период с 2005 по 2010 год проанализирована этиологическая структура респираторных заболеваний нижних дыхательных путей у детей до 5 лет. Этиология была верифицирована в 25,6% случаев. РСВ выявляли у 19,5% детей, риновирусы – у 18,7%, бокавирусы в 12,8% случаев и вирусы гриппа у 8% пациентов. При этом у 23% детей до 6 месяцев определяли РСВ [73].

В Российской Федерации в рутинной практике во время госпитализации в стационар в период эпидемического подъема заболеваемости дети обследуются преимущественно на вирусы гриппа, реже на другие респираторные вирусы, при этом метод мультиплексной ПЦР используется мало.

По данным Горелова А.В. и Кожевниковой Е.Н. в Москве в эпидемический сезон 2001–2002 гг. у детей от 1 месяца до 14 лет с клиническими проявлениями респираторных инфекций респираторно-синцитиальный вирус был выявлен в 30,6 % случаев и встречался достоверно чаще, чем другие респираторные вирусы. В сезон 2002-2003 гг. в той же возрастной группе ведущими были вирусы гриппа (12,9%), а РСВ регистрировали лишь в 7,1 % случаев [11].

Патрушевой Ю.С. с соавт. на базе ФГБУ НЦЗД РАМН было проведено изучение этиологической структуры ОРВИ нижних дыхательных путей у детей до 2 лет в период с октября 2008 по декабрь 2011 года. Для диагностики использовались два метода: метод иммунохроматографии (только для диагностики РСВ) и реакция непрямой иммунофлюоресценции. Наличие вирусных патогенов было подтверждено в 95% случаев. Основным этиологическим фактором был РСВ (68% случаев). Аденовирус регистрировали у 38% детей, парагрипп у 27%, грипп – у 4% обследованных. Практически в половине случаев (41%) были определены ко-инфекции [22].

В Санкт-Петербурге с октября 2011 по декабрь 2013 г у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, госпитализированных с острыми респираторными инфекциями в ФГБУ НИИДИ ФМБА России, с использованием мультиплексной ПЦР на основные респираторные вирусы этиология была расшифрована в 51,9% случаев. Заболевания чаще были обусловлены РС-вирусом – 27,5%, риновирусом – 23,1%, а также вирусами парагриппа 1–4 типов – 14,1% и аденовирусами – 10,6%. Бокавирусы, коронавирусы и метапневмовирусы были выявлены менее чем у 4% пациентов. У 81,7% детей была установлена моно-инфекция, у 18,3% обследованных были диагностированы микст-инфекции с участием двух и более вирусов одновременно. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция регистрировалась преимущественно в виде моно-инфекции (87,3%) в отличие от

бокавирусной, метапневмовирусной и парагриппозной инфекций, которые чаще определялись как микст-инфекции (41,9 %; 25,8 %; 23,8 % соответственно). РСВИ достоверно чаще выявляли у детей первого года жизни (20,9%). Частота выделения других респираторных вирусов увеличивалась с возрастом [9, 25].

В эпидемический сезон 2013–2014 гг., по данным Н.И. Львова с соавт., у детей с острыми респираторными инфекциями (как верхних, так и нижних дыхательных путей) генетический материал вирусов был обнаружен в 71,5% случаев. В этиологической структуре ведущие позиции сохранял респираторно-синцитиальный вирус – 37,6% (достигая 65,7% случаев в группе детей до 6 месяцев) и риновирус у 23,6% обследованных [20].

Российская Федерация - страна с большим разнообразием климатических условий. Однако большая часть комплексных и масштабных исследований, посвященных респираторным вирусным инфекциям, выполнена в крупных центрах (Москва, Санкт-Петербург). Проведение подобных исследований в других регионах РФ позволит выявить особенности этиологической структуры, различия в сезонности циркуляции респираторных вирусов в зависимости от региона, а также - возможные точки приложения усилий по проведению профилактических мероприятий.

Архангельская область относится к зоне Европейского Севера, в условиях которого имеется большая группа климатогеографических факторов, которые могут оказывать значимое влияние на систему внешнего дыхания, а также на циркуляцию респираторных вирусов. Особое значение приобретают высокая относительная влажность воздуха в сочетании с низкой температурой при значительной скорости движения воздуха [4]. Таким образом, исследование, проведенное в г. Архангельске, направлено на расширение представлений о роли вирусных патогенов в патологии нижних отделов респираторного тракта у детей раннего возраста с учетом особенностей региона.

## 1.2. Тяжелые острые респираторные вирусные инфекции

С целью создания единого подхода к определению групп повышенного риска тяжелых респираторных заболеваний Всемирной организацией здравоохранения было предложено понятие «тяжелая острая респираторная инфекция» (ТОРИ) [5].

Определение случая заболевания ТОРИ для детей в возрасте до 1 года включает следующие критерии: это ребенок с кашлем или затрудненным дыханием и каким-либо из ниже перечисленных симптомов: частота дыхания более 50 в минуту; невозможность пить или брать грудь; рвота после приема любой пищи; судороги; психическая заторможенность или отсутствие сознания; втяжение грудной клетки или стридорозное дыхание в спокойном состоянии [5].

По данным Harish Nair [62], в 2010 году было около 15 миллионов эпизодов госпитализаций по поводу тяжелых острых респираторных инфекций. Среди детей первого месяца жизни количество госпитализаций было в 3 раза выше, чем в других возрастных группах.

А по данным Global burden of disease study 2015 [56] острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей были причиной смерти практически у 2,74 миллионов пациентов, среди которых 704 000 были дети до 5 лет. Смертность от заболеваний нижних дыхательных путей составила 104,8 на 100 000 населения и варьировала в зависимости от региона исследования. Максимальной она была в странах Африки, достигая 546,8 смертей на 100 000 населения (в Сомали), а минимальной в странах западной Европы (0,43-0,88 на 100 000 населения).

В развивающихся странах ведущими причинами смертности от острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей остаются бактериальные агенты (*Str. pneumoniae* и *H. Influenzae*), достигая 64,1%. В то время как в Европейских странах и ряде стран Азии значимую долю среди причин смерти занимают респираторные вирусы [56].

Одна из ведущих вирусных причин тяжелых инфекций дыхательных путей у детей первого года жизни - респираторно-синцитиальный вирус. В 2015 году в

мире около 48 000 – 74 500 детей этого возраста умерли в результате данной инфекции [65].

С учетом широкой распространенности острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей большое количество исследований [49, 71, 87, 102-108] посвящено выявлению факторов риска тяжелого течения и возникновения летального исхода при этих заболеваниях.

Во многих исследованиях показано, что тяжесть течения инфекции зависит от возраста ребенка: чем меньше возраст ребенка на момент инфицирования, тем выше риск тяжелых форм инфекции. Наиболее подвержены риску тяжелого течения заболевания дети первых трех месяцев жизни и с массой тела менее 5 килограмм [30].

Недоношенность – один из основных факторов риска тяжелых острых респираторных инфекций. Все исследователи отмечают, чем меньше гестационный возраст ребенка при рождении, тем выше риск и тяжелых респираторных инфекций, и летального исхода [49, 71, 87, 102-108].

К группе риска наиболее тяжелого течения инфекций нижних дыхательных путей также относятся дети с хроническими бронхолегочными заболеваниями, врожденными пороками сердца, врожденным или приобретенным иммунодефицитом. Риск смерти на фоне инфекций нижних дыхательных путей у этой категории пациентов увеличивается в 15-23 раза по сравнению с исходно здоровыми детьми [100].

При анализе летальных исходов от РС-вирусной инфекции Scheltema NM et al. [66] выявили, что у 51% детей был отягощен преморбидный фон. Наиболее часто регистрировались врожденные пороки сердца. Большая часть детей была в возрасте до 6 месяцев. Более половины детей имели низкий вес на момент госпитализации.

По данным, представленным в мета-анализах [86, 112] одним из установленных факторов риска тяжелого течения респираторных инфекций является курение. Исследования показывают рост риска тяжелых инфекций в 1,62 раза, в случае, когда ребенок подвергается воздействию табачного дыма в семье. Также оценивалось влияние курения матери во время беременности. Однако оно

имело меньшее воздействие, чем пассивное курение, но, тем не менее, увеличивало риск тяжелой респираторной инфекции в 1,24 раза [86].

В качестве одного из возможных факторов риска тяжелых респираторных вирусных инфекций зачастую указывают синдром Дауна. По литературным данным [116], его наличие увеличивает длительность госпитализации и длительность респираторной поддержки. В то же время, у детей с синдромом Дауна часто выявляются гемодинамически значимые врожденные пороки сердца и легочная гипертензия, которые сами по себе являются значимым фактором риска. Это может приводить к переоценке влияния синдрома Дауна.

Среди других возможных факторов риска тяжелых респираторных инфекций нижних дыхательных путей в различных исследованиях [49, 71, 88, 102-108] упоминались: низкий вес при рождении и на момент инфицирования, мужской пол, наличие старших детей в семье, искусственное вскармливание, скученность в месте проживания, дети от многоплодной беременности. Кроме этого в некоторых исследованиях проводилась оценка таких факторов как низкий образовательный уровень родителей, посещение амбулаторных детских учреждений, муковисцидоз, поражения центральной нервной системы, загрязнение воздуха, дефицит витаминов Д и А. Однако, статистическая значимость этих факторов варьировала в различных исследованиях и не всегда была достоверна.

Получены данные [38] о связи респираторных вирусных инфекций (прежде всего РС-вируса) и *Str.pneumoniae*. Однако, в исследованиях, посвященных выявлению факторов риска тяжелого течения респираторных инфекций, не установлено влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на течение заболевания [22, 100, 104-106]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Большинство авторов указывает на ведущую роль респираторно-синцитиального вируса как среди возможных вирусных патогенов для нижних дыхательных путей, так и в группе причин тяжелых респираторных инфекций. С учетом отсутствия в настоящее время этиотропных препаратов для лечения данной инфекции все больше и больше говорят о необходимости ее профилактики, которая заключается в применении моноклональных антител (паливизумаб). Она может

позволить снизить частоту госпитализации по поводу респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и их длительность, уменьшить тяжесть течения данной инфекции [30]. В существующих в настоящее время федеральных клинических рекомендациях [30] указан большой перечень групп пациентов, у которых возможно использование паливизумаба. К сожалению, высокая стоимость проведения пассивной иммунопрофилактики не позволяет охватить всех пациентов, которым это было бы целесообразно. Все вышеперечисленное указывает на необходимость дифференцированного подхода для определения наиболее значимых целевых групп риска тяжелого течения РС-инфекции для первоочередного проведения иммунопрофилактики.

В большинстве исследований, посвященных выявлению факторов риска, статистическая обработка проведена с использованием моновариативного анализа. Каждый из исследуемых факторов оценивался в отдельности, в то время как большинство изучаемых факторов обладают взаимным влиянием и могут быть конфаундерами. Например, гестационный возраст и наличие отягощенного преморбидного фона, возраст ребенка и его масса на момент инфицирования, гестационный возраст и масса на момент рождения ребенка. Применение множественного логистического регрессионного анализа позволяет провести коррекцию и оценить влияние факторов друг на друга, удалить возможные конфаундеры и определить основные группы риска, для целенаправленного проведения профилактических мероприятий.

### **1.3. Пневмонии, ассоциированные с вирусной инфекцией**

Пневмония в настоящее время остается одной из ведущих причин детской смертности в мире и наибольшую значимость она имеет в группе детей до 5 лет [51]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно регистрируется около 450 миллионов случаев пневмонии в год и около 4 миллионов из них заканчивается летальным исходом. А среди детского населения регистрируется около 156 миллионов случаев пневмоний ежегодно. Однако, по



данным некоторых исследователей, в последние годы отмечается снижение данных показателей среди детского населения [56]: за 2005 – 2015 годы среди детей до 5 лет ежегодно регистрировалось около 60,9 миллионов случаев пневмоний, а количество летальных исходов снизилось на 36,9%, достигая 704 000 смертей в год. Как основную причину снижения данных показателей, исследователи указывают вакцинацию, защищающую от бактериальных патогенов.

В качестве этиологических факторов пневмонии могут выступать различные инфекционные агенты. Основными возбудителями внебольничной пневмонии долгое время являлись *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [54]. Однако наличие и широкое распространение вакцинопрофилактики против данных патогенов привело к тому, что в настоящее время все больше и больше внимания уделяется роли респираторных вирусов в развитии пневмонии. При этом они рассматриваются не только как ко-патогены внебольничной пневмонии бактериальной этиологии, но и как непосредственные ее возбудители.

Согласно литературным данным [131], более 25 видов вирусов могут быть связаны с внебольничной пневмонией. У детей как развитых, так и развивающихся стран, среди респираторных вирусов чаще всего при внебольничных пневмониях определяются респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, вирусы гриппа и парагриппа, аденовирус, человеческий метапневмовирус и человеческий бокавирус [51, 72, 75, 131]. Наиболее часто они выявляются у детей раннего возраста, особенно младше 2 лет.

Оценка этиологической роли респираторных вирусов в возникновении внебольничной пневмонии проводится во многих странах. При этом доля выявленных респираторных вирусов при внебольничных пневмониях варьирует от 18,7 до 91,0 % [75]. Это связано и с методами диагностики, и с местом проведения исследования, и с возрастом пациентов, включенных в исследование. Самые высокие цифры выявления респираторных вирусов, как правило, наблюдаются в исследованиях, проведенных на территории развитых стран. Это объясняется эффективностью вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

По данным исследования, проведенного J.Seema et al. [51] на территории США, нуклеиновые кислоты респираторных вирусов при внебольничных пневмониях у детей выявляли в 66% случаев, в то время как бактериальные патогены были обнаружены только у 8% детей. На долю смешанных вирусно-бактериальных пневмоний пришлось 7%. Наиболее часто среди респираторных вирусов определялся РС-вирус (28% среди всех детей, включенных в исследование), риновирус (27%), человеческий метапневмовирус (13%). Причем, чем младше возраст детей, тем чаще выявляли РС-вирус, особенно в группе детей до 5 лет (37% против 8% в старших возрастных группах).

В то же время на территории развивающихся стран бактериальные патогены занимают лидирующие позиции. Но многие исследователи указывают на высокую долю вирусно-бактериальных ассоциаций. Так в исследовании, проведенном на территории Мали [57], ведущей этиологической причиной внебольничных пневмоний у детей был *Streptococcus pneumoniae*, он выявлен в 72% случаев. Однако, как правило, - в виде ко-инфекции с респираторными вирусами: наиболее часто - совместно с респираторно-синцитиальным вирусом в 25,4% случаев, в 22,9% случаев с риновирусом, в 10,2 % случаев с метапневмовирусом.

В Российской Федерации исследования, посвященные выявлению респираторных вирусов при пневмониях малочисленны [28, 34]. Так по данным Островской О.В. и соавт. [28] респираторные вирусы были выявлены у 59,3% детей с внебольничными пневмониями в Дальневосточном регионе. Основными патогенами в группе детей до 3 лет были риновирусы (27%), респираторно-синцитиальный вирус (14,5%), человеческий метапневмовирус (12,5%). Также в группе детей до 3 лет выявляли бокавирус и вирус парагриппа (по 2,1% каждый), этих возбудителей не было в других возрастных группах. По данным исследования, проведенного в Санкт-Петербурге [34], респираторные вирусы были выявлены у 53% включенных в исследование детей. Наиболее часто выявляли РС-вирус (30%) и вирусы гриппа (13%). Парагрипп был выявлен у 4%, аденовирусы у 3%. Обращает на себя внимание малый удельный вес риновируса, он был выявлен у 1 % обследованных пациентов.

Таким образом, большинство исследователей отмечают доминирующую роль респираторно-синцитиального вируса. Также среди часто выявляемых вирусов - риновирус и человеческий метапневмовирус. Вирусы выявляются как изолированно, так и в виде ко-инфекций. Однако, клиническая значимость нескольких вирусов при пневмонии, а также связь вирусной ко-инфекции с тяжестью заболевания остается до конца не ясной [72].

Большой интерес вызывает взаимодействие вирусов и бактерий в патогенезе инфекций нижних дыхательных путей. Существуют совершенно противоположные мнения по данному вопросу. Weinberger DM et al. [38] проанализировали данные более чем 700 000 госпитализаций по поводу РС-инфекции и более 16 000 госпитализаций по поводу пневмококковой инфекции в США. Было показано, что сезонные подъемы заболеваемости РС-вирусной инфекцией, сопровождаются повышением заболеваемости пневмококковой инфекцией, особенно среди детей первых 2 лет жизни.

В то же время Levine DA et al. [109] утверждает, что риск наличия бактериальной инфекции у детей, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом, ниже, чем у РС-негативных. Тем не менее, в настоящее время большинство исследователей склоняется к гипотезе, что вирусная инфекция предшествует бактериальной. Этому может способствовать несколько механизмов.

Эпителий респираторного тракта является первой линией защиты от бактериальной инфекции и повреждение его респираторными вирусами может привести к нарушению мукоцилиарного клиренса и облегчению продвижения бактериальной флоры в нижние отделы респираторного тракта. Так вирусы гриппа А, респираторно-синцитиальный вирус и аденовирус приводят к нарушению мукоцилиарного клиренса относительно *S. pneumoniae* и *H. Influenzae* [122]. Кроме того, респираторные вирусы вызывают подавление фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и нарушение внутриклеточных бактерицидных процессов [27].

Также респираторные вирусы могут способствовать адгезии бактерий. Так вирионы РС-вируса могут напрямую связываться с *S. pneumoniae* и *H. Influenzae*,

тем самым увеличивая их близость к эпителию и клеточным рецепторам. Также респираторные вирусы могут усиливать экспрессию поверхностных белков клеток хозяина, к которым в дальнейшем могут присоединяться бактерии [122]. Например, риновирус может стимулировать адгезию *S.pneumoniae* к эпителию трахеи, увеличивая уровень рецепторов к фактору активации тромбоцитов [70]. Также вирус-индуцированная гибель клеток эпителия может также приводить к прикреплению бактерий непосредственно к базальной мембране [123].

Некоторые авторы отмечают, что при выздоровлении после вирусной инфекции отмечается снижение воспалительного ответа, которое может способствовать бактериальной колонизации и развитию вторичной инфекции.

В то же время существует точка зрения, согласно которой бактерии также могут способствовать присоединению вирусной инфекции респираторного тракта [38, 123]. Так Madhi et al. [36] показали, что применение вакцинации против пневмококковой инфекции позволяет предотвратить около 33% пневмоний, связанных с респираторными вирусами.

Предполагают, что бактериальная инфекция может способствовать присоединению респираторных вирусов за счет наличия специфических бактериальных липопептидов, которые облегчают связывание вируса с клетками хозяина. *In vitro*, *S. pneumoniae* повышал чувствительность эпителиальных клеток дыхательных путей к человеческому метапневмовирусу и респираторно-синцитиальному вирусу. В качестве еще одного механизма установлено, что бактерии стимулируют экспрессию клеточных рецепторов к вирусам. Также бактерии могут способствовать увеличению вирусной репликации и способствовать выходу вируса из клетки, а некоторые ферменты бактерий могут активировать и усиливать действие вирусных антигенов [123].

Одна из актуальных проблем – дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной пневмонии. Многие исследователи обращаются к этому вопросу и пытаются найти решение, используя клинические данные, изменения рентгенологической картины, рутинные гематологические тесты. Однако в настоящее время нет единого алгоритма, который позволяет с большой долей

вероятности провести дифференциальный диагноз между вирусной и бактериальной пневмонией.

Клинические признаки вирусных и бактериальных пневмоний переменны. O.Ruuskanen [131], указывает на то что, ранний возраст, лихорадка менее 38,5<sup>0</sup>С или ее отсутствие, свистящее дыхание и выраженное втяжение грудной клетки свидетельствуют в пользу вероятной вирусной этиологии пневмонии.

Большинство исследователей указывает на возможность использования рентгенографии для проведения дифференциальной диагностики этиологии пневмонии. Ее оценка в сочетании с клиническими данными значительно улучшает точность диагноза.

Так интерстициальные изменения свидетельствуют в пользу вирусной этиологии, а альвеолярные инфильтраты говорят о бактериальной причине. Однако на основании обычного рентгенологического исследования органов грудной клетки зачастую сложно выявить интерстициальные изменения. Основным методом их диагностики является компьютерная томография (с толщиной среза 0,6-1,25 мм), которая в рутинной практике используется редко.

