

На правах рукописи

Богданова Александра Васильевна

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

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Самодова Ольга Викторовна

Официальные оппоненты:

Плоскирева Антонина Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Чеботарева Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте: www.cgie.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
член–корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. Ежегодно в мире регистрируется около 101,8 миллионов случаев острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей до 5 лет, а смертность составляет 104,8 детей на 100 000 населения, достигая в ряде стран 546,8 детей на 100 000 населения [GBD 2015 LRI Collaborators, 2017].

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 [Pavia AT., 2011]. Однако в настоящее время существующими в РФ нормативными документами не регламентировано обследование пациентов на респираторные вирусы, кроме вируса гриппа, которое проводится преимущественно в период эпидемического подъема заболеваемости [Приказ МЗ РФ 7.11.12 № 657н; Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхитом, бронхиолитом, острыми респираторными вирусными инфекциями]. А большая часть исследований, посвященных другим респираторным вирусам, выполнена в крупных центрах – в Москве, Санкт-Петербурге [Евсеева Е.Л., 2009; Кожевникова Е.Н., 2005; Козулина И.С., 2010; Патрушева Ю.С., 2012; Ровный В.Б., 2014; Швец Е.Ю., 2009; Левина А.С. и др., 2014]. При этом с учетом разнообразия климатических условий Российской Федерации, полученные данные не могут быть полностью экстраполированы на другие регионы.

Для Архангельской области проблема инфекций нижних дыхательных путей, представленных бронхиолитами и пневмониями, является особо актуальной. Ежегодно показатель заболеваемости детей региона внебольничными пневмониями превышает общероссийский показатель более чем в 2 раза. В 2017 году он составил 1655,4 на 100 тысяч населения, против общероссийского - 702,7 на 100 тысяч населения.

С учетом проведения вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (в группах риска) многие исследователи [J. Seema et al., 2015; Figueiredo L.T.M., 2009; Esposito S. et al., 2013; Ruuskanen O. et al., 2011] 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 [Островская О.В., 2015; Левина А.С. и др., 2014]. 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, важной является оценка значимости дополнительных лабораторных маркеров для дифференциальной диагностики и 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 [Кожевникова Е.Н., 2005; Патрушева Ю.С., 2012; Bacharier L.V. et al., 2012; Jacobs S.E. et al., 2013; Mansbach J.M., 2009]. В связи с этим, практическую и научную значимость имеет комплексная оценка предикторов риска рекуррентных инфекций в отдаленном периоде, после перенесенных в раннем возрасте респираторных инфекций.

Таким образом, 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 данном направлении.

Степень разработанности темы исследования. Изучению респираторных вирусных инфекций у детей в нашей стране посвящены исследования А.В. Горелова, В.К. Таточенко, И.В. Бабаченко, Е.Н. Кожевниковой, И.С. Козулиной, Г.Н. Холодок, а в зарубежной литературе - Н. Nair, О. Ruuskanen, Т. Shi, С.В. Hall, D.M. Weinberger.

Однако проведенные ранее 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. В работах не представлена комплексная оценка маркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина) относительно различной этиологии респираторных инфекций и факторов риска тяжелых респираторных вирусных инфекций, отсутствуют данные о риске рекуррентных респираторных инфекций в отдаленном периоде после различных респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей.

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

Задачи исследования:

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

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, установлена этиологическая структура вирусных инфекций нижних дыхательных путей на территории Архангельской области.

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 (бронхолегочной дисплазией, гемодинамически значимыми врожденными пороками 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 бронхолитах) у детей раннего возраста для оптимизации терапии и уменьшения необоснованного назначения антибактериальной терапии.

Определены оптимальные сроки для Архангельской области и группы риска для проведения 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 в виде материала для создания ситуационных задач по теме «Острые респираторные вирусные инфекции у детей», а также 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, бронхиолит), а 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 работы. 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.

Личный вклад автора. Данное исследование лично и в полном объеме проведено автором. Проведен обзор специальной литературы по теме респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей, разработан дизайн исследования. Автор осуществляла курацию пациентов, анализировала результаты лабораторных исследований, самостоятельно выполняла сбор и статистический анализ данных, готовила материалы к публикации, выступлениям на конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, специальности, конкретно пунктам 2, 3 паспорта специальности инфекционные болезни.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложения, списка литературы, включающего 34 отечественных и 98 зарубежных литературных источников. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 11 рисунками. В приложении представлен алгоритм ведения детей, госпитализированных в стационар с респираторной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты когортного исследования, проведенного в период с марта 2015 по октябрь 2016 года на базе инфекционных отделений ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» (главный врач Низовцев О.Ю.).

В исследование было включено 356 пациентов.

Критерии включения: возраст до 11 месяцев 29 дней; клинические признаки 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.

Клинические данные пациентов заносились в регистрационные формы (бумажные носители). Оценка тяжести состояния пациента проводилась с учетом степени выраженности дыхательной недостаточности, явлений интоксикации, респираторного и катарального синдромов в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями.

Лабораторные исследования. У всех пациентов при поступлении и перед выпиской проводился забор общего анализа крови. На основании лейкоцитарной формулы рассчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле, предложенной Кальф-Калифом и модифицированной В.К. Островским.

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». 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. 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 (РСВ), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (ПГ), человеческих коронавирусов (КВ), человеческого метапневмовируса (МПВ), человеческих риновирусов (РВ), а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е (АВ) и бокавирусов (БВ).

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 из носоглотки методом мультиплексной ПЦР	356	1	356
Общее количество проведенных исследований			1431

Изучение катамнеза проводили 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.

Статистическая обработка результатов исследования.

Качественные признаки представлены как абсолютные числа и частоты (%) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ качественных признаков проводился с использованием теста Хи-квадрат Пирсона (χ^2). 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 (Q₁; Q₃). Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна-Уитни. 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