Одним из характерных признаков вирусной пневмонии при проведении компьютерной томографии является плотность по типу матового стекла (ground glass opacities). Это нежные альвеолярные плотности, на фоне которых сохраняется визуализация сосудов легких, в отличие от более плотных альвеолярных консолидаций, при которых сосудистая архитектура не визуализируется [60]. Среди других возможных изменений наиболее часто описывают изменения, связанные с утолщением интерстиция (междольковых и внутридольковых перегородок, утолщение стенок бронхов), а также образование узелков (ацинарных, интерстициальных, узелков по типу «дерево в почках» - tree-in-bud).

Во многих исследованиях для проведения дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной этиологии пневмонии использовали определение уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, либо прокальцитонина [39-41, 54, 57, 72, 76]. Однако, как правило, они оценивались не в едином комплексе.

В то же время, ряд авторов указывает на низкую информативность лейкоцитоза, как критерия диагностики бактериальной инфекции у детей первых лет жизни, госпитализированных по поводу инфекций нижних дыхательных путей. Purcell K. et al. [92] показал, что у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией нижних дыхательных путей на наличие и присоединение бактериальной инфекции может указывать повышение уровня лейкоцитов только более  $30 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Virkki R. Et al. [54] отмечает, что доля пациентов с повышением уровня лейкоцитов (более  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и ускорением скорости оседания эритроцитов (более 30 мм/ч) в группах с вирусными и бактериальными пневмониями не различалась. А относительно бактериальной этиологии пневмонии можно говорить при уровне СРБ более 80 мг/л. Однако специфичность данного метода в этом исследовании была только 72%, а чувствительность 52%.

F.Moulin [90] отмечает, что прокальцитонин, вероятно, является наиболее информативным маркером идентификации бактериальной инфекции, в то время как клиническое обследование, рентгенологические изменения, количество лейкоцитов и уровень СРБ не являются достаточно специфичными для диагностики бактериальной пневмонии. Концентрация прокальцитонина быстро увеличивается при бактериальной инфекции и остается низкой в случае вирусной этиологии инфекции. По результатам этого исследования уровень прокальцитонина более 1 нг/мл имел высокую чувствительность и специфичность относительно бактериальной этиологии пневмонии. В целом, можно отметить, что все эти маркеры более значимо повышаются в случае бактериальной пневмонии, по сравнению с вирусной.

Внебольничная пневмония - состояние динамичное. Изменения лабораторных данных и характеристики, полученные при проведении рентгенографии грудной клетки, могут полностью измениться за время течения заболевания. При этом ни один из показателей не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, которая позволит его использовать в отдельности для дифференциальной диагностики. Это говорит о необходимости учета комплекса параметров.

Согласно O.Ruuskanen [131], о предположительно вирусной этиологии пневмонии можно говорить при уровне СРБ менее 20 мг/л, уровне прокальцитонина менее 0,1 нг/мл и уровне лейкоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Бактериальная этиология пневмонии более вероятна при уровне лейкоцитов более  $15 \times 10^9/\text{л}$ , уровне СРБ более 60 мг/л, уровне прокальцитонина более 0,5 нг/мл. При этом изменение уровня прокальцитонина имеет бóльшую прогностическую значимость.

Таким образом, проблема вирусных пневмоний на современном этапе является значимой в связи с существованием разных точек зрения по этому вопросу, а также ограниченными возможностями этиологической верификации. Российские исследования в этом направлении фрагментарны и в публикациях освещены недостаточно. Актуальным остается и вопрос дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной пневмонии в виду отсутствия в настоящее время единого диагностического подхода. Немногочисленны работы, в которых бы комплексно оценивались изменения гематологических показателей, лейкоцитарных индексов, СРБ и прокальцитонина. В связи с этим исследования, выполненные в этом направлении, представляются актуальными.

#### **1.4. Острые респираторные вирусные инфекции - триггерный фактор соматических заболеваний**

Один из аспектов, определяющих значимость изучения респираторных вирусных инфекций – данные о том, что многие респираторные вирусы могут выступать в качестве триггеров в развитии или обострении у детей соматических заболеваний [17].

Относительно вопроса о роли респираторных инфекций в развитии гиперреактивности бронхов и бронхиальной астмы существуют различные точки зрения. Большинство исследователей склоняются к мнению, что дети, перенесшие тяжелые респираторные инфекции в раннем возрасте, имеют более высокий риск развития гиперреактивности бронхов и бронхиальной астмы в старшем возрасте. В

основе этого лежат морфофункциональные изменения дыхательных путей в результате действия респираторных вирусов [27]: повреждение эпителия слизистой оболочки, повышение сосудистой проницаемости, изменение нейрогенной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов, повышение продукции IgE, развитие поздних аллергических реакций. Все это приводит к формированию гиперреактивности бронхов, обуславливающей развитие бронхиальной обструкции.

В то же время, существует альтернативная точка зрения: не вирусная инфекция, перенесенная в раннем возрасте, обуславливает рецидивирующую или хроническую патологию дыхательных путей, а сам факт тяжелого течения вирусной инфекции в первые годы жизни свидетельствует о предрасположенности ребенка к этой патологии [16].

Было доказано, что обострение бронхиальной астмы в 80-85% случаев связано с предшествующей респираторной вирусной инфекцией. Так же установлено, что среди вирусов триггерными факторами бронхиальной астмы у детей старшего возраста являются риновирус и вирус гриппа, а в раннем возрасте на первое место выходит респираторно-синцитиальный вирус и вирусы парагриппа [119].

По данным исследования Wacharier LB [53], примерно у 50% детей, перенесших тяжелую респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию на первом году жизни, в последующем (к семилетнему возрасту) был выставлен диагноз бронхиальной астмы.

В исследовании N. Sigurs [42] проводилось сравнение частоты эпизодов обструкции у детей, перенесших РС-вирусный бронхолит, с детьми из контрольной группы. Частота бронхиальной астмы к семи годам в группе детей, перенесших РС-вирусный бронхолит, была 30%, в то время как в контрольной группе она составила только 3%. А к возрасту 13 лет диагноз бронхиальной астмы в группах был установлен у 37% и 5% детей соответственно.

Хотя наибольшее внимание уделяется респираторно-синцитиальному вирусу, другие респираторные вирусы также могут быть тесно связаны с развитием



бронхиальной астмы. Все больше внимания в этом аспекте - риновирусной инфекции. Например, в исследовании COAST [99] оценивали влияние респираторных вирусов на частоту рецидивов бронхиальной обструкции у детей из группы риска по развитию бронхиальной астмы. Было показано, что риск развития рецидива бронхиальной обструкции после РС-вирусной инфекции увеличивается в 3 раза, в то время как после риновирусной инфекции – в 10 раз.

На территории Российской Федерации исследований, посвященных многолетней динамической оценке катамнеза детей, перенесших тяжелые респираторные инфекции, нет. Как правило, катамнез оценивали в течение 1-3 лет. Так, по данным Кожевниковой Е.Н. [10], при катамнестическом наблюдении за детьми, перенесшими РС-вирусную инфекцию, через 2-3 года хроническая патология легочной системы была выявлена у 33,9%. А по данным Патрушевой Ю.С. [21], после перенесенного бронхиолита эпизоды бронхиальной обструкции повторялись в дальнейшем у 24% детей.

Кроме влияния и роли респираторных вирусов в развитии бронхиальной астмы на современном этапе исследователи указывают на возможность формирования хронической патологии сердца у детей. По данным Горелова А.В. [26], изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были отмечены среди детей, перенесших парагрипп, аденовирусную и РС-вирусную инфекции. Они были представлены нарушениями ритма сердца, снижением сократимости левого желудочка, пролапсами клапанов. При этом некоторые изменения сохранялись и в дальнейшем.

Итак, при катамнестическом наблюдении за детьми показана роль острых респираторных вирусных инфекции нижних дыхательных путей в формировании соматической патологии. Однако в российских исследованиях катамнез представлен, как правило, в описательном виде. Не проведена оценка одновременного влияния множества различных факторов с учетом их взаимного влияния.

Таким образом, анализ отечественных и зарубежных источников, посвященных различным аспектам острых респираторных вирусных инфекций, протекающих с поражением нижних дыхательных путей, позволил определить направления научного поиска. Недостаточно изучена структура респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей в регионах Российской Федерации. Как правило, определение маркеров воспаления проводится только при пневмониях. Данные исследований, посвященных выявлению факторов риска тяжелых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей противоречивы. Зачастую не учитывается взаимное влияние факторов друг на друга, статистическая обработка результатов проводится в виде моновариативного анализа. Отсутствует оценка такого фактора как влияние вакцинации против пневмококковой инфекции. При оценке катамнеза после перенесенных вирусных инфекций, результаты преимущественно представляются в виде процентных долей. Нет оценки факторов риска рецидивирования респираторных инфекций и повторных госпитализаций. Отсутствует определение риска рекуррентных инфекций в зависимости от перенесенной респираторной вирусной инфекции нижних дыхательных путей.

Все это указывает на необходимость детального научного поиска в направлении изучения респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у пациентов раннего возраста, особенно с отягощенным преморбидным фоном.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава России (ректор, д.м.н., профессор Горбатова Л.Н.).

Исследование проведено на базе инфекционных отделений ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (АОДКБ) (главный врач Низовцев О.Ю.).

Дизайн исследования: когортное проспективное.

Длительность исследования: За четырехлетний период (с января 2014 по декабрь 2017) проведена оценка частоты госпитализации в стационар детей, подходящих по критериям включения. В период с марта 2015 по октябрь 2016 года проводилось определение респираторных вирусов.

Объект исследования: дети, находящиеся на лечении в инфекционных отделениях АОДКБ.

Критерии включения: сплошная выборка детей в возрасте до 11 месяцев 29 дней с клиническими признаками острой респираторной инфекции с поражением нижних дыхательных путей (кашель, одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, укорочение легочного звука при перкуссии, аускультативно сухие или влажные хрипы в легких, ослабление дыхания).

Критерии исключения: отказ родителей от участия в исследовании.

Критериев выбывания из исследования не было.

Клинические данные пациентов заносились в регистрационные формы (бумажные носители). Регистрировались следующие данные:

1. Индивидуальная характеристика пациента: пол, возраст, данные анамнеза жизни (характер течения беременности, родов, вскармливание, преморбидные состояния, особенности роста и развития, перенесенные заболевания, прививочный анамнез, аллергологический анамнез);

2. Эпидемиологические характеристики: сезон года, в течение которого произошла госпитализация, контакт с больными респираторными заболеваниями;

3. Клиническая характеристика: наличие и длительность лихорадки, максимальное повышение температуры, характер кашля, наличие катаральных явлений, наличие одышки, цианоза, аускультативная картина;

4. Результаты лабораторного и инструментального обследования.

Оценка тяжести состояния пациента проводилась с учетом степени выраженности дыхательной недостаточности, явлений интоксикации, респираторного и катарального синдромов в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [3, 31-33].

Диагноз «Бронхиолит» устанавливали при наличии обструкции дыхательных путей, которая возникала на фоне острой респираторной вирусной инфекции и сопровождалась кашлем и признаками дыхательной недостаточности (затрудненное кряхтящее дыхание, тахипное, втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, двусторонние хрипы в легких) [32]. Диагноз «Пневмония» устанавливался при наличии инфильтративных изменений на рентгенограммах.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) протокол № 02/04-15 от 08.04.15.

## **2.1. Клиническая характеристика исследуемой группы**

За период с марта 2015 по октябрь 2016 года в исследование было включено 356 пациентов, соответствующих критериям включения. Средний возраст обследованных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей составил 5 (2; 8) месяцев. Дети в возрасте от 0 до 3 месяцев составили 36,2% (129/356), от 3 до 6 месяцев – 23,6% (84/356), старше 6 месяцев – 40,2% (143/356). Возрастная структура госпитализированных пациентов представлена на рисунке 1.

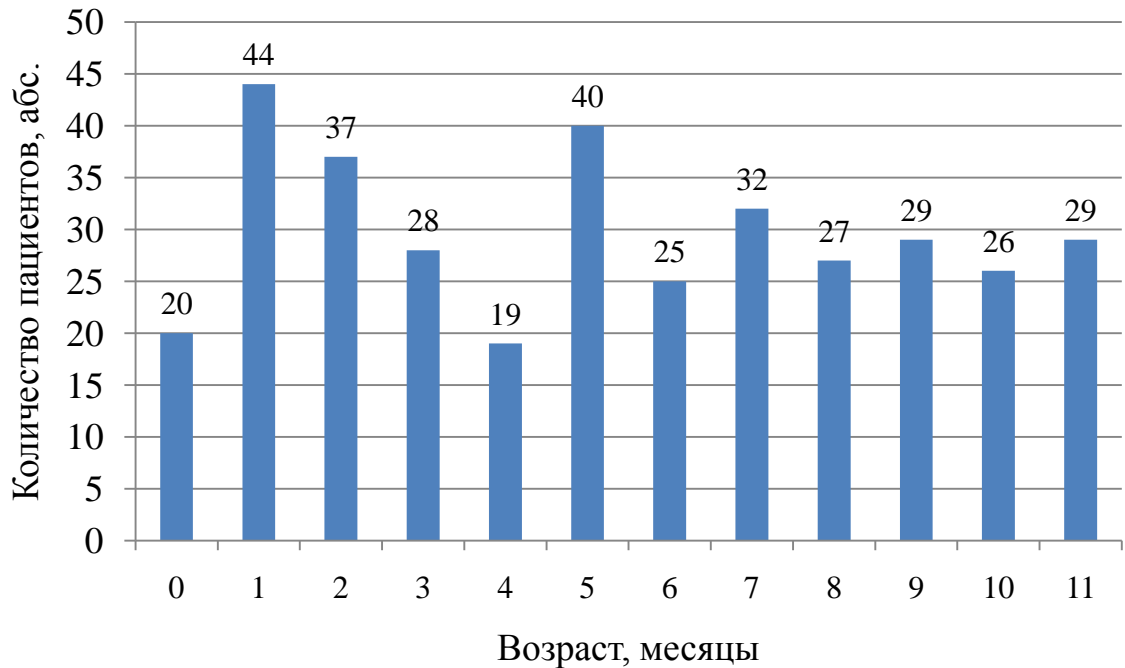


Рисунок 1. Возрастная структура госпитализированных пациентов с респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей

При анализе распределения по полу отмечалось небольшое преобладание мальчиков, которые составили 59,8% (213/356). Девочки составили 40,2% (143/356).

У 37,65% детей (134/356) внутриутробное развитие происходило на фоне патологии беременности матери, в 38,3% случаев беременность протекала на фоне курения матери. Дети, родившиеся преждевременно, составили 18,3% (65/356): 64,7% родились в сроке от 32 до 37 недель гестации, 31,4% родились в срок от 28 до 32 недели гестации, по 1 ребенку родились в срок 25, 26, 27 недель гестации.

На грудном вскармливании с рождения находились 46,9% детей (167/356), на смешанном вскармливании - 10,4% (37/356), остальные 42,6% (152/356) - на искусственном вскармливании.

Низкое физическое развитие на момент рождения отмечено у 27% детей, а на момент включения в исследование у 17,5% детей.

Отягощенный преморбидный фон был отмечен у 21,9% детей (78/356), причем более чем у половины (52,6%, 41/78) отмечалось наличие нескольких

фоновых заболеваний. Наиболее часто регистрировались врожденные пороки сердца - 88,5% (69 детей среди всех детей с отягощенным преморбидным фоном, 69/78). Они были представлены изолированными или сочетанными дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородки, открытым артериальным протоком. В единичных случаях встречались пороки развития аортального клапана, гипоплазия легочной артерии. Поражения дыхательной системы встречались у 20,5% детей с отягощенным преморбидным фоном (16/78). Они были представлены бронхо-легочной дисплазией (15 человек), а у одного ребенка был порок развития трахеобронхиального дерева. Также в качестве отягощенного преморбидного фона выступали гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, шунтированная гидроцефалия, врожденная миопатия, спинально-мышечная атрофия Верднига-Гофмана.

Воздействию табачного дыма в семье подвергались 48,6 % детей (173/356) включенных в исследование: в 13,4% случаев это было курение матери, 17,9% - курение отца, 17,3% случаев курили оба родителя.

У 20,2% детей (72/356) ранее регистрировали пневмонию или бронхиальную обструкцию. Отягощенный семейный анамнез по заболеваниям дыхательной системы (бронхиальная астма) был отмечен у 6,7% детей (24/356). Отягощенный аллергологический анамнез был выявлен у 18,3% детей (65/356): у 15,2% отмечали пищевую аллергию, у 3,1% в анамнезе были аллергические реакции на лекарственные препараты.

Среди госпитализированных детей 20,2% (72/356) не имели никаких прививок. У 55,6% непривитых детей отмечалось наличие отягощенного преморбидного фона, который, вероятно, и был причиной отвода от профилактических прививок. У остальных детей (44,4%) отсутствие профилактических прививок связано с отказом родителей от их проведения. Среди детей в возрасте старше 2 месяцев только у 39,4% (115/292) была проведена хотя бы одна вакцинация от пневмококковой инфекции.

При выяснении данных эпидемиологического анамнеза, было выявлено, что 63,5% детей (226/356) имели семейный контакт со старшими детьми, посещающими детские учреждения, а 7% (25/356) были дети из домов ребенка.

## 2.2. Лабораторные исследования

Лабораторные исследования проводились в клинической лаборатории ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (заведующая Турабова А.Л.), вирусологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области» (заведующая Шишко Л.А.).

У всех пациентов при поступлении и перед выпиской проводился забор общего анализа крови. Оценка изменений общего анализа крови проводилась в соответствии с нормативными показателями для данной возрастной группы [83]. На основании лейкоцитарной формулы рассчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле, предложенной Кальф-Калифом и модифицированной В.К. Островским [7].

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{сегментоядерные} + \text{палочкоядерные} + \text{юные} + \text{миелоциты} + \text{плазматические клетки}}{\text{моноциты} + \text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}}$$

В норме показатель находится в пределах 0,5-1,6.

В качестве маркера воспаления, при поступлении проводилось количественное определение С-реактивного белка в сыворотке иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе OLYMPUS AU400 (Япония). Использовался набор реагентов «Olympus System CRP Latex». Измерения проводились с настройкой анализатора на программу с нормальной чувствительностью (0,2-480 мг/л).

В основе метода лежит взаимодействие С-реактивного белка, содержащегося в пробе, с буфером, который содержит латексные частицы с фиксированными на них антителами к человеческому СРБ. При этом происходит образование нерастворимых комплексов. Абсорбция реакционной смеси пропорциональна

концентрации СРБ в пробе. Референсные значения, согласно инструкции, для программы с нормальной чувствительностью уровень СРБ <5 мг/л.

В качестве маркера вероятной бактериальной инфекции, оценивали уровень прокальцитонина, который определяли в плазме электрохемилюминесцентным количественным методом с помощью набора реактивов Elecsys BRAHMS PCT на анализаторе Cobas e411 Roche. В основе методики лежит принцип «сэндвича», продолжительность анализа составляет 18 минут. В течение первой инкубации происходит взаимодействие антигена в образце, биотинилированного моноклонального прокальцитонин-специфичного антитела и моноклонального прокальцитонин-специфичного антитела, меченного рутениевым комплексом. При этом формируется сэндвич-комплекс. Во время второй инкубации происходит добавление микрочастиц, покрытых стрептавидином и взаимодействие их с образовавшимся ранее комплексом. Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем. Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой сообщены в штрих-коде набора реагентов. Диапазон измерений 0,02 – 100 нг/мл. Согласно инструкции, уровни прокальцитонина <0,5 нг/мл показывают низкую вероятность сепсиса/септического шока/бактериальной инфекции, а уровни прокальцитонина >2,0 нг/мл показывают высокую вероятность сепсиса/септического шока.

Для одномоментного определения респираторных вирусов в мазках из носоглотки применяли метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Использовали набор реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), который обеспечивает выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот следующих возбудителей ОРВИ: РНК человеческого респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory



Syncytial virus – hRSv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (human Parainfluenza virus – hPiv), человеческих коронавирусов (human Coronavirus – hCov), человеческого метапневмовируса (human Metapneumovirus – hMpv), человеческих риновирусов (human Rinovirus – hRv), а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е (human Adenovirus В, С, Е – hAdv) и бокавирусов (human Bocavirus – hBov).

Аналитическая чувствительность метода (при исследовании мазков из полости носа и ротоглотки) для РС-вируса, метапневмовирусов, вирусов парагриппа, риновирусов и бокавирусов составляет  $1 \times 10^3$  ГЭ/мл (геном-эквивалент/миллилитр), для коронавирусов  $1 \times 10^4$  ГЭ/мл, аденовирусов  $5 \times 10^3$  ГЭ/мл.

Материалом для исследования были пробы кДНК (комплементарная ДНК, получаемая в реакции обратной транскрипции на матрице РНК), полученные из клинического материала (мазки из носоглотки). Забор материала проводился в первые сутки поступления пациента в стационар.

Мазки брали с помощью сухих стерильных зондов с ватными тампонами. Если полость носа была заполнена слизью, перед процедурой проводили ее удаление. Зонд с ватным тампоном вводили легким движением по наружной стенке носа на глубину 2-3 см до нижней раковины. Затем, зонд слегка опускали книзу, вводили в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, делали вращательное движение и удаляли вдоль наружной стенки носа. После забора материала тампон помещали в стерильную одноразовую пробирку с 500 мкл транспортной среды для хранения и транспортировки респираторных мазков. Использовали транспортную среду для хранения и транспортировки респираторных мазков (ТУ 9398–083–01897593–2009) – реагент для хранения мазков из полости носа и ротоглотки (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Конец зонда отламывали так, чтобы имелась возможность плотно закрыть крышку пробирки. Если мазки одновременно брали из полости носа и ротоглотки, то их совмещали в одной пробирке.

Исследование состояло из следующих этапов: экстракция ДНК/РНК из образцов клинического материала, обратная транскрипция РНК, ПЦР – амплификация участков геномов микроорганизмов и гибридационно-флуоресцентная детекция флюоресцентного сигнала, которая проводится непосредственно в ходе ПЦР (в режиме «реального времени»), анализ и интерпретация полученных результатов.

Для экстракции генетического материала исследуемых вирусов из клинического материала использовали набор реактивов, расходных материалов и автоматическую станцию «NucliSENS easyMAG» (bioMérieux, Франция). Для проведения реакции обратной транскрипции – комплект реагентов «РЕВЕРТА-L» с реагентом RT-G-mix-1 (ТУ 9398–005–01897593–2008) – вариант 100 (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и программируемый амплификатор роторного типа Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австрия).

Анализ результатов проводился с помощью программного обеспечения, входящего в комплект амплификатора Rotor-Gene 3000.

Результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции на каждом из используемых каналов (FAM/Green, JOE/Yellow/HEX, ROX/Orange) с установленной на соответствующем уровне пороговой линией, что определяет наличие (или отсутствие) для данной пробы кДНК/ДНК значений порогового цикла «Сt» (Cycle threshold – пороговый цикл) в соответствующей графе таблицы значений, которая имеется в рекомендациях по проведению данных исследований.

Принцип интерпретации результатов следующий:

- ДНК/РНК возбудителя обнаружена, если в таблице результатов по соответствующему каналу определено значение порогового цикла для данной пробы. При этом кривая флуоресценции данной пробы должна пересекать пороговую линию на участке характерного экспоненциального подъема флуоресценции.
- ДНК/РНК возбудителя не обнаружены, если в таблице результатов по соответствующему каналу отсутствует значение Сt (порогового цикла) (кривая

флуоресценции не пересекает пороговую линию), а в таблице результатов по каналу для флюорофора FAM определено значение порогового цикла Ct, не превышающего указанное (граничное) значение.

- Результат анализа считали невалидным, если для данной пробы отсутствовало значение Ct по соответствующему каналу детекции, и по каналу FAM/Green значение Ct также отсутствовало или превышало указанное граничное значение. В этом случае исследование проводили повторно с этапа экстракции ДНК/РНК.

Результат ПЦР-исследования считали достоверным, если были получены правильные результаты для положительного и отрицательного контролей амплификации и отрицательного контроля экстракции ДНК/РНК в соответствии с таблицей оценки результатов контрольных реакций.

Методы и количество лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Лабораторные методы, количество проведенных исследований

	Количество обследованных пациентов	Кратность проведения исследования	Количество проведенных исследований
Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарного индекса интоксикации	356	2	712
Определение уровня С-реактивного белка	239	1	239
Определение уровня прокальцитонина	124	1	124
Определение респираторных вирусов в мазках	356	1	356

из носоглотки методом мультиплексной ПЦР			
Общее количество проведенных исследований			1431

### 2.3. Изучение катамнеза

Катамнез оценивали через 3, 6, 12 месяцев на амбулаторном этапе после выписки пациентов из стационара, а также анализировали формы № 112/у (история развития ребенка). Учитывали частоту острых респираторных заболеваний, нозологические формы, степень тяжести, необходимость госпитализации в стационар, а также проведение специфической профилактики против пневмококковой инфекции.

### 2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Полученные данные были перенесены с бумажных носителей в электронную базу данных, созданную для хранения и обработки информации.

Качественные признаки представлены как абсолютные числа и частоты (%) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ качественных признаков проводился с использованием теста Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). При наличии хотя бы одного значения частоты признака менее 5, применяли точный критерий Фишера. Нормальность распределения количественных данных определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. С учетом того, что данные не подчинялись закону нормального распределения, способом их представления выбрана медиана (1-й; 3-й квартили) – Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна-Уитни. Для определения силы и направления корреляционной связи между количественными признаками использовались коэффициенты корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

Рассчитывали отношения шансов для оценки возникновения рекуррентных респираторных инфекций в группах подверженных воздействию различных респираторных вирусов. Результаты представлены в виде отношения шансов и 95% доверительного интервала.

С целью выявления факторов риска тяжелого течения респираторных инфекций, факторов риска частого возникновения респираторных инфекций, факторов риска повторных госпитализаций в стационар по поводу острых респираторных инфекций использовали множественный логистический регрессионный анализ. Результаты представлены в виде грубого и скорректированного отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) [18].

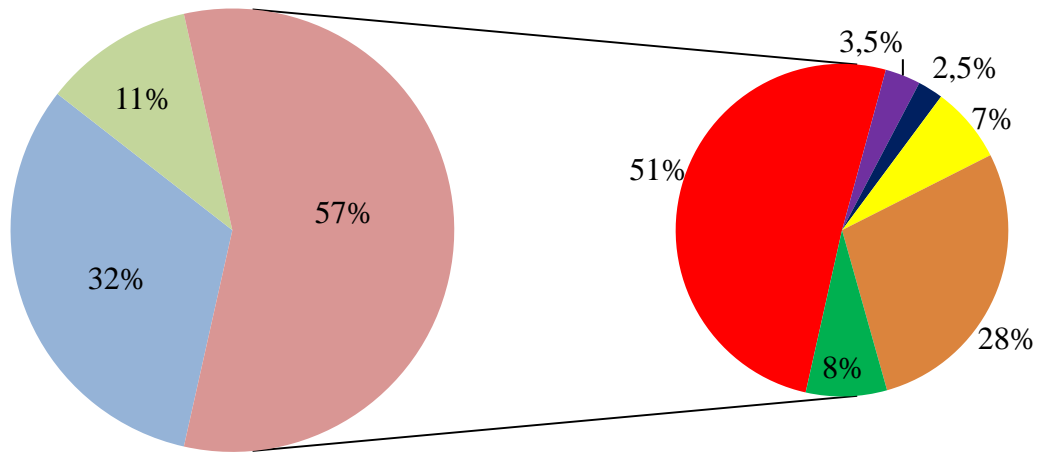
Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Excel из пакета прикладных программ Microsoft Office 2010 для Windows 7, SPSS версия 17.0 (SPSSInc, Chicago, И).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей и динамика госпитализации

При исследовании материала носоглоточных смывов пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей в мультиплексной полимеразной цепной реакции этиология инфекции была установлена в 68% случаев (242 пациента из 356 обследованных). Чаще выявлялись нуклеиновые кислоты респираторно-синцитиального вируса (53,3%, 129/242) и риновируса (31,8%, 77/242). Реже - нуклеиновые кислоты парагриппа (8,8%, 21/242), метапневмовируса (8,3%, 20/242), бокавируса (7,8%, 19/242), аденовируса (5,8%, 14/242). Нуклеиновые кислоты коронавируса были выявлены только у одного ребенка.

У 83,9% пациентов (203/242) заболевание протекало в виде моно-инфекции. У одного ребенка была выявлена комбинация из трех респираторных вирусов (РС-вирус, риновирус, бокавирус). У остальных пациентов (15,7%, 38/242) определялись два респираторных вируса. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций представлена на рисунке 2.

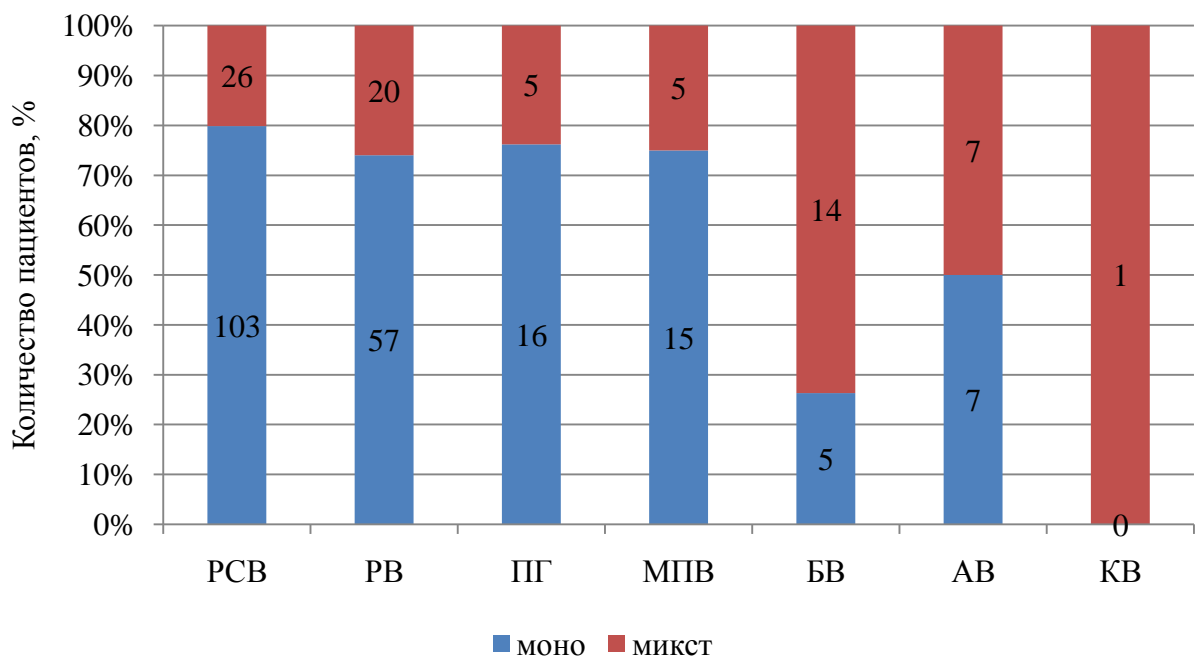


■ Неуточненные ■ РСКВ ■ АВ ■ БВ ■ МПВ ■ РВ ■ ПГ ■ Микст

Примечание: РСКВ – респираторно-синцитиальный вирус, АВ – аденовирус, БВ-бокавирус, МПВ – метапневмовирус, РВ – риновирус, ПГ – парагрипп.

Рисунок 2. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций пациентов с поражением нижних дыхательных путей (N=356)

Частота выявления моно- и микст-инфекций у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей в зависимости от этиологии представлена на рисунке 3.



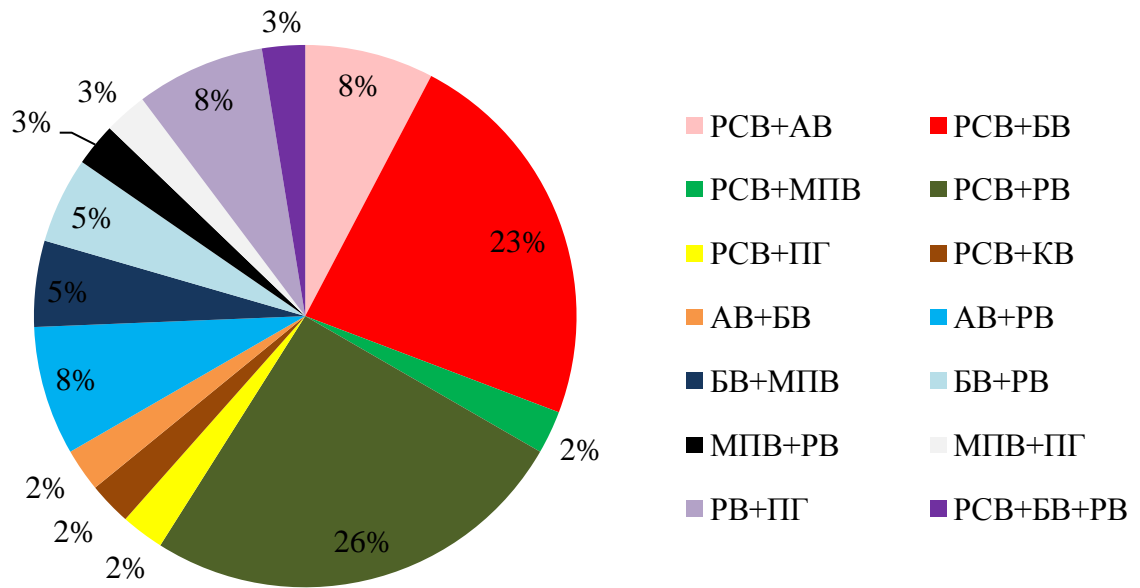
Примечание: РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, АВ – аденовирус, БВ-бокавирус, МПВ – метапневмовирус, РВ – риновирус, ПГ – парагрипп, КВ – коронавирус

Рисунок 3. Частота выявления моно- и микст-инфекций в зависимости от этиологии

Наиболее часто в виде моно-инфекции определялись РС-вирус (79,8%, 103/129), вирусы парагриппа (76,2%, 16/21), метапневмовирусы (75%, 15/20) и риновирусы (74%, 57/77). А бокавирусы и аденовирусы чаще встречались в ассоциации с другими респираторными вирусам (в 73,7%, 14/19 и 50%, 7/14 соответственно). Коронавирус был выявлен в виде микст-инфекции с РС-вирусом у одного ребенка.

Наиболее часто в виде микст-вирусной инфекции встречалась комбинация РС-вируса и риновируса (25,6%, 10 пациентов из 39 с микст-инфекциями, 10/39). У остальных пациентов нуклеиновые кислоты этих вирусов регистрировались в различных комбинациях с другими респираторными вирусами: РСВ+бокавирус 23,1% (9/39); РСВ+аденовирус, риновирус+аденовирус, риновирус+парагрипп – по 7,7% (3/39) каждый. Сочетания бокавирус+метапневмовирус, бокавирус+риновирус были выявлены у 2 детей каждый. В единичных случаях встречались сочетания РСВ+метапневмовирус, РСВ+парагрипп, РСВ+коронавирус, бокавирус+аденовирус, метапневмовирус+риновирус, метапневмовирус+парагрипп. Только у 1 ребенка были определены одновременно нуклеиновые кислоты трех респираторных вирусов: РСВ+риновирус+бокавирус. Структура микст-инфекций у детей с верифицированными острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей представлена на рисунке 4.





Примечание: РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, АВ – аденовирус, БВ – бокавирус, МПВ – метапневмовирус, РВ – риновирус, ПГ – парагрипп, КВ – коронавирус

Рисунок 4. Структура микст-вирусных инфекций у детей с верифицированными ОРВИ

При анализе госпитализаций детей первого года жизни с инфекциями нижних дыхательных путей в инфекционные отделения Архангельской областной детской клинической больницы за последние четыре года (2014-2017 годы), мы отметили наличие четких сезонных зимне-весенних подъемов. Максимальные показатели поступления пациентов в стационар регистрировались в период с декабря по апрель (рисунок 5).

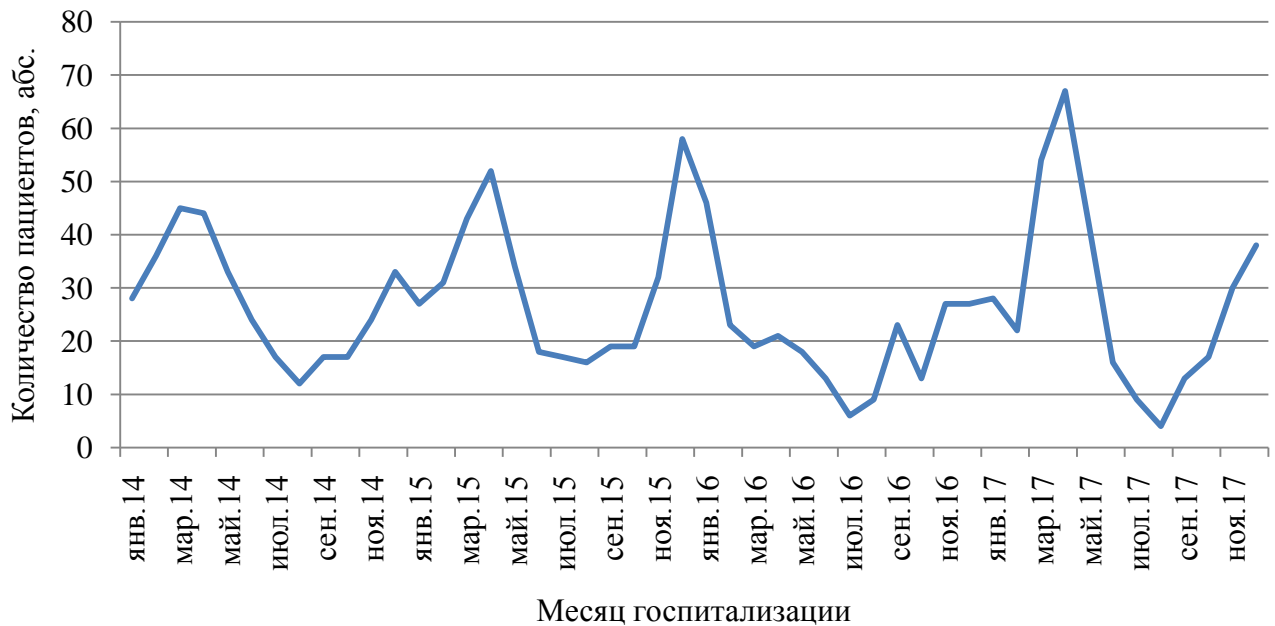


Рисунок 5. Частота госпитализации пациентов с ОРВИ

Была проанализирована частота госпитализации пациентов в зависимости от этиологии острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей за период проведенного исследования (март 2015 – октябрь 2016). Она рассматривалась исходя из общего количества верифицированных по каждой вирусной инфекции за весь период наблюдения.

Увеличение количества госпитализированных пациентов с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией отмечался с марта по июнь 2015 года, затем с декабря 2015 по февраль 2016 года. Максимальные уровни выявлены в апреле и декабре 2015 года – 15,5% (20 случаев РС-вирусной инфекции из 129 подтвержденных случаев РС-вирусной инфекции, 20/129) и 16,3% (21/129) соответственно. В целом же, случаи респираторно-синцитиальной вирусной инфекции регистрировались ежемесячно в течение всего периода наблюдения, за исключением летнего периода 2016 года и октября 2016 года.

Риновирусная инфекция регистрировалась круглогодично кроме декабря 2015 и августа 2016 г. При этом можно выделить три пика увеличения количества госпитализированных пациентов с данной инфекцией: апрель 2015 (15,6%, 12 случаев риновирусной инфекции из всех 77 подтвержденных случаев

риновирусной инфекции, 12/77), октябрь-ноябрь 2015 (10,4-14,3%, 8-11/77) и март 2016 (10,4%, 8/77). Первый подъем совпадает по времени с подъемом РС-вирусной инфекции, а второй и третий пришлись на ее спад. Помесячная динамика частоты госпитализации пациентов с РС-вирусной инфекцией и риновирусной инфекцией представлена на рисунке 6.

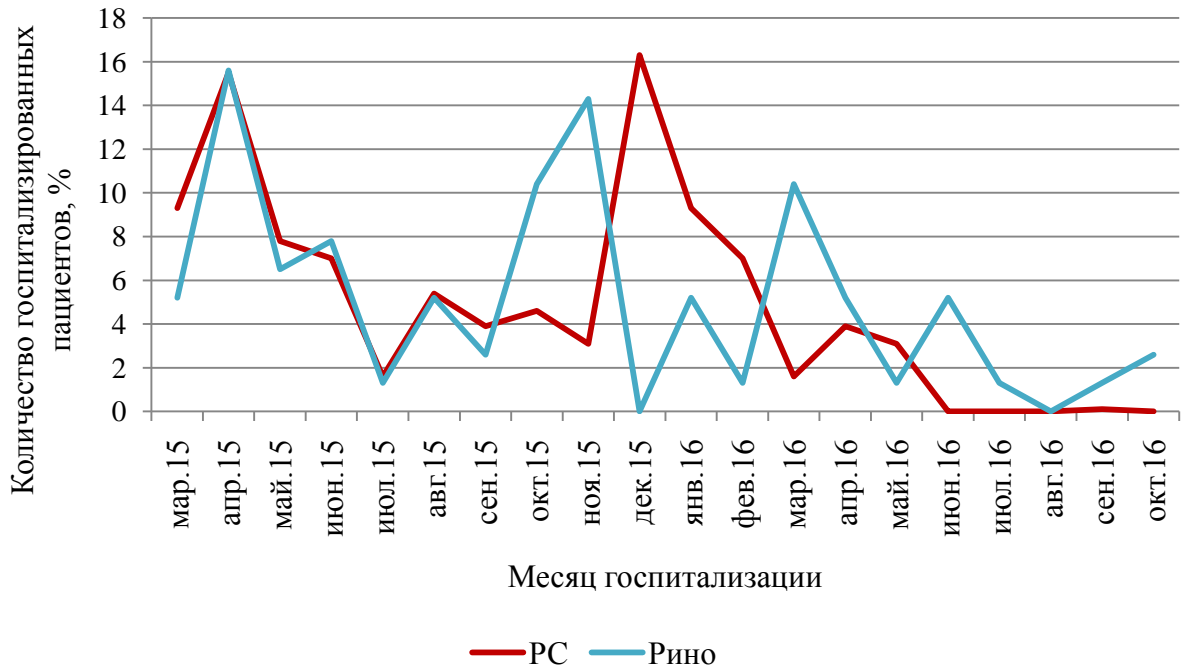
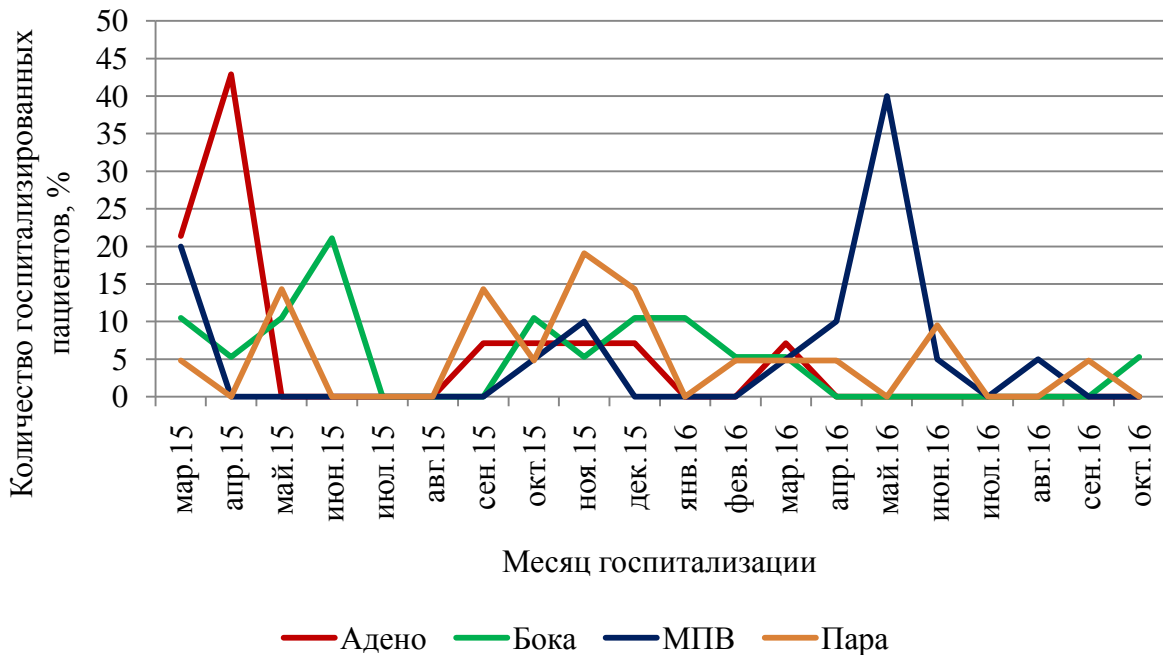


Рисунок 6. Частота госпитализации пациентов с РС-вирусной инфекцией и риновирусной инфекцией

По нашим данным, не было сезонных подъемов у бокавируса и вируса парагриппа, они регистрировались у поступивших в стационар пациентов в течение года практически на одном уровне. А для аденовирусной и метапневмовирусной инфекции определялись четкие подъемы частоты госпитализации. Для аденовируса это была весна 2015 с пиком в апреле – 40% (6 случаев аденовирусной инфекции из всех подтвержденных 14 случаев аденовирусной инфекции, 6/14), для метапневмовируса - весна 2016 - 40% (8 случаев из 20 подтвержденных случаев метапневмовирусной инфекции). Помесячная динамика частоты госпитализации

пациентов с бокавирусной, метапневмовирусной, аденовирусной инфекциями и парагриппом представлена на рисунке 7.



Примечание: Адено – аденовирус, Бока-бокавирус, МПВ – метапневмовирус, Пара – парагрипп

Рисунок 7. Частота госпитализации пациентов в зависимости от этиологии ОРВИ

Таким образом, в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций, протекающих с поражением нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов первого года жизни, чаще других определялась респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (53,3% случаев), причем преимущественно в виде моно-инфекции (79,8%). Динамика госпитализаций детей первого года с инфекциями нижних дыхательных путей имела четкие подъемы в зимнее-весеннее время, преимущественно за счет РС-вирусной инфекции.

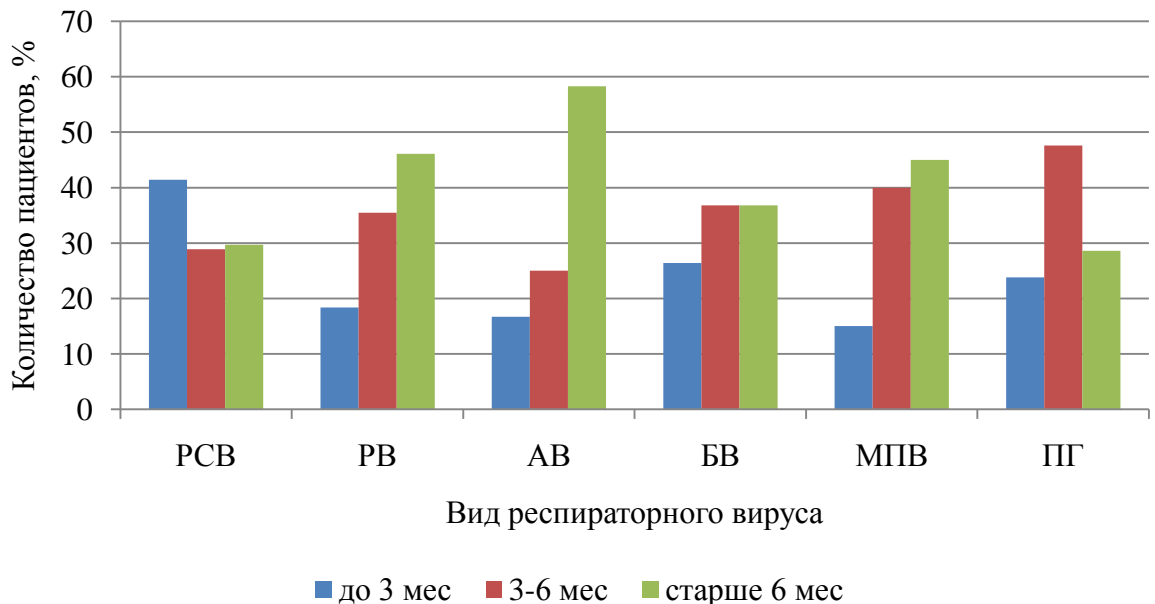
### 3.2. Клиническая характеристика респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей и лабораторные параметры

Средний возраст детей, включенных в исследование, был 5 (2; 8) месяцев. Возраст детей с подтвержденной РС-вирусной инфекцией составил 4 (1;7) месяца и

был статистически значимо меньше, чем при других инфекциях ( $U=10729$ ,  $p<0,001$ ). В группе детей с подтвержденной РС-вирусной инфекцией нижних дыхательных путей на детей первых шести месяцев жизни пришлось 70,3% (90 случаев из 129 случаев подтвержденной РС-вирусной инфекции, 90/129), что статистически значимо больше, чем при других инфекциях ( $\chi^2 7,813$ ,  $p 0,005$ ).

Средний возраст пациентов с риновирусной инфекцией составил 6 (3; 9) месяцев, при этом риновирусной инфекцией статистически значимо чаще болели дети старше 6 месяцев (46,7% детей против 33,3% при других инфекциях,  $\chi^2 4,030$ ,  $p 0,045$ ).

Средний возраст пациентов с аденовирусной инфекцией составил 6 (2;7) месяцев, бокавирусной инфекцией 11 (8;11) месяцев, метапневмовирусной инфекцией 7 (5;9) месяцев, парагриппом 5 (2,25; 6,75) месяцев. Возрастная структура госпитализированных пациентов в зависимости от этиологии респираторной вирусной инфекции нижних дыхательных путей представлена на рисунке 8.



Примечание: РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, РВ – риновирус, АВ – аденовирус, БВ – бокавирус, МПВ – метапневмовирус, ПГ - парагрипп

Рисунок 8. Возрастная структура госпитализированных пациентов в зависимости от этиологии респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей

Заболевание начиналось остро с появления кашля (51,1% 182/356), повышения температуры (33,1%, 118/356) или появления насморка (15,8%, 56/356). Госпитализация в стационар происходила на 3 (2; 5) сутки заболевания. При госпитализации основными жалобами были: кашель (93,5% детей, 333/356), насморк (78,5%, 280/356), повышение температуры (71,9%, 256/356), одышка (55,6%, 198/356). При анализе основных жалоб в зависимости от этиологии инфекции, статистически значимые различия мы получили только при парагриппе. При данной инфекции одышка встречалась реже (у 33,3% пациентов против 62,9% при остальных вирусных инфекциях,  $\chi^2$  7,003, p 0,008).

Лихорадка при острых респираторных вирусных инфекциях нижних дыхательных путей регистрировалась у 75,6% пациентов, длительность ее составляла 4 (2; 5) дня с максимальным повышением до 38,5 (37,9; 39)<sup>0</sup>С. При риновирусной инфекции длительность лихорадки была достоверно меньше и составляла 3 (2; 4) дня (U 2644,0 p 0,009). А при РС-вирусной инфекции длительность лихорадки по сравнению с другими инфекциями была больше: 4 (2,5; 6) дня против 3 (2; 5) дней (U 3282,50 p 0,036). Однако максимальный уровень повышения температуры при РС-вирусной инфекции был ниже: 38,2 (37,6; 38,8)<sup>0</sup>С против 38,5 (38; 39)<sup>0</sup> С (U 3487,5 p 0,052). Характеристика лихорадки у обследованных пациентов в зависимости от этиологии представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика лихорадки у пациентов с респираторным вирусными инфекциями нижних дыхательных путей в зависимости от этиологии

Признак	Этиология ОРВИ					
	РСВ	АВ	БВ	МПВ	РВ	ПГ
Наличие лихорадки % (95% ДИ)	73,6 (65,4-80,5)	69,2 (45,4-88,2)	78,9 (56,7-91,5)	80 (30,0-70,0)	74 (63,3-82,5)	90,5 (71,1-97,4)
Фебрильная лихорадка % (95% ДИ)	67,4 (55,8-72,1)	66,7 (38,8-83,7)	85,7 (62,4-94,5)	93,7 (76,4-99,1)	69,5 (57,8-78,1)	69,4 (50,1-86,2)
Максимум, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), <sup>0</sup> С	38,2 (37,6; 38,8)	38,7 (37,8; 39,0)	38,5 (38,0; 39,0)	38,8 (38,0; 39,0)	38,2 (37,8; 39,0)	38,2 (37,7; 39,0)

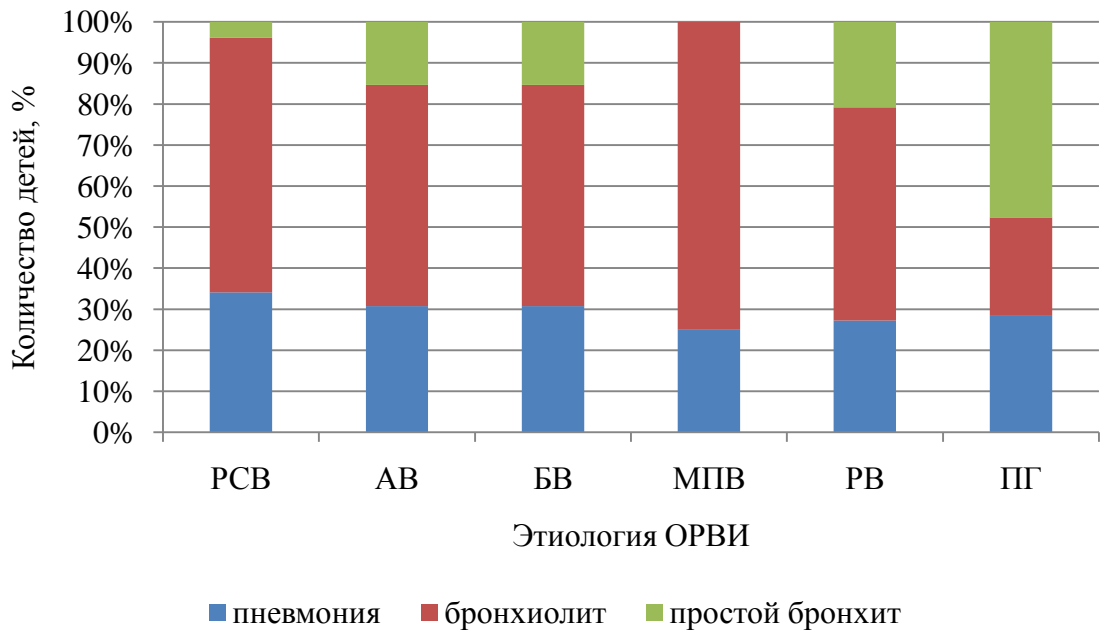
Длительность, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) дни	4 (2,5; 6)	4 (2,5; 5)	3 (2;5)	3 (2; 4)	3 (2;4)	4 (2; 5)
--	------------	------------	---------	----------	---------	----------

Примечание: Ме – медиана; Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – первый и третий квартили; ДИ – доверительный интервал. РСВ - респираторно-синцитиальный вирус, АВ – аденовирус, БВ - бокавирус, МПВ – метапневмовирус, РВ – риновирус, ПГ - парагрипп

В структуре нозологических форм преобладали бронхиолиты – 52% (185/356). В 20,2% случаев (72/356) заболевание протекало в виде простого бронхита. Пневмонии были рентгенологически подтверждены у 27,8% (99/356), а у 5,9% пациентов пневмония протекала с выраженным бронхообструктивным синдромом. У всех детей с пневмониями изменения на рентгенограмме описывались в виде наличия малоинтенсивных инфильтраций на фоне усиленного легочного рисунка.

РС-инфекция в 62% случаев протекала в виде бронхиолита, у 34,1% пациентов рентгенологически была подтверждена пневмония, что статистически значимо отличается от других инфекций ( $\chi^2$  4,391, p 0,036). При этом у 15,9% пациентов при пневмониях наблюдался бронхообструктивный синдром. В 3,9% случаев РС-инфекция протекала в виде простого бронхита.

У пациентов с выявленными нуклеиновыми кислотами риновируса заболевание протекало в 51,9% случаев в виде бронхиолита, в 27,3% случаев рентгенологически подтверждалась пневмония, а в 20,8% регистрировался простой бронхит. При метапневмовирусной инфекции нозологические формы были представлены только бронхиолитом (в 75% случаев) и пневмониями (25% случаев). При аденовирусной и бокавирусной инфекциях распределение по нозологическим формам было одинаковое: 53,9% - бронхиолит, 30,8% - пневмонии, 15,3% - простой бронхит. При парагриппе бронхиолит регистрировался в 50% случаев, пневмония и простой бронхит в 25% каждый. Варианты нозологических форм в зависимости от этиологии ОРВИ представлены на рисунке 9.



РСВ - респираторно-синцитиальный вирус, АВ – аденовирус, БВ - бокавирус, МПВ – метапневмовирус, РВ – риновирус, ПГ - парагрипп

Рисунок 9. Нозологические формы ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей, в зависимости от этиологии

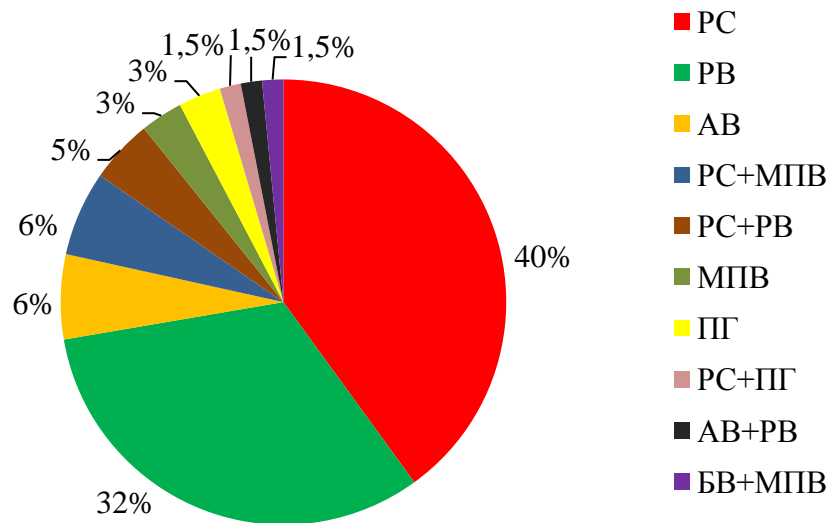
У большинства детей (73,1%, 177/242) заболевание протекало в средне-тяжелой форме: при РС-вирусной инфекции - 73,6%, при риновирусной инфекции - 67,5%, при аденовирусной инфекции - 61,5%, при метапневмовирусной инфекции - 85%, при бокавирусной инфекции - 73,7%, при парагриппе - 81%.

В 26,9% случаев (65/242) отмечались тяжелые формы острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной дыхательной недостаточностью. Среди нозологических форм в группе тяжелых респираторных инфекций преобладали бронхиолиты 64,6% (42 ребенок из 65 с тяжелыми формами ОРВИ, 41/65), у 35,4% рентгенологически подтвердилась пневмония (24/65). Не было выявлено статистически значимой разницы в частоте тяжелых форм в зависимости от нозологической формы ( $\chi^2$  1,703,  $p$  0,192). В качестве этиологических агентов у детей с тяжелыми формами острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей наиболее часто выявлялись нуклеиновые кислоты РС-вируса (40,0% 26 человек из 65 с



тяжелыми формами ОРВИ, 26/65), риновируса (32,3%, 21/65). Аденовирус выявлен у 6,2% пациентов (4/65), метапневмовирус и вирусы парагриппа определялись в 3,1% каждый (2/65 каждый). У 6,2 % пациентов (4/65) определялось сочетание РСВ+МПВ, у 4,6% (3/65) сочетание РСВ+риновируса. Сочетания РСВ+парагрипп, аденовирус+риновирус, бокавирус+МПВ встречались в 1,5% случаев каждый. Однако статистической значимости степени тяжести заболевания от этиологии инфекции выявлено не было (использовался критерий  $\chi^2$ ,  $p>0,05$ ). Также не было выявлено зависимости тяжести заболевания от наличия моно- или микст-инфекции ( $\chi^2$  0,362,  $p$  0,548).

Этиологическая структура тяжелых острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей представлена на рисунке 10.



Примечание: РСВ - респираторно-синцитиальный вирус, АВ – аденовирус, БВ - бокавирус, МПВ – метапневмовирус, РВ – риновирус, ПГ – парагрипп

Рисунок 10. Этиологическая структура тяжелых острых респираторных вирусных инфекций пациентов с поражением нижних дыхательных путей (N=65)

Госпитализация в ОАРИТ потребовалась в 5% случаев (12/242), в 4 случаях проводилась искусственная вентиляция легких. Среди нозологических форм в группе детей, госпитализированных в ОАРИТ, преобладали пневмонии 58,3% (7 детей среди всех 12 детей, госпитализированных в ОАРИТ, 7/12), бронхолиты

составили 41,7% (5/12). В качестве этиологического фактора чаще выступал респираторно-синцитиальный вирус в виде моноинфекции – 58,3% (7/12). Нуклеиновые кислоты риновируса и аденовируса регистрировались в 16,7% (2/12) каждый. А у одного ребенка наблюдалась микст инфекция (РС-вирус+ риновирус).

Изменения гематологических показателей при респираторных вирусных инфекциях нижних дыхательных путей в зависимости от этиологии представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Гематологические показатели пациентов с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей в зависимости от этиологии

Показатель	РСВ	РВ	АВ	БВ	МПВ	ПГ
Лейкоциты Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) x10 <sup>9</sup> /л	9,6 (7,4; 12,5)	12,1 (9,3; 17,1)	11,3 (8,6; 14,6)	11,37 (8,6; 14,4)	10,45 (7,7; 13,2)	11,4 (9,8; 14,7)
Частота лейкоцитоза, % (95% ДИ)	12,4 (7,8-19,0)	33,8 (24,2-44,9)	23,1 (7,6-47,6)	26,3 (11,8-48,8)	15 (5,2-36)	23,8 (10,6-45,1)
Нейтрофилы, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) x10 <sup>9</sup> /л	2,76 (1,69; 4,4)	5,1 (2,5; 7,99)	3,4 (3,0; 7,86)	3,66 (2,4; 6,3)	3,1 (1,7; 6,2)	3,73 (1,7; 5,99)
Частота ЛИИ более 1,5 % (95% ДИ)	5,4 (2,7-10,8)	15,6 (9,1-25,3)	23,1 (7,6-47,6)	21,1 (8,5-43,3)	10 (2,8-30,1)	9,5 (2,7-28,9)
СОЭ, мм/ч Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	8 (5; 13)	8 (5; 14)	13 (6,5; 20,3)	8 (3; 15)	9 (5,2; 12,7)	11 (6; 22,7)
Эритроциты Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) x10 <sup>12</sup> /л	4,3 (3,9; 4,6)	4,5 (4,2; 4,75)	4,6 (4,1; 4,77)	4,6 (4,2; 4,77)	4,5 (4,1; 4,77)	4,4 (4,3; 4,6)
Гемоглобин, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) г/л	118 (110; 126)	117 (109; 125)	120 (115; 128)	121 (112; 126)	117 (112; 123)	116 (111; 126)
МСV, фл Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	76,5 (71,7;85,7)	73,3 (68,5;77,5)	73,3 (69,8;79,4)	72,7 (71,0;82,9)	74,8 (72,1;77,2)	74,3 (70,0;78,6)
МСН, пг Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	28,0 (26,4;31,4)	26,6 (24,8;28,8)	26,4 (25,4; 28,9)	26,8 (25,6;30,9)	26,4 (25,8;27,2)	26,8 (25,4;29,3)
Тромбоциты, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) x10 <sup>9</sup> /л	339 (273; 416)	363 (300; 468)	333 (300; 412)	373 (339; 430)	351 (308; 395)	291 (261; 339)

Примечание: Me – медиана; Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – первый и третий квартили; ДИ – доверительный интервал; РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, РВ – риновирус, АВ – аденовирус, БВ – бокавирус, МПВ – метапневмовирус, ПГ – парагрипп

При РС-вирусной инфекции лейкоцитоз регистрировался статистически значимо реже, чем при других инфекциях ( $\chi^2$  9,596, p 0,002), и абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов было статистически значимо ниже (U 4977,5, p<0,001 и U 4337,0, p<0,001 соответственно). Также лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) более 1,5 при РС-вирусной инфекции определялся реже ( $\chi^2$  11,5, p 0,001).

У пациентов с риновирусной инфекцией достоверно чаще встречался лейкоцитоз ( $\chi^2$  13,7585, p<0,001), а количество лейкоцитов и нейтрофилов было больше (U 4205, p<0,001 и U 3631, p<0,001 соответственно). Это указывает на возможную смешанную вирусно-бактериальную этиологию заболевания.

При сравнении гематологических показателей моно- и микст-вирусных респираторных инфекций с поражением нижних дыхательных путей не было выявлено статистически значимой разницы ни в количестве лейкоцитов (U 3748,5, p=0,633), нейтрофилов (U 3561, p=0,901), и в уровне СОЭ (U 3496,5, p=0,408).

При сравнении показателей гемограмм пациентов с пневмониями и бронхолитами не было выявлено статистически значимых различий в количестве лейкоцитов и нейтрофилов. Только частота повышения СОЭ и ее значения были статистически значимо выше при пневмониях ( $\chi^2$  3,895, p 0,048 и U 4756, p=0,028 соответственно). Результаты представлены в таблице 4.

При сравнении показателей гемограммы в зависимости от степени тяжести заболевания статистически значимая разница была получена только при подсчете лейкоцитарного индекса интоксикации, повышение которого при тяжелом течении инфекции наблюдалось чаще, чем при средне тяжелом течении ( $\chi^2$  4,037, p 0,045). При этом не было разницы в количестве лейкоцитов и нейтрофилов в зависимости

от степени тяжести заболевания (U 5422, p 0,613 и U 4607, p 0,143 соответственно). Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Гематологические показатели пациентов с респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей в зависимости от нозологической формы и степени тяжести

Показатель	Нозологическая форма		Значение p	Степень тяжести заболевания		Значение p
	Пневмония N= 71	Бронхиолит N= 171		Средне тяжелое течение N= 177	Тяжелое течение N= 65	
Лейкоциты Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) x10 <sup>9</sup> /л	10,9 (9,0; 13,9)	10,7 (8,0; 13,8)	0,461 <sup>*</sup>	10,6 (8,4; 13,8)	11,3 (8,6; 14,0)	0,613 <sup>*</sup>
Частота лейкоцитоза, % (95% ДИ)	19,7 (12,1-30,4)	19,9 (14,6-26,5)	0,977 <sup>**</sup>	19,2 (14,1-25,6)	21,5 (13,3-33,0)	0,687 <sup>**</sup>
Нейтрофилы, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) x10 <sup>9</sup> /л	3,55 (2,07; 5,14)	3,09 (1,79; 6,09)	0,545 <sup>*</sup>	3,04 (1,93; 5,6)	3,67 (2,16;6,75)	0,143 <sup>*</sup>
Частота ЛИИ более 1,5, % (95% ДИ)	7,0 (3,0-15,5)	13,5 (9,1-19,4)	0,174 <sup>**</sup>	9,0 (5,6-14,2)	18,5 (10,9-29,6)	0,045 <sup>**</sup>
СОЭ, мм/ч Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	10 (7; 15)	8 (5; 13)	0,028 <sup>*</sup>	8 (5; 13)	9 (4; 15)	0,832 <sup>*</sup>

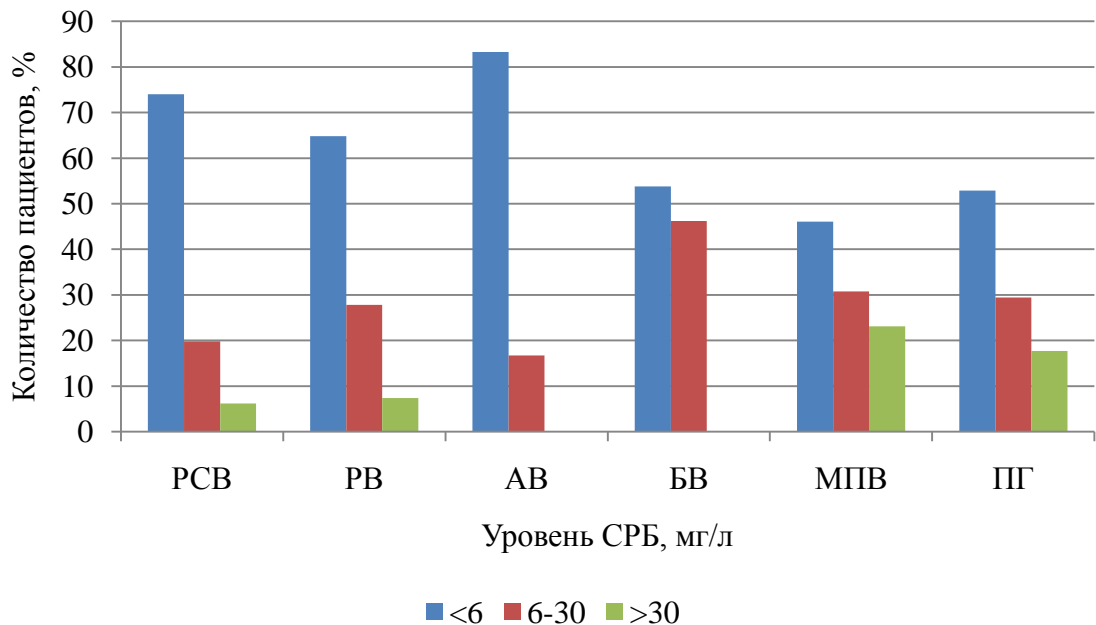
Примечание: Ме – медиана; Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – первый и третий квартили; ДИ – доверительный интервал

\* - использовался тест Манна-Уитни; \*\* - использовался тест  $\chi^2$

Уровень С-реактивного белка (СРБ) был определен у 160 детей с респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей. У обследованных пациентов с респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей он составил 2,85 (0,825; 8,5) мг/л. У 66,9% пациентов (107/160)

уровень СРБ был менее 6 мг/л, у 26,3% (42/160) от 6 до 30 мг/л, у 6,9% (11/160) – более 30 мг/л. Максимальный уровень СРБ достигал 130 мг/л.

Уровень СРБ при РС-вирусной инфекции составил 1,8 (0,5; 6,8) мг/л и был статистически значимо ниже, чем при других инфекциях ( $U\ 2527,5$ ,  $p=0,022$ ). При риновирусной инфекции уровень СРБ составил 3,1 (0,77; 9,3) мг/л, при аденовирусной инфекции 1,65 (0,5; 7,65) мг/л, при бокавирусной инфекции 6,0 (1,2; 13,4) мг/л, при парагриппе 2,9 (1; 21,9) мг/л. При метапневмовирусной инфекции уровень СРБ был статистически значимо выше, чем при других респираторных инфекциях ( $U\ 568$ ,  $p=0,015$ ) и составил 7,8 (4,4; 20,8) мг/л. Степень повышения СРБ в зависимости от этиологии инфекции представлены на рисунке 11.



Примечание: РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, РВ – риновирус, АВ – аденовирус, БВ – бокавирус, МПВ – метапневмовирус, ПГ - парагрипп

Рисунок 11. Уровни С-реактивного белка в зависимости от этиологии респираторных вирусных инфекций

При сравнении уровня С-реактивного белка в группах моно- и микст-инфекций не было выявлено статистически значимой разницы ( $U\ 1649,0$ ,  $p=0,856$ ).

В группе пациентов с пневмониями уровень СРБ составил 1,8 (0,5; 6,6) мг/л. У 72,6% СРБ был менее 6 мг/л (37 детей из 51 с подтвержденной пневмонией и

определенным уровнем СРБ), у 17,6% (9/51) от 6 до 30 мг/л. Повышение уровня СРБ более 30 мг/л было отмечено только у 9,8% детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией (5/51): 31,6 мг/л, 38,1 мг/л, 79,7 мг/л, 82,4 мг/л, максимальный уровень СРБ был 130 мг/л. Уровень СРБ у детей с бронхиолитами составил 3,5 (1,05; 2,35) мг/л, при этом не было статистически значимой разницы по сравнению с уровнем СРБ при пневмониях ( $U$  2295,  $p=0,076$ ). У 64,2% детей с бронхиолитами (70 из 109 детей с бронхиолитами и определенным уровнем СРБ) уровень СРБ был менее 6 мг/л, у 31,2% (34/109) - от 6 до 30 мг/л. Повышение уровня СРБ более 30 мг/л было отмечено только у 4,6% детей с бронхиолитом (5/109): 43,2 мг/л, 45,9 мг/л, 57,0 мг/л, 68,6 мг/л, максимальный уровень составил СРБ 97,9 мг/л.

В группе детей со среднетяжелыми формами острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей уровень СРБ был 2,75 (0,9; 8,2) мг/л, а повышение уровня СРБ более 30 мг/л было у 8,7% детей. При тяжелых формах уровень СРБ был 3,4 (0,7; 8,9) мг/л, а повышение уровня СРБ более 30 мг/л было только у 1 ребенка. Однако не было статистически значимой разницы ни в частоте повышения СРБ ( $\chi^2$  2,93,  $p$  0,167), ни в его уровне ( $U$  2862,  $p$  0,858) в зависимости от степени тяжести инфекции.

При сравнении детей с различным уровнем повышения СРБ (до 30 мг/л и более 30 мг/л) при острых респираторных вирусных инфекциях нижних дыхательных путей статистически значимые различия были получены по возрасту детей, скорости оседания эритроцитов и уровню прокальцитонина. Результаты представлены в таблице 5. Дети с повышением СРБ более 30 мг/л были старше, чем дети с уровнем СРБ менее 30 мг/л и имели более высокую скорость оседания эритроцитов. Уровень прокальцитонина у детей с повышением СРБ более 30 мг/л был статистически значимо выше ( $p$  0,014), но тем не менее не превышал 0,5 нг/мл.

Таблица 5 - Сравнительная характеристика детей различным уровнем СРБ при ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей

Признак	СРБ менее 30 мг/л N= 150	СРБ более 30 мг/л N= 10	Значение p
Возраст, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) месяц	5 (2;7)	9 (5;11)	0,004*
Пол % (95% ДИ)			0,194**
Мужской	62 (54,0-69,4)	40 (16,8-68,7)	
Женский	38 (30,6-46,0)	60 (31,3-83,1)	
Отягощенный преморбидный фон % (95% ДИ)	25,5 (19,1-32,9)	20 (5,7-51,0)	0,698**
Недоношенность % (95% ДИ)	22,4 (16,7-30,0)	0 (0-27,8)	0,122**
Сутки госпитализации Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), дни	3 (2; 5)	3 (2; 4)	0,514*
Наличие лихорадки % (95% ДИ)	63,3 (55,4-70,6)	100 (72,3-100)	0,064**
Состояние % (95% ДИ)			0,167**
средней тяжести	63,3 (55,4-70,6)	90,0 (59,6-98,2)	
тяжелое	36,7 (29,4-44,6)	10,0 (1,8-40,4)	
Нозологическая форма % (95% ДИ)			0,204**
пневмония	30,7 (23,9-38,5)	50,0 (23,7-76,3)	
бронхиолит	69,3 (61,5-76,2)	50,0 (23,7-76,3)	
Лейкоциты, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) x10 <sup>9</sup> /л	11,3 (8,8; 14,1)	9,9 (8,6; 16,4)	0,862*
СОЭ, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), мм/ч	8 (5; 13)	14,5 (8; 30,7)	0,044*
Прокальцитонин, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) нг/мл	0,07 (0,054; 0,106)	0,14 (0,086; 0,356)	0,014*

Примечание: Me – медиана; Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – первый и третий квартили; ДИ – доверительный интервал

\* - использовался тест Манна-Уитни; \*\* - использовался тест  $\chi^2$

Уровень прокальцитонина был определен у 87 детей с острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей. Уровень прокальцитонина у обследованных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей составил 0,074 (0,056; 0,118) нг/мл. У 95,4% пациентов (83/87) уровень прокальцитонина был менее 0,5 нг/мл, у 4,6% (4/87) – более 0,5 нг/мл. Максимальный уровень прокальцитонина достигал 1,06 нг/мл у ребенка с бронхиолитом, вызванным сочетанием метапневмовируса и парагриппа.

Уровень прокальцитонина при РС-вирусной инфекции составил 0,075 (0,059; 0,1) нг/мл, при аденовирусной инфекции 0,14 (0,12; 0,17) нг/мл, при бокавирусной инфекции 0,096 (0,06; 0,39) нг/мл, при парагриппе 0,108 (0,04; 0,19) нг/мл, при метапневмовирусной инфекции 0,101 (0,06; 0,82) нг/мл. При риновирусной инфекции уровень прокальцитонина был статистически значимо ниже, чем при других инфекциях (U 574,5, p=0,017) и составил 0,06 (0,04;0,098) нг/мл.

При сравнении уровня прокальцитонина в группах моно- и микст-инфекций не было выявлено статистически значимой разницы (U 362, p=0,713).

В группе пациентов с пневмониями уровень прокальцитонина составил 0,08 (0,065;0,16) нг/мл, только у 1 ребенка прокальцитонин был более 0,5 нг/мл и составил 0,732 нг/мл. Уровень прокальцитонина у детей с бронхиолитами составил 0,07 (0,054;0,11) нг/мл, при этом не было статистически значимой разницы по сравнению с уровнем прокальцитонина при пневмониях (U 667,7, p=0,122). У 2 детей с бронхиолитами уровень прокальцитонина был более 0,5 нг/мл и составил 0,886 нг/мл и 1,06 нг/мл.

Не было выявлено статистически значимой разницы в уровне прокальцитонина в зависимости от степени тяжести инфекции (U 775, p 0,22). В группе детей со среднетяжелыми формами острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей уровень прокальцитонин был 0,07 (0,05; 0,1) нг/мл и повышение его уровня более 0,5 нг/мл было у 5,7% детей (3/53). При тяжелых формах уровень прокальцитонина был 0,079 (0,06;0,16) нг/мл и только у 1 ребенка (2,9%) он повышался более 0,5 нг/мл.

Среди детей, с рентгенологически подтвержденными пневмониями и выявленными нуклеиновыми кислотами респираторных вирусов, оба маркера воспаления (и С-реактивный белок, и прокальцитонин) были определены у 27 человек. В этой группе сочетание уровня СРБ<6 мг/л и уровня прокальцитонина <0,5 нг/мл зафиксировано у 18 человек, что составило 66,7 (47,8-81,4)%.

При проведении корреляционного анализа были выявлены положительные корреляционные связи средней силы между уровнем СРБ и прокальцитонина ( $\rho=0,351$ ,  $p=0,001$ ) и между уровнем СРБ и значением ЛИИ ( $\rho=0,356$ ,  $p<0,001$ ) у



детей с острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей. При этом, в группе детей с рентгенологически подтвержденными пневмониями сила связи между уровнем СРБ и прокальцитонина увеличивалась ( $\rho=0,65$ ,  $p<0,001$ ), а связь СРБ и значения ЛИИ становилась незначимой ( $\rho=0,28$ ). Между уровнем СРБ и абсолютным количеством лейкоцитов в группе детей с рентгенологически подтвержденными пневмониями была выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы ( $\rho=0,364$ ,  $p=0,009$ ).

Таким образом, основными клиническими формами респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар, были бронхолиты. У большинства пациентов отсутствовало повышение маркеров воспаления (СРБ и прокальцитонина). Не было выявлено различий в уровне маркеров воспаления в зависимости от нозологической формы (пневмонии, бронхолиты) и степени тяжести заболевания.

### **3.3. Тяжелые респираторные вирусные инфекции нижних дыхательных путей, выявление факторов риска**

Тяжелые формы респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей в нашем исследовании были зарегистрированы в 26,9% случаев (65/242).

Как правило, они отмечались среди детей более раннего возраста (медиана возраста составила 3 (1; 6) месяца против 6 (3; 9) месяцев при среднетяжелых формах,  $U=3985,0$ ,  $p<0,001$ ) с наличием отягощенного преморбидного фона - 36,9% (24/65) (против 13,1% при среднетяжелых формах,  $\chi^2=17,019$ ,  $p<0,001$ ).

Отягощенный преморбидный фон у детей с тяжелыми острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей был представлен в 45,8% случаев врожденными пороками сердца (11 детей из 24 детей с тяжелыми формами ОРВИ и отягощенным преморбидным фоном, 11/24), в 37,5% случаев (9/24) сочетанием бронхолегочной дисплазии и врожденного порока сердца и у 16,7% (4/24) были тяжелые поражения центральной нервной системы. Среди врожденных пороков сердца встречались дефект межпредсердной перегородки

(ДМПП) 35% (7 из 20 с ВПС), открытый артериальный проток (ОАП) 30% (6/20), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) 15% (3/20). Также отмечено сочетание данных пороков: ДМПП+ДМЖП 10% (2/20), ДМПП+ОАП 5% (1/20) и ДМПП+ДМЖП+ОАП 5% (1/20).

В группе детей с тяжелыми формами острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей статистически значимо реже отмечалось наличие хотя бы одной вакцинации от пневмококковой инфекции – 17,4% против 46% привитых при среднетяжелых формах ( $\chi^2$  12,08,  $p$  0,001) (оценивались только дети старше 2 месяцев).

Сравнительная характеристика детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Сравнительная характеристика детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей

Признак	Среднетяжелые формы ОРВИ, N= 177	Тяжелые формы ОРВИ, N= 65	Значение $p$
Возраст, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), мес	6 (3; 9)	3 (1; 6)	< 0,001*
Пол, %			0,461**
Мужской	62,1	56,9	
Женский	37,9	43,1	
Отягощенный преморбидный фон, % (95% ДИ)	13,0 (8,8-18,7)	36,9 (26,2-49,1)	< 0,001**
Низкое физическое развитие при поступлении, % (95% ДИ)	13,0 (8,8-18,7)	23,1 (14,5-34,7)	0,052**
Недоношенность % (95% ДИ)	14,1 (9,8-20)	26,2 (17-38)	0,026**
Наличие вакцинации от пневмококка (дети	46,0 (34,5-58)	17,4 (12,6-23,8)	0,001**

старше 2 месяцев), % (95% ДИ)			
Сутки госпитализации от начала заболевания, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), дни	3 (2; 5)	3 (2;4)	0,034*
Наличие лихорадки, % (95% ДИ)	78,0 (71,3-83,)	66,2 (54-76,5)	0,061**
Максимальная температура, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), °С	38,2 (37,7; 38,9)	38,4 (38,0; 39,0)	0,213*
Длительность лихорадки, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), дни	3 (2;5)	4 (2; 5)	0,275*
Одышка, % (95% ДИ)	51,4 (44,1-58,7)	84,6 (74,0-91,4)	< 0,001**
Нозологические формы (пневмония) % (95% ДИ)	27,1 (21,1-34,1)	35,4(24,9-47,5)	0,211**

Примечание: Ме – медиана; Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – первый и третий квартили; ДИ – доверительный интервал; \* - использовался тест Манна-Уитни; \*\* - использовался тест  $\chi^2$

На основании моновариативного регрессионного анализа была проведена оценка влияния на тяжесть течения острых респираторных вирусных инфекций возможных факторов риска. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Факторы риска тяжелых форм респираторных вирусных инфекции с поражением нижних дыхательных путей по результатам моновариативного анализа

Факторы риска	Грубое ОШ (95% ДИ)	Значение p
<b>Пол</b>		
женский	Группа сравнения	-
мужской	0,85 (0,48-1,50)	0,570
<b>Возраст</b>		
0-3 месяцев	3,87 (1,89-7,93)	<0,001
4-6 месяцев	2,46 (1,09-5,55)	0,029
Старше 6 месяцев	Группа сравнения	-
<b>Гестационный возраст</b>		

< 32 недель	4,8 (1,63-14,14)	0,004
32-37 недель	1,4 (0,54-3,60)	0,484
>37 недель	Группа сравнения	-
<b>Наличие старших детей, посещающих детские учреждения</b>		
Да	1,18 (0,61-2,29)	0,628
Нет	Группа сравнения	-
<b>Грудное вскармливание</b>		
Нет	1,63 (0,92-2,87)	0,093
Да	Группа сравнения	-
<b>Отягощенный преморбидный фон</b>		
Отсутствие	Группа сравнения	-
Наличие 1 фактора (БЛД или ВПС)	2,79 (1,22-6,37)	0,015
Сочетание 2 факторов (БЛД+ВПС)	8,14 (2,03-32,72)	0,003
<b>Наличие врожденного порока сердца</b>		
Отсутствует	Группа сравнения	-
ВПС без гемодинамической значимости	2,15 (0,92-5,04)	0,079
Гемодинамически значимый ВПС	27,5 (3,36-225,37)	0,002
<b>Наличие бронхолегочной дисплазии</b>		
Да	6,14 (1,78-21,13)	0,004
Нет	Группа сравнения	-
<b>Курение матери во время беременности</b>		
Да	1,88 (0,92-3,84)	0,084
Нет	Группа сравнения	-
<b>Пассивное курение</b>		
Да	0,60 (0,32-1,11)	0,110
Нет	Группа сравнения	-
<b>Низкое физическое развитие на момент госпитализации</b>		
Да	1,87 (0,92-3,83)	0,086
Нет	Группа сравнения	-
<b>Низкое физическое развитие при рождении</b>		
Да	1,81 (0,97-3,39)	0,063
Нет	Группа сравнения	-
<b>Вакцинация против пневмококковой инфекции (среди детей старше 2 месяцев)</b>		
Отсутствует	4,57 (1,78-11,68)	0,002
Есть	Группа сравнения	-
<b>Нозологическая форма</b>		
Пневмония	1,49 (0,82-2,73)	0,193
Бронхиолит	Группа сравнения	-
<b>Вид респираторного вируса</b>		
РС-инфекция	0,97 (0,55-1,71)	0,924
Бокавирусная инфекция	0,98 (0,34-2,85)	0,976
Риновирусная инфекция	1,52 (0,84-2,76)	0,163
Парагрипп	0,63 (0,20-1,93)	0,410
Метапневмовирусная инфекция	0,46 (0,13-1,63)	0,230

Аденовирусная инфекция	1,78 (0,56-5,66)	0,330
<b>Сочетание нескольких респираторных вирусов</b>		
Моно-инфекция	Группа сравнения	-
Микст-инфекция	0,55 (1,26-2,66)	0,548

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

На основании результатов моновариативного анализа статистическая значимость была выявлена относительно влияния возраста на момент обследования, гестационного возраста, наличия отягощенного преморбидного фона, а также среди детей старше 2 месяцев относительно отсутствия вакцинации против пневмококковой инфекции.

По результатам анализа выявлено, что чем меньше календарный возраст ребенка, тем выше шанс тяжелых форм респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей: по сравнению с детьми старше 6 месяцев у детей в возрасте от 4 до 6 месяцев он увеличивается в 2,46 раза, а у детей младше 3 месяцев в 3,87 раза.

При оценке гестационного возраста значимое влияние мы получили у детей, родившихся до 32 недели, в этой группе шанс тяжелых инфекций увеличивался в 4,8 раза по сравнению с доношенными детьми.

Значимое влияние на возникновение тяжелых форм респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей оказывало наличие отягощенного преморбидного фона в виде наличия гемодинамически значимого врожденного порока сердца или бронхолегочной дисплазии. При этом наличие одного из этих факторов увеличивает шанс тяжелой формы в 2,79 раза, а их сочетание в 8,14 раз.

Такие факторы как пол, физическое развитие на момент рождения и инфицирования, курение в семье и во время беременности, грудное вскармливание не были статистически значимыми.

Не было выявлено влияния на возникновение тяжелых форм респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей ни вида респираторного вируса, ни наличия микст-вирусных инфекций, ни нозологической формы (бронхит, бронхиолит, пневмония).

Гестационный возраст менее 32 недель в большинстве случаев сочетается с наличием отягощенного преморбидного фона (в виде бронхолегочной дисплазии, врожденных пороков сердца) и эти факторы могут быть конфаундерами. Для устранения влияния конфаундеров был проведен множественный логистический регрессионный анализ статистически значимых факторов. Он позволяет провести оценку влияния на вероятность возникновения тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций каждого из изучаемых факторов с учетом влияния других потенциальных факторов риска и исключить конфаундеры. В регрессионную модель были включены возраст, гестационный возраст менее 32 недель, наличие отягощенного преморбидного фона. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Факторы риска тяжелых форм респираторных вирусных инфекции с поражением нижних дыхательных путей по результатам многофакторного анализа

Факторы риска	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	Значение p
<b>Возраст</b>		
0-3 месяцев	4,18 (1,97-8,88)	<0,001
4-6 месяцев	2,54 (1,08-5,95)	0,032
Старше 6 месяцев	Группа сравнения	-
<b>Гестационный возраст</b>		
< 32 недель	1,24 (0,17-9,37)	0,832
>32 недель	Группа сравнения	-
<b>Наличие отягощенного преморбидного фона</b>		
Отсутствие	Группа сравнения	-
Наличие 1 фактора (БЛД или ВПС)	2,45 (1,01-5,95)	0,047
Сочетание 2 факторов (БЛД+ВПС)	8,55 (0,72-101,77)	0,090

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Статистическую значимость мы получили по двум факторам: возраст и наличие отягощенного преморбидного фона. Чем меньше возраст ребенка на момент инфицирования, тем выше шанс тяжелых форм респираторных вирусных

инфекций нижних дыхательных путей. У детей от 4 до 6 месяцев по сравнению с детьми старше 6 месяцев он увеличивался в 2,54 раза, а у детей младше 3 месяцев – в 4,18 раз. Наличие врожденного порока сердца или бронхолегочной дисплазии увеличивало шанс тяжелой формы в 2,45 раза. Сочетание этих факторов по нашим данным не показало статистической значимости, вероятно в виду небольшого количества детей с наличием этих двух состояний. Такой фактор как гестационный возраст при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа терял свою значимость.

С целью изучения влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на возникновение тяжелых форм острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей была проведена оценка факторов риска среди детей в возрасте старше 2 месяцев.

В качестве потенциальных факторов риска тяжелого течения острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей в данной группе рассматривались следующие характеристики: возраст менее 6 месяцев на момент заболевания, гестационный возраст менее 32 недель, наличие отягощенного преморбидного фона, отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции. С помощью множественного логистического регрессионного анализа проведена оценка влияния на вероятность тяжелого течения острой респираторной вирусной инфекции с поражением нижних дыхательных путей каждого из изучаемых факторов с коррекцией на влияние других потенциальных факторов риска. Из четырех изучаемых факторов только два оказывали статистически значимый эффект: возраст менее 6 месяцев на момент госпитализации в стационар и отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Факторы риска тяжелых форм респираторных вирусных инфекции с поражением нижних дыхательных путей в группе детей старше 2 месяцев

Факторы риска	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	Значение p
<b>Возраст</b>		
Менее 6 месяцев	2,5 (1,15-5,46)	0,021
Старше 6 месяцев	Группа сравнения	-
<b>Гестационный возраст</b>		
< 32 недель	1,8 (0,15-22,09)	0,647
>32 недель	Группа сравнения	-
<b>Наличие отягощенного преморбидного фона</b>		
Отсутствие	Группа сравнения	-
Наличие 1 фактора (БЛД или ВПС)	4,07 (0,86-19,23)	0,077
Сочетание 2 факторов (БЛД+ВПС)	4,48 (0,26-76,79)	0,301
<b>Вакцинация против пневмококковой инфекции</b>		
Отсутствует	2,99 (1,26-7,11)	0,013
Есть	Группа сравнения	-

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Факторами риска тяжелого течения острой респираторной вирусной инфекции с поражением нижних дыхательных путей у детей старше 2 месяцев были возраст младше 6 месяцев (p 0,021) и отсутствие вакцинации от пневмококковой инфекции (p 0,013). Таким образом, наличие вакцинации от пневмококковой инфекция является протективным фактором, а ее отсутствие увеличивает риск тяжелых форм острых респираторных инфекций с поражением нижних дыхательных путей в 2,99 раза. Такие факторы как отягощенный преморбидный фон и гестационный возраст теряли свою значимость.



### **3.4. Оценка катамнеза детей, перенесших респираторные вирусные инфекции с поражением нижних дыхательных путей**

В течение года после выписки из стационара была проведена оценка катамнеза у 119 детей.

В течение 3 месяцев после выписки из стационара 70,1% детей повторно перенесли острые респираторные инфекции, в среднем количество эпизодов составляло 1 (0; 2), а максимальное количество было 4.

При оценке через 6 месяцев после выписки из стационара острые респираторные инфекции были зарегистрированы у 81,3% детей, в среднем количество эпизодов составило 2 (1; 3), а максимальное количество было 7 эпизодов за 6 месяцев.

При оценке через 12 месяцев после выписки из стационара 98,3% детей перенесли, по крайней мере, одно острое респираторное заболевание. За год острые респираторные инфекции у наблюдаемых детей регистрировались в среднем 4 (3; 6) раза, максимально отмечено 12 эпизодов.

Рентгенологически подтвержденную пневмонию в течение года перенесли 21% детей (25/119), у 43,7% (52/119) регистрировались повторные обструктивные бронхиты. Под наблюдением аллерголога, как угрожаемые по развитию бронхиальной астмы, находились 8 человек. В течение года повторно госпитализировались в стационар по поводу острых респираторных вирусных инфекций 36,1% детей (43/119). Максимальное число госпитализаций в стационар достигало 5 раз за год у трех детей, это были дети из дома ребенка.

К группе часто болеющих детей (ЧБД) на основании критериев, предложенных А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким [1], отнесены 32,8% детей (39/119). Чаще всего в группе ЧБД встречались дети, перенесшие риновирусную инфекцию (37% против 15,8% при остальных инфекциях,  $\chi^2 4,726$   $p=0,03$ ).

Была оценена вероятность рекуррентных респираторных инфекций у детей в зависимости от этиологии перенесенной инфекции нижних дыхательных путей (результаты представлены в виде отношения шансов и 95% доверительного

интервала). Статистическая значимость была получена относительно риновирусной инфекции. Шанс возникновения рекуррентных респираторных инфекций после перенесенной риновирусной инфекции увеличивался в 3,4 (1,1 – 11,42) раза. Относительно других вирусных инфекций статистической значимости не получено, отношение шансов составило: для бокавирусной инфекции 4,74 (0,54-41,3), для аденовирусной инфекции 3,86 (0,43-34,6), для метапневмовирусной инфекции 0,88 (0,22-3,55), для РС-вирусной инфекции 0,56 (0,23-1,39), для парагриппа 0,5 (0,11-2,42).

В качестве потенциальных факторов риска повторных респираторных инфекций рассматривались следующие характеристики: наличие отягощенного преморбидного фона, отсутствие вакцинации от пневмококковой инфекции, пассивное курение в семье, тяжесть состояния во время предшествующей госпитализации, перенесенная в анамнезе риновирусная инфекция. С помощью множественного логистического регрессионного анализа проведена оценка влияния на вероятность возникновения частых респираторных инфекций каждого из изучаемых факторов с коррекцией на влияние других потенциальных факторов риска. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Факторы риска частого возникновения острых респираторных инфекций

Факторы риска	Грубое ОШ (95% ДИ)	Значение р	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	Значение р
Наличие отягощенного преморбидного фона				
Да	3,52 (1,15-10,77)	0,028	2,70 (0,81-9,02)	0,106
Нет	Группа сравнения	-	Группа сравнения	-
Пассивное курение в семье				
Да	1,28 (0,48-3,42)	0,620	1,33 (0,47-3,77)	0,594
Нет	Группой сравнения	-	Группа сравнения	-
Наличие вакцинации от пневмококковой инфекции				
Да	0,77 (0,24-2,42)	0,654	0,97 (0,27-3,47)	0,973
Нет	Группа сравнения	-	Группа сравнения	-

Перенесенная риновирусная инфекция				
Да	3,09 (1,081 -8,82)	0,035	2,78 (0,84-9,17)	0,093
Нет	Группа сравнения	-	Группа сравнения	-
Наличие в семье старших детей				
Нет	Группа сравнения	-	Группа сравнения	-
Да	1,52 (0,52-4,41)	0,441	1,45 (0,47-4,45)	0,515

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Такие факторы как наличие отягощенного преморбидного фона и перенесенная риновирусная инфекция оказывали значимое влияние по результатам одномерного анализа ( $p=0,028$  и  $p=0,035$ ). Однако, после коррекции на другие потенциальные факторы риска статистически значимого эффекта на вероятность возникновения респираторной инфекции они не оказывали ( $p=0,106$  и  $p=0,093$ ).

Дети, перенесшие метапневмовирусную и аденовирусную инфекцию с поражением нижних дыхательных путей, статистически значимо чаще в течение года страдали обструктивными бронхитами ( $\chi^2 4,596$   $p=0,041$  и  $\chi^2 6,725$   $p=0,014$  соответственно). А после перенесенной РС-вирусной инфекции частота повторных обструктивных бронхитов была ниже по сравнению с другими респираторными вирусными инфекциями ( $\chi^2 7,403$   $p=0,007$ ) и количество эпизодов острых респираторных инфекций в течение года было меньше ( $U1318$ ,  $p=0,024$ ). Дети, перенесшие аденовирусную инфекцию с поражением нижних дыхательных путей, достоверно чаще в течение года госпитализировались в стационар по сравнению с остальными детьми ( $\chi^2 9,225$ ,  $p=0,005$ ). Особенности катамнеза детей в зависимости от этиологии перенесенной инфекции представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Особенности катамнеза детей в зависимости от этиологии перенесенной острой респираторной вирусной инфекции нижних дыхательных путей

Характеристика	РСВ	РВ	АВ	БВ	МПВ	ПГ
Количество эпизодов ОРВИ в течение года, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	4 (2;6)	6 (4; 7)	6 (4; 9)	5 (4;8)	5 (2; 7)	2 (2; 6)
Частота повторных пневмоний, %	11,8	36,8	20	16,7	11,1	14,3
Частота повторных обструктивных бронхитов, %	29,4	57,9	100	33,3	77,8	14,3
Частота госпитализации в стационар по поводу ОРВИ, %	21,6	57,9	100	16,7	44,4	14,3

Примечание: Me – медиана; Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub> – первый и третий квартили; ДИ – доверительный интервал; РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, РВ – риновирус, АВ – аденовирус, БВ – бокавирус, МПВ – метапневмовирус, ПГ – парагрипп.

При сравнении частоты ОРВИ в течение года после выписки из стационара детей перенесших моно- и микст-вирусную инфекцию с поражением нижних дыхательных путей не было выявлено статистически значимой разницы (U 408,5, p=0,195). Также не было выявлено статистически значимой разницы в частоте ОРВИ в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции (среднетяжелой и тяжелой) (U 1165,5, p=0,226).

В качестве потенциальных факторов риска повторных госпитализаций в стационар по поводу острых респираторных инфекций рассматривались следующие характеристики: гестационный возраст менее 32 недель, наличие отягощенного преморбидного фона, перенесенная риновирусная инфекция, отсутствие вакцинации от пневмококковой инфекции, пассивное курение и наличие в семье старших детей, посещающих детские учреждения. С помощью множественного логистического регрессионного анализа проведена оценка влияния на вероятность повторной госпитализации в стационар по поводу острой

респираторной инфекции каждого из изучаемых факторов с коррекцией на влияние других потенциальных факторов риска. Из пяти изучаемых факторов только один оказывал статистически значимый эффект – гестационный возраст менее 32 недель. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Факторы риска повторных госпитализаций по поводу острых респираторных инфекций

Факторы риска	Грубое ОШ (95% ДИ)	Значение р	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	Значение р
Гестационный возраст				
< 32 недель	14,05 (1,55-127,29)	0,019	20,88 (1,23-353,37)	0,035
>32 недель	Группа сравнения	-	Группа сравнения	-
Наличие отягощенного преморбидного фона				
Да	2,74 (0,90-8,32)	0,076	0,63 (0,10-3,93)	0,622
Нет	Группа сравнения	-	Группа сравнения	-
Вакцинация от пневмококковой инфекции				
нет	Группа сравнения	-	Группа сравнения	-
да	0,38 (0,10-1,43)	0,150	0,43 (0,10-1,90)	0,264
Перенесенная риновирусная инфекция				
Да	4,47 (1,53-13,02)	0,003	3,10 (0,93-10,26)	0,065
Нет	Группа сравнения	-	Группа сравнения	-
Пассивное курение				
Нет	Группа сравнения	-	Группа сравнения	-
Да	1,54 (0,56-4,23)	0,404	1,92 (0,59-1,90)	0,264

Примечание: ОШ – отношения шансов, ДИ – доверительный интервал

Фактором риска повторной госпитализации по поводу острых респираторных инфекций был гестационный возраст менее 32 недель ( $p=0,035$ ). У детей, родившихся в сроке менее 32 недель гестации, шанс повторных госпитализаций по поводу респираторных инфекций дыхательных путей в 20,8 раз выше, чем у детей, родившихся после 32 недели гестации.

Такой фактор как перенесенная риновирусная инфекция оказывал значимое влияние по результатам одномерного анализа ( $p=0,003$ ). Однако, после коррекции на другие потенциальные факторы риска статистически значимого эффекта на вероятность повторных госпитализаций по поводу острых респираторных инфекций дыхательных путей не оказывал ( $p=0,065$ ).

Таким образом, практически у всех детей, перенесших на первом году жизни респираторные вирусные инфекции нижних дыхательных путей, регистрировались повторные респираторные заболевания. Наибольшую значимость имела перенесенная риновирусная инфекция, увеличивая шанс рекуррентных респираторных инфекций в 3,4 раза, а также метапневмовирусная и аденовирусная инфекции.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало высокую частоту выявления респираторных вирусов у пациентов первого года жизни, госпитализированных по поводу инфекций нижних дыхательных путей. Она составила 68%. Согласно литературным данным это значение варьирует от 34,1% до 93,5% [6, 8, 10, 21, 22, 25, 29, 47, 67, 72, 75, 81, 125, 127-129]. Вероятно, разброс значений обусловлен применением различных методов диагностики острых респираторных вирусных инфекций и разным возрастом пациентов. В большинстве исследований для диагностики использовалась полимеразная цепная реакция, а в некоторых [47,125] применялся метод иммунофлюоресценции.

Наиболее часто среди респираторных вирусов мы определяли нуклеиновые кислоты респираторно-синцитиального вируса – 53,3%, что согласуется с данными как зарубежных исследователей [46, 47, 55, 95, 96], так и результатами исследований, проведенных на территории РФ [8, 9, 10, 21, 22, 25]. При анализе циркуляции респираторно-синцитиального вируса мы установили, что, несмотря на круглогодичное его выявление, имели место несколько подъемов в течение годового цикла обследования. Первый подъем пришелся на период с марта по июнь, с пиком в апреле, второй с декабря по февраль с пиком в декабре. Выявленная динамика совпадает с результатами других исследований, проведенных в подобной климатической зоне [10-12, 21, 25], где также отмечена двухволновая сезонность респираторно-синцитиальной вирусной инфекции с пиком в начале зимы и весной.

Второе место в структуре респираторных вирусов, по нашим данным занимал риновирус с частотой 31,8%, что также совпадает с литературными данными [69, 72, 98, 110]. Риновирусная инфекция регистрировалась круглогодично. При этом можно выделить некоторые сезонные подъемы регистрации риновируса, которые пришлись на весеннее и осеннее время. Первый подъем совпал по времени с подъемом РС-вирусной инфекции и пришелся на апрель. Вторым подъемом риновирусной инфекции был зарегистрирован в ноябре и предшествовал подъему

респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Третий сезонный подъем риновирусной инфекции мы наблюдали в марте на фоне спада РС-вирусной инфекции.

Среди других респираторных вирусов, как возможных этиологических факторов поражения нижних дыхательных путей, отмечают человеческий метапневмовирус, бокавирус и аденовирус.

Частота выявления человеческого метапневмовируса по данным Евсеевой Е.Л [6] варьировала в разные годы от 0,2% до 15,3%. В нашем исследовании данный вирус был определен у 8,3% пациентов. По литературным данным [12, 124], человеческий метапневмовирус регистрировался круглогодично с подъемами частоты дважды в год – весной (в начале лета) и осенью (в начале зимы). Однако по нашим данным, практически все случаи выявления человеческого метапневмовируса пришлось на май 2016 года, тогда как весной 2015 года был отмечен подъем аденовирусной инфекции, а метапневмовирус не выявлялся. Это согласуется с литературными данными [6] о том, что циркуляция метапневмовируса может изменяться год от года.

Установлено, что в разные годы и по данным разных исследователей частота выявления бокавирусной инфекции колебалась от 3,8% до 25% [12, 29, 71, 72, 123]. По нашим данным, бокавирус определялся у 7,8%, что соотносится с большинством опубликованных исследований. По литературным данным [29], для бокавирусной инфекции характерна осенняя сезонность с пиком в ноябре. Однако мы выявляли бокавирусную инфекцию равномерно в течение всего осенне-весеннего сезона.

Небольшое количество выявленных пациентов с бокавирусной инфекцией и человеческим метапневмовирусом, можно объяснить тем, что в нашем исследовании были включены только дети первого года жизни. Тогда как по литературным данным, эти вирусы чаще определялись у детей старшего возраста. Так по данным Швеца Е.Ю. [29], в разные годы бокавирусную инфекцию чаще выявляли у детей 1-3 лет с колебаниями от 9,9% до 26,2%. А метапневмовирусная инфекция чаще встречалась у детей дошкольного возраста. По результатам



Евсеевой Е.Л [6], у детей в возрасте от 3 до 7 лет метапневмовирус в этиологической структуре ОРВИ достигал 6,2%, тогда как в других возрастных группах его доля составляла от 1,2 до 3%.

Нуклеиновые кислоты аденовируса и вируса парагриппа при поражении нижних дыхательных путей выявляют реже других вирусов: от 1,8 до 20% и от 1,8 до 18% соответственно [47, 69, 72, 82, 98, 110, 122, 125]. В нашем исследовании они были выявлены в 5,8% и 8,8% пациентов. Парагрипп выявляли равномерно в течение всего периода исследования. А для аденовируса отмечен подъем, который пришелся на март-апрель 2015 года, тогда как в остальное время он практически не выявлялся.

В нашем исследовании микст-вирусные инфекции были зарегистрированы в 15,7% случаев. Это совпадает с данными литературы, согласно которым частота их выявления варьирует 10 до 44% [67, 72, 82, 98, 130]. По нашим данным, в качестве микст-инфекции наиболее часто встречалась комбинация РСВ+риновирус (25,6%) и РСВ+бокавирус (23,1%). Это совпадает и с данными других исследователей [67, 72, 98, 124]. Однако чаще отмечают сочетание РСВ+аденовирус [82, 107].

По нашим данным, в составе микст-инфекций чаще встречался бокавирус – в 73,7% случаев, что не противоречит данным Козулиной И.С [12], по результатам исследования которой, частота ко-инфекций бокавируса варьировала от 67,6 до 78,9% в разные годы. А наиболее часто совместно с бокавирусом выявлялись нуклеиновые кислоты респираторно-синцитиального вируса, что также подтверждено в нашем исследовании.

Существуют различные взгляды относительно влияния микст-инфекций на тяжесть заболевания [49, 93]. Мы не получили статистически значимых различий по частоте микст-вирусных инфекций среди пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами заболевания. Также не было выявлено разницы в частоте регистрации пневмоний у пациентов с моно- и микст-вирусными инфекциями. Это совпадает с результатами ряда исследований [49]. Вероятно, это определяется тем, какие сочетания имели место у пациентов. В нашем исследовании наиболее часто определялись комбинации РС-вируса и риновируса,

либо бокавируса. Тогда как по данным Rodriguez et al. [88], сочетание РС-вируса и аденовируса способствует более тяжелому течению заболевания.

По данным большинства исследований, отмечается преобладание пациентов мужского пола среди детей, госпитализированных в стационар по поводу острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей [74, 88, 101, 102, 104, 106]. Мы также отметили преобладание мальчиков, которое колебалось от 53,3% при метапневмовирусной инфекции до 80% при бокавирусной инфекции.

Наши результаты подтверждают данные других авторов [47, 131] о наибольшей подверженности РС-инфекции детей раннего возраста, 70% госпитализированных - дети первых 6 месяцев жизни.

Клиническая картина включенных в исследование пациентов соответствовала классическим проявлениям [9, 10]. Наиболее часто отмечалось острое начало заболевания с появления кашля, одышки, повышения температуры, появления катаральных явлений. Хотя лихорадка и отмечалась у большинства пациентов (75,6%), длительность ее была небольшая. Тяжесть состояния в большинстве случаев была обусловлена выраженностью дыхательной недостаточности, а не явлениями интоксикации.

Наиболее частой нозологической формой был бронхолит – 51,9%. Однако, в других исследованиях доля бронхолитов варьировала от 12 до 67 % [9, 21, 96, 115]. Вероятно, это связано с включением в исследования детей более старшего возраста, а также различными подходами к определению случая «бронхолит» [21, 50]. Чаще всего, по нашим данным, бронхолит регистрировался при респираторно-синцитиальной и метапневмовирусной инфекции.

Второй по частоте нозологической формой были пневмонии. Они составляли 27,8% в структуре всех нозологических форм, большая их часть протекала с признаками бронхиальной обструкции. Как правило, изменения на рентгенограммах были представлены малоинтенсивными инфильтратами на фоне выраженного усиления легочного рисунка. С учетом того, что при бронхолитах у детей раннего возраста могут возникать ателектазы (на фоне снижения вентиляции из-за гиперсекреции слизи и отека слизистой оболочки), которые на

рентгенограммах визуализируются в виде инфильтраций, возможно, в некоторых случаях могла иметь место гипердиагностика пневмоний. Наиболее часто у пациентов с пневмониями были выявлены нуклеиновые кислоты респираторно-синцитиального вируса.

При оценке гемограммы пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей мы не выявили значительных изменений. Уровень лейкоцитов в зависимости от этиологии инфекции варьировал от  $9,6 (7,4; 12,5) \cdot 10^9/\text{л}$  до  $12,1 (9,3; 17,1) \cdot 10^9/\text{л}$  и в большинстве случаев оставался в пределах нормальных показателей для данной возрастной группы. Также не было получено статистически значимой разницы в уровне лейкоцитов при пневмониях и бронхоолитах, что может говорить в пользу вирусной этиологии пневмонии.

Многие авторы указывают на невысокую информативность определения количества лейкоцитов, как критерия диагностики бактериальной инфекции у детей первых лет жизни, госпитализированных по поводу РС-вирусной инфекции с поражением нижних дыхательных путей. Purcell K. et al. [92] показал, что у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией нижних дыхательных путей на наличии и присоединение бактериальной инфекции может указывать повышение уровня лейкоцитов только более  $30 \cdot 10^9/\text{л}$ . А по данным Trauner BW [91] ни уровень лейкоцитов, ни абсолютное количество нейтрофилов не являются прогностическим маркером бактериальной инфекции у пациентов с гиперпирексией.

Это объясняет необходимость поиска других маркеров, которые могут быть использованы для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных респираторных инфекций. Так в исследовании Ибрагимовой О.М [8] отмечено, для прогнозирования бактериальных осложнений возможно использование лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). В основе лежит изменение соотношения популяций лейкоцитов, а не их абсолютные значения. Увеличение ЛИИ происходит при утяжелении состояния, при этом увеличение количества лейкоцитов крови не всегда сопровождается увеличением ЛИИ.

В нашем исследовании у большинства пациентов ЛИИ был менее 1,5, а также не было выявлено разницы в частоте его повышения между группами пациентов с пневмонией и бронхиолитом. Однако, среди пациентов с тяжелыми формами острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей, индекс лейкоцитарной интоксикации в 2 раза чаще был более 1,5 (у 18,5% пациентов при тяжелых формах против 9% пациентов при средне тяжелых формах,  $\chi^2$  4,037,  $p$  0,045). Это позволяет использовать данный показатель в большей степени для прогнозирования тяжелых форм заболевания.

Для верификации бактериальных осложнений респираторной патологии в большинстве случаев рекомендуют количественное определение уровня СРБ. Однако пограничный уровень СРБ по данным различных исследователей варьирует от 30 до 90 мг/л [54, 90, 131].

Публикаций, посвященных определению уровня прокальцитонина при острых респираторных вирусных инфекциях, немного [76, 90]. Описывается его преимущество как маркера инвазивной бактериальной инфекции перед уровнем СРБ и количеством лейкоцитов [61, 76, 90, 131]. Пограничный уровень прокальцитонина также варьирует в разных исследованиях от 0,5 нг/мл до 1 нг/мл [90, 131].

Вероятно, необходимо использование комплекса показателей. Так Ruuskanen O. et al. [131] указывает на то, что уровень лейкоцитов более  $15 \cdot 10^9$ /л, уровень СРБ более 60 мг/л, уровень прокальцитонина более 0,5 нг/мл говорит в пользу бактериальной этиологии пневмонии. А уровень лейкоцитов менее  $10 \cdot 10^9$ /л, уровень СРБ менее 20 мг/л, уровень прокальцитонина менее 0,1 нг/мл свидетельствует в пользу вирусной этиологии.

В нашем исследовании уровень СРБ изменялся в зависимости от инфекции от 1,8 (0,5; 6,8) мг/л при РС-вирусной инфекции до 7,8 (4,4; 20,8) мг/л при метапневмовирусной инфекции. Тем не менее, он оставался в пределах нормальных значений. Уровень прокальцитонина по нашим наблюдениям также оставался в пределах нормальных значений и составлял 0,074 (0,056; 0,118) нг/мл. Мы не получили статистически значимой разницы ни в уровне СРБ, ни в уровне

прокальцитонина между группами пациентов с бронхиолитами и рентгенологически подтвержденными пневмониями.

Среди детей, с рентгенологически подтвержденными пневмониями и выявленными нуклеиновыми кислотами респираторных вирусов, одновременное определение уровня СРБ < 6 мг/л и уровня прокальцитонина < 0,5 нг/мл было зарегистрировано в 66,7 (47,8-81,4)% случаев. Это свидетельствует о преимущественно вирусной этиологии пневмонии в данной группе детей.

Таким образом, с учетом частоты выявления респираторных вирусов у детей с инфекциями нижних дыхательных путей, отсутствием изменений в гемограмме и нормальными показателями С-реактивного белка, прокальцитонина, с учетом особенностей клинической картины (преобладание признаков дыхательной недостаточности над явлениями интоксикации, диффузные хрипы в легких) можно говорить о ведущей роли респираторных вирусов (главным образом респираторно-синцитиального вируса) как этиологического фактора инфекций нижних дыхательных путей, не только бронхитов и бронхиолитов, но и внебольничных пневмоний у детей раннего возраста.

Выявление факторов риска тяжелого течения острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей необходимо для определения направления профилактических мероприятий. В нашем исследовании мы провели оценку таких факторов риска как возраст, пол, гестационный возраст, низкое физическое развитие при рождении и на момент инфицирования, наличие отягощенного преморбидного фона, пассивное курение и курение во время беременности, контакт с детьми, посещающими детские учреждения, отсутствие грудного вскармливания, отсутствие вакцинации от пневмококковой инфекции. Также оценили влияние вида вируса, наличия микст-инфекции и нозологической формы.

В результате проведения моновариативного анализа была получена статистическая значимость относительно возраста на момент инфицирования, гестационного возраста менее 32 недель, наличия отягощенного преморбидного фона (за счет бронхолегочной дисплазии или гемодинамически значимых

врожденных пороков сердца), а среди детей старше 2 месяцев значимым было отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции.

На основании многофакторного анализа статистическая значимость была получена относительно наличия отягощенного преморбидного фона и возраста на момент инфицирования менее 6 месяцев. В группе детей старше 2 месяцев, статистическую значимость показало отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и возраст до 6 месяцев, в то время как отягощенный фон был незначим. При проведении многофакторного регрессионного анализа такой фактор, как гестационный возраст терял свою значимость. Таким образом, при определении показаний для проведения профилактических мероприятий (прежде всего проведения пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции) необходимо ориентироваться в первую очередь на наличие отягощенного преморбидного фона в виде бронхолегочной дисплазии и/или гемодинамически значимого порока сердца, а не на гестационный возраст, особенно среди детей первых шести месяцев жизни.

Мы провели наблюдение за пациентами с респираторными вирусными инфекциями после выписки их из стационара в течение одного года. Нам удалось установить, что эпизоды обструкции в дальнейшем повторялись у 43,7 % детей. Это не противоречит данным литературы [21, 53, 80]. Ряд исследователей расценивают перенесенную РС-вирусную инфекцию в качестве одного из факторов риска рецидивирования бронхообструктивного синдрома и формирования в дальнейшем бронхиальной астмы [53]. Однако мы не отметили влияния РС-вирусной инфекции на частоту повторных эпизодов респираторных инфекций. В то же время, дети, перенесшие метапневмовирусную и аденовирусную инфекцию с поражением нижних дыхательных путей, статистически значимо чаще в течение года страдали обструктивными бронхитами.

Все больше исследователей описывают влияние перенесенной риновирусной инфекции в качестве триггера бронхиальной обструкции и бронхиальной астмы [70, 80]. В нашем исследовании мы отметили влияние риновирусной инфекции как фактора риска рецидивирования респираторных инфекций. По нашим данным,

после перенесенной риновирусной инфекции шанс возникновения рекуррентных респираторных инфекций увеличивается в 3,4 (1,1 – 11,42) раза.

Таким образом, результаты проведенного исследования расширили представления об особенностях течения острых респираторных вирусных инфекциях нижних дыхательных путей у детей первого года жизни. Определена этиологическая структура для нашего региона, клинические особенности, оценены изменения лабораторных показателей при респираторных вирусных инфекциях нижних дыхательных путей. Определены факторы риска тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни. Проведена оценка катамнеза после перенесенной респираторной вирусной инфекции нижних дыхательных путей, а также выявлены факторы риска рекуррентных острых респираторных вирусных инфекций и повторных госпитализаций в стационар.

## ВЫВОДЫ

1. В этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар, доля респираторных вирусов составила 68% с преобладанием респираторно-синцитиального вируса в 53,3% случаев и риновируса - в 31,8%. Максимальное количество госпитализированных с вирусными инфекциями нижних дыхательных путей отмечено в апреле и декабре, что совпадает с пиками респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

2. Клинические формы инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни не зависели от этиологии вирусов и были представлены бронхиолитами (52%), пневмониями (27,8%) и простыми бронхитами (20,2%) при которых тяжесть состояния определялась выраженностью дыхательной недостаточности. Клиническая картина моно и микст-вирусных инфекций не имела различий.

3. При проведении множественного логистического регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми факторами риска тяжелых форм респираторных инфекций нижних дыхательных путей были - возраст менее 6 месяцев и отягощенный преморбидный фон (наличие бронхолегочной дисплазии или гемодинамически значимого врожденного порока сердца). Для детей старше двух месяцев жизни дополнительный фактор риска тяжелых форм респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей - отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции.

4. У детей первого года жизни, госпитализированных в стационар с бронхиолитами и пневмониями, ассоциированными с респираторными вирусами, уровни С-реактивного белка и прокальцитонина значимо не различались и составили С-реактивный белок - 2,85 мг/л, прокальцитонин - 0,074 нг/мл, что подтверждает вирусную этиологию не только бронхиолитов, но и пневмоний.

5. Перенесенная риновирусная инфекция увеличивала шанс рекуррентных респираторных заболеваний в 3,4 раза в сравнении с другими инфекциями. У



детей, перенесших метапневмовирусную и аденовирусную инфекцию с поражением нижних дыхательных путей, в течение года чаще регистрировали обструктивные бронхиты. У детей, родившихся в сроке гестации менее 32 недель, шанс повторных госпитализаций по поводу респираторных инфекций дыхательных путей был в 20,8 раз выше.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации этиологической расшифровки респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей и мониторинга сезонных подъемов респираторно-синцитиальной вирусной инфекции целесообразно рутинное круглогодичное использование метода мультиплексной полимеразной цепной реакции, особенно в группе детей первого года жизни, госпитализированных в стационар.

2. Проведение специфической профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в Архангельской области, с учетом результатов множественного логистического регрессионного анализа, целесообразно детям первых шести месяцев жизни с наличием гемодинамически значимого порока сердца или бронхо-легочной дисплазии независимо от гестационного возраста.

3. Оптимальными сроками специфической профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции для Архангельской области является период с декабря по апрель.

4. Учитывая значимую роль вирусов в этиологии пневмоний у детей первого года жизни для определения терапевтической тактики кроме рентгенологического обследования целесообразно количественное определение С-реактивного белка и прокальцитонина, особенно при наличии вакцинации против пневмококковой инфекции.

5. Для оптимизации тактики ведения пациентов, госпитализированных с респираторными инфекциями, целесообразно использование разработанного алгоритма (приложение А).

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Расширение возрастного контингента и включение в дальнейшее исследование детей старших возрастных групп.

2. Увеличение длительности наблюдения за детьми, перенесшими острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей, после выписки из стационара (оценка катамнеза в течение 5-10 лет).

3. Включение в исследование детей с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей для сравнения этиологической структуры респираторных вирусов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АВ – аденовирус

БВ – бокавирус

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БОС – бронхообструктивный синдром

ВПС – врожденный порок сердца

ДИ – доверительный интервал

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

КВ – коронавирус

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МПВ – метапневмовирус

ОАП – открытый артериальный проток

ОАРИТ – отделение анестезиологии и реанимации

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОШ – отношение шансов

РВ - риновирус

РНК – рибонуклеиновая кислота

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

РСВИ – респираторно-синцитиальная вирусная инфекция

РФ – Российская Федерация

ПГ - парагрипп

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЧБД – часто болеющие дети

СРБ – С-реактивный белок

MCH - mean concentration hemoglobin - среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCV - mean cell volume – средний объем эритроцита

Me - медиана

PCT - прокальцитонин

Q1, Q3 – первый и третий квартили

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети: клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. - Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1986. - 181 с.
2. Бокавирус в этиологии респираторных заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста / И.С. Козулина [и др.] // Детские инфекции. – 2009. - №3. – С. 13-16.
3. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – Москва: Оригинал-макет, 2015. – 64 с.
4. Гудков А.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера / А.Б. Гудков, О.Н. Попова, Н.Б. Лукманова // Экология человека. – 2012. - №1. – С. 12-17
5. Европейское руководство ВОЗ по эпиднадзору за гриппом среди людей [электронный ресурс]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/90444/e92738R.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/90444/e92738R.pdf?ua=1) (дата обращения 16.03.2018)
6. Евсеева Е.Л. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Екатерина Леонидовна Евсеева. – Москва, 2009. – 23 с.
7. Значение гематологических показателей при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т.5, №3. – С. 43-49.
8. Ибрагимова О.М. Характеристика синдромов интоксикации и системного воспалительного ответа при острых респираторных вирусных инфекциях у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09, 14.03.10 / Олеся Мунировна Ибрагимова. – Санкт-Петербург, 2014. – 19 с.
9. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей разного возраста / В.Б. Ровный [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Том 5, №2. – С. 76-81.

10. Кожевникова Е.Н. Клинико-лабораторные особенности, диагностика и вопросы терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Елена Николаевна Кожевникова. – Москва, 2005. – 24 с.
11. Кожевникова Е.Н. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение РС-вирусной инфекции у детей / Е.Н. Кожевникова, А.В. Горелов // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 15–21.
12. Козулина И.С. Новые инфекционные агенты – метапневмовирус и бокавирус человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.02.02, 14.01.09 / Ирина Сергеевна Козулина. – Москва, 2010. – 31 с.
13. Козулина И.С. Метапневмовирус – один из лидирующих вирусов, вызывающих респираторные заболевания у детей / И.С. Козулина, Г.А. Самсыгина, Е.И. Исаева // Педиатрия. – 2011. – Т.90, № 2. – С. 108-112.
14. Кривицкая В.З. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения / В.З. Куличенко // Вопросы современной медицины. – 2013. – Т.12, №2. – С. 35-43.
15. Куличенко, Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики тяжелых форм РС-вирусной инфекции у детей / Т.В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 40-47.
16. Куличенко Т.В. Респираторная синцитиальная вирусная инфекция у детей: новые исследования / Т.В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, №6. – С. 70-76.
17. Мазанкова Л.Н. Инфекционные заболевания у детей: роль в формировании соматической патологии / Л.Н. Мазанкова, К.И. Григорьев // Детские инфекции – 2013. - №3 – с. 3-8
18. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / сост.: А.Г. Кочетов, О.В. Лянг., В.П. Масенко, И.В.Жиров, С.Н.Наконечников, С.Н.Терещенко – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
19. Нозокомиальный респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей: особенности течения, лечение и профилактика в реальной

клинической практике / Д.Ю. Овсянников [и др.] // Вестник РАМН. – 2013ю - №11. – С. 54-59.

20. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013-2014 гг. / Н.И. Львов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2014. – Том 6, №3. – С. 62-70

21. Патрушева Ю.С. Совершенствование подходов к диагностике и лечению острых вирусных бронхолитов и бронхитов у детей первых двух лет жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Юлия Сергеевна Патрушева. – Москва, 2012. – 26 с.

22. Патрушева Ю.С. Этиологическая структура и факторы риска развития острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей раннего возраста / Ю.С. Патрушева, М.Д. Бакрадзе // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т.4, №3. – С. 45-51.

23. Приказ министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/70647158/> (дата обращения 16.03.2018)

24. Региональные доклады о санитарно-эпидемиологической обстановке и защите прав потребителей в Архангельской области в 2011-2017 годах. Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения по Архангельской области [электронный ресурс]. URL: <http://www.29.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения 06.04.2018)

25. Ровный В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09, 14.02.02 / Виктор Борисович Ровный. – Санкт-Петербург, 2014. – 20 с.

26. Руженцова Т.А. Значение острых респираторных вирусных инфекций в развитии хронической патологии сердца у детей / Т.А. Руженцова, А.В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012 - №3. – С. 42-46.



27. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа / В.К. Котлуков [и др.] // Педиатрия. – 2006. - №3. – С. 14-21.
28. Спектр возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, выявленных у детей с внебольничными пневмониями в эпидемический сезон 2013-2014 гг. / О.В. Островская [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №2. – С. 45-48.
29. Швец Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Елена Юрьевна Швец. – Москва, 2009. – 24 с.
30. Федеральные клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей [электронный ресурс]. URL: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_irsrv.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_irsrv.pdf) (дата обращения 16.03.2018)
31. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией [электронный ресурс]. URL: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_orvi.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi.pdf) (дата обращения 16.03.2018)
32. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхиолитом [электронный ресурс]. URL: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_obrht.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_obrht.pdf) (дата обращения 16.03.2018)
33. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхитом [электронный ресурс]. URL: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_obr.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_obr.pdf) (дата обращения 16.03.2018)
34. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста / А.С. Левина [и др.] // Пульмонология. – 2014. - №5. – С. 62-66.
35. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent

- asthma / C.F. Green [et al.] // Archives of disease in childhood. – 2016. – 101. – P. 140-146.
36. A role for streptococcus pneumonia in virus-associated pneumonia / S.A. Madhi [et al.] // Nature medicine. – 2004. – Vol.10. – P. 811-813.
37. Association between breastfeeding and severity of acute viral respiratory tract infection / S. Vereen [et al.] // The pediatric infectious disease journal. – 2014. – 33(9). – P. 986-988.
38. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data [электронный ресурс] / D.M. Weinberger [et al.] // PLOS ONE. – 2015. - Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001776> (дата обращения 15.03.2018)
39. Association of C-reactive protein with bacterial and respiratory syncytial virus-associated pneumonia among children aged <5 years in the PERCH study / M.M. Higdon [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2017. – Vol. 64(S3). – P. S378-S386.
40. Association of respiratory viruses with outcomes of severe childhood pneumonia in Botswana [электронный ресурс] / M.S. Kelly [et al.] // PLOS ONE. – 2015. - Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0126593> (дата обращения 20.02.2018)
41. Association of white blood cell count and C-reactive protein with outcomes in children hospitalized with community-acquired pneumonia / D.J. Williams [et al.] // The pediatric infectious disease journal. – 2015. – 34(7). – P. 792-798.
42. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life / N. Sigurs [et al.] // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P. 1045-1052.
43. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections / P Bloomfield [et al.] // Archives of disease in childhood. – 2004. – Vol. 89. – P. 363-367.
44. Bacteremia in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection [электронный ресурс] / M. Cebeuy-Lopez [et al.] // PLOS ONE. – 2016. - Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0146599> (дата обращения 16.03.2018)

45. Burden of human metapneumovirus infection in young children / K.M. Edwards [et al.] // *The new England journal of medicine*. – 2013. – Vol. 368. – P. 633-643.
46. Burden of respiratory syncytial virus infections in China: systematic review and meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // *Journal of global health*. – 2015. – Vol.5, №2. – P. 201-207.
47. Characterization of acute respiratory infections among 340 infants in Wuxi, Jiangsu Province / X. Ge [et al.] // *Annals of translational medicine*. – 2015. – Vol.3 (18). – P. 264-269.
48. Characterization of acute respiratory infections at a United Kingdom pediatric teaching hospital: observational study assessing the impact of influenza A (2009 pdmH1N1) on predominant viral pathogens [электронный ресурс] / Emily A Lees [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2014. – 14. – Режим доступа: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-343> (дата обращения 16.03.2018)
49. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis [электронный ресурс] / S.A. Asner [et al.] // *PLOS ONE*. – 2014. – Vol. 9 (6). – Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099392> (дата обращения 01.04.2018)
50. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis / S.L. Ralston [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134. – P. e1474-e1502.
51. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children / J. Seema [et al.] // *The new England journal of medicine*. – 2015. – Vol. 372. – P. 835-845.
52. Detection of respiratory syncytial virus and rhinovirus in healthy infants / K. Hasegawa [et al.] // *BMC research notes*. – 2015. – Vol.8. – P. 718-723.
53. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis / L.B. Bacharier [et al.] // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2012. – Vol. 130, №1. – P. 92-100.
54. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children / R. Virkki [et al.] // *Thorax*. – 2002. – Vol.57. – P. 438-441.

55. Epidemiological and clinical profiles of respiratory syncytial virus infection in hospitalized neonates in Suzhou, China / L. Lu [et al.] // *BMC Infectious diseases*. – 2015. – 15. – P. 431-438.
56. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 LRI Collaborators // *Lancet Infectious Diseases*. - 2017. - №11. – P. 1133-1161.
57. Etiology and factors associated with pneumonia in children under 5 years of age in Mali: a prospective case-control study [электронный ресурс] / T. Benet [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol 10 (12). – Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0145447> (дата обращения 11.10.2017)
58. Evaluation of yield of currently available diagnostics by sample type to optimize detection of respiratory pathogens in patients with a community-acquired pneumonia / E.G.W. Huiskens [et al.] // *Influenza and other respiratory viruses*. – 2013. – Vol. 8(2). – P. 243-249.
59. Figueiredo L.T.M. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects / L.N.M. Figueredo // *Brazilian journal of pulmonology*. – 2009. – Vol.35 (9). – P. 899-906.
60. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia / T. Franquet // *Radiology*. – 2011. – Vol. 260, № 1. – P. 18-39.
61. Gilbert D.N. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology / D.N. Gilbert // *Journal of clinical microbiology*. – 2010. – Vol. 48(7). - P. 2325–2329.
62. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis / H. Nair [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – P. 1380-1390.
63. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis / H. Nair [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1545-1555.

64. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for interventions / K. Mulholland [et al.] // *Pediatric pulmonology*. – 2003. – Vol. 36. – P. 469-74
65. 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 [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 946-958.
66. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series / N.M. Scheltema [et al.] // *Lancet global health*. – 2017. – 5. – P. e984-e991.
67. High rate of viral identification and coinfections in infants with acute bronchiolitis / M.S. Nascimento [et al.] // *Clinics*. – 2010. – Vol.65 (11). – P. 1133-1137.
68. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus detection in young children with acute bronchiolitis / J. Teeratakulpisarn [et al.] // *Asian pacific journal of allergy and immunology*. – 2007. – Vol. 25. – P. 139-145.
69. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study [электронный ресурс] / M.L. Garcia-Garsia [et al.] // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12 (3). Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0173504> (дата обращения 14.12.2017)
70. Human rhinoviruses / S.E. Jacobs [et al.] // *Clinical microbiology reviews*. – 2013. – Vol.26, №1. – P.135-162.
71. Illness severity, viral shedding, and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus / P.F. Wright [et al.] // *The journal of infectious diseases*. – 2002. – Vol.185. – P. 1011-1018.
72. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses / S. Esposito [et al.] // *Influenza and other respiratory viruses*. – 2013/ - Vol.7(1). – P. 18-26
73. Incidence and etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized children younger than 5 years in rural Thailand / R. Hasan [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2014. - 33(2). – P. 45–52.

74. Incidence and risk factors of hospitalization for bronchiolitis in preterm children: a retrospective longitudinal study in Italy / P.Pezzotti [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2009. – Vol. 9. – P. 56-66.
75. Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: a meta-analysis / M. Wang [et al.] // *Respirology*. – 2015. – Vol. 20. – P. 405-412.
76. Infection biomarkers in primary care patients with acute respiratory tract infections – comparison of procalcitonin and C-reactive protein / M. Meili [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol.16. – P. 43-52.
77. Lee K.H. The role of respiratory viruses in the etiology of bacterial pneumonia. An ecological perspective / K.H. Lee, A. Gordon, B. Foxman // *Evolution, medicine, and public health*. – 2016. - P. 95–109.
78. Lynch J.P. 3<sup>rd</sup>. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention / J.P. Lynch 3<sup>rd</sup>, A.E. Kajon // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – 2016. – Vol. 37(4). – P. 586-602
79. Mahony James B. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods / James B. Mahony // *Clinical Microbiology Reviews*. - 2008 - № 21(4) – p.716–747
80. Mansbach J.M. Respiratory viruses in bronchiolitis and their link to recurrent wheezing and asthma / J.M. Mansbach, C.A. Camargo Jr // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2009. – Vol.29 (4). – P. 741-755.
81. Multicenter study of viral etiology and relapse in hospitalized children with bronchiolitis / K. Hasegawa [et al.] // *The pediatric infectious disease journal*. – 2014. – Vol.33, №8. – P. 809-813.
82. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis / H.E. Stempel [et al.] // *Acta paediatr*. – 2009. – 98(1). – P. 123-126.
83. Nicholson J. F. Reference ranges for laboratory test and procedures / J.F. Nicholson, M.A. Pesce // In: *Nelson Text Book of Paediatrics*, 17th edition. Saunder's Elsevier Publishers, 2004. - p. 2399.

84. Øymar K. Acute bronchiolitis in infants, a review / K. Øymar, H.O. Skjerven, I.B. Mikalsen // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. - 2014. - 22. – P. 23-33.
85. Parainfluenza virus infection / A.R. Branche [et al.] // *Seminars in respiratory and critical care medicine*. – 2016. – Vol. 37(4). – P. 538-554
86. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis [электронный ресурс] / L.L. Jones [et al.] // *Respiratory research*. – 2011. – 12. – Режим доступа: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-12-5> (дата обращения 14.12.2017).
87. Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis / Pavia AT.// *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – Vol.52(4) - P. 284–289
88. Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region / D.A. Rodriguez [et al.] // *Pediatric pulmonology*. – 2014. – 49(3). – P. 269-276.
89. Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants / M. Lanari [et al.] // *Respiratory Research*. - 2015. - Vol.16. – P. 152-161.
90. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia / F. Moulin [et al.] // *Archives of disease in childhood*. – 2001. – Vol. 84. – P. 332-336.
91. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106°F or higher) / B.W. Trautner [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118(1). – P. 34-40.
92. Purcell K. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection / K. Purcell, J. Fergie // *The pediatric infectious disease journal*. – 2007. – Vol.26(4). – P. 311-315
93. Relative frequency, possible risk factors, viral codetection rates, and seasonality of respiratory syncytial virus among children with lower respiratory tract infection in Northeastern Brazil [электронный ресурс]/ R.Q. Gurgel [et al.] // *Medicine*. – 2016. –

Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839792/> (дата обращения 14.12.2017).

94. Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. / M.M. van der Zalm [et al.] // *Pediatric infectious disease journal* . – 2009. – 28(6) – P.472-476.
95. Respiratory syncytial virus – associated hospitalizations among children less than 24 months of age / C.B. Hall [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol.132. – P e341-e348.
96. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia / J.G. Pineros [et al.] // *Jornal de pediatria*. – 2013. – № 83 (6). – P. 544-548.
97. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case–control study / S. Rhedin [et al.] // *Thorax*. – 2015. – Vol.70. – P. 847-853.
98. Respiratory viruses from hospitalized children with severe pneumonia in the Philippines / A. Suzuki [et al.] // *BMC Infectious diseases*. – 2012. – 12. – P. 267-278.
99. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing / R.F. Lemanske // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2005. – Vol. 116. – P. 571-577.
100. Risk factors for bronchiolitis associated deaths among infants in the United States / R.C. Holman [et al.] // *The pediatric infectious disease journal*. – 2003. – Vol.22(6). – P. 483-490.
101. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort / M. Lanari [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol.41. – P. 40-50.
102. Risk factors for a poor outcome among children admitted with clinically severe pneumonia to a university hospital in Rabat, Morocco / I. Jroundi [et al.] // *International journal of infectious diseases*. – 2014. – Vol. 28. – P. 164-170.
103. Risk factors for prolonged length of stay or complications during pediatric respiratory hospitalizations / S.V.Kaiser [et al.] // *Hospital pediatrics*. – 2015. – Vol.5, №9. – P. 461-473.



104. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: systematic review and meta-analysis / T. Shi [et al.] // *Journal of global health*. – 2015. – Vol.5, №2. – P. 235-247.
105. Risk factors for requiring intensive care among children admitted to ward with bronchiolitis / K. Hasegawa [et al.] // *Academic Pediatrics*. – 2015. – Vol. 15(1). – P. 77-81.
106. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children – a systematic review and meta-analysis / S. Jackson [et al.] // *Croatian medical journal*. – 2013. – Vol. 54. – P. 110-121.
107. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis / C.G. García [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126(6). – P. e1453–e1460.
108. Risk factors of prolonged hospital stay in children with viral severe acute respiratory infections / A.A. El Kholly [et al.] // *Journal of infection in developing countries*. – 2014. – Vol.8 (10). – P. 1285-1293
109. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infection / D.A. Levine [et al.] // *Pediatrics*. – 2004. – Vol.113. – P.1728-1734.
110. Severe acute respiratory infection in children in a densely populated urban slum in Kenya, 2007-2011 / R.F. Breiman [et al.] // *BMC Infectious diseases*. – 2015. – 15. – P. 95-106.
111. Smyth R.L. Bronchiolitis / R.L. Smith, P.J.M. Openshaw // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 312-322.
112. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children / Joseph R DiFranza [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2012. – 12. – P. 81-97.
113. Systematic review and meta-analysis of respiratory viral coinfections in children / F.J. Lim [ et al.] // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21. – P. 648-655.
114. The burden of respiratory syncytial virus bronchiolitis on a pediatric inpatient service / A.I. Eidelman [et al.] // *The Israel medical association journal*. – 2009. - Vol. 11. – P. 533-536.

115. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children / C.B. Hall [et al.] // *The new England journal of medicine*. - 2009. – Vol.360. – P.588-98.
116. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis / M. Chan [et al.] // *Journal of global health*. - 2017. - Vol. 7 No. 2.- P. 020413-020423.
117. The role of multiplex PCR in respiratory tract infections in children / J.C. Krause [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2014. – Vol. 111. – P. 639-645.
118. The use of a multiplex real-time PCR assay for diagnosing acute respiratory viral infections in children attending an emergency unit / C. Mengelle [et al.] // *Journal of clinical virology*. – 2014.- 61(3). – P. 411-417
119. Tregoning J.S. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology / J.S. Tregoning, J. Schwarze // *Clinical microbiology reviews*. – 2010. – Vol. 23, №1. – P. 74-98.
120. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000–2009 / K. Hasegawa [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol.132 (1). – P. 28-36.
121. Viral aetiology of bronchiolitis in hospitalised children in Qatar / I. Janahi [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2017. – Vol.17. – P.139-150.
122. Viral and bacterial etiology of severe acute respiratory illness among children < 5 years of age without influenza in Niger / A. Lagare [et al.] // *BMC infectious diseases*. - 2015. – Vol.15. – P. 515 – 522.
123. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood / J.C. Brealey [et al.] // *FEMS microbiology letters* . – 2015. - Vol. 362, №10. – P. 1-11.
124. Viral co-infections in pediatric patients hospitalized with lower tract acute respiratory infections [электронный ресурс] / M. Cebe-Lopez [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol.10(9). – Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136526> (дата обращения 14.10.2017).
125. Viral etiology and clinical profiles of children with severe acute respiratory infections in China [электронный ресурс] / C. Zhang [et al.] // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol.8(8). – Режим доступа:

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0072606> (дата обращения 14.10.2017).

126. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Northern Taiwan / C.C. Sung [et al.] // *Journal of microbiology, immunology and infection.* – 2011. - 44(3) – P.184-190
127. Viral etiology of bronchiolitis among pediatric inpatients in northern Taiwan with emphasis on newly identified respiratory viruses / Y.W. Chen [et al.] // *Journal of microbiology, immunology and infection.* – 2014. – Vol.47. – P. 116-121.
128. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age – a systematic review and meta-analysis / I. Luksic [et al.] // *Croatian medical journal.* – 2013. – Vol. 54. – P. 122-134.
129. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup, and upper respiratory illness during four consecutive years / E.K. Miller [et al.] // *The pediatric infectious disease journal.* – 2013. – Vol.32, №9. – P. 950-955.
130. Viral etiologies of lower respiratory tract infections among Egyptian children under five years of age / C.F. Shafik [et al.] // *BMC infectious diseases.* - 2012. – Vol.12. – P. 350-358.
131. Viral pneumonia / O. Ruuskanen [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol.377. – P. 1264-1275.
132. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. / R.J. Singleton [et al.] // *Journal of medical virology.* – 2010. - 82(7). – P 1282-1290

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Алгоритм ведения детей, госпитализированных в стационар с респираторной инфекцией

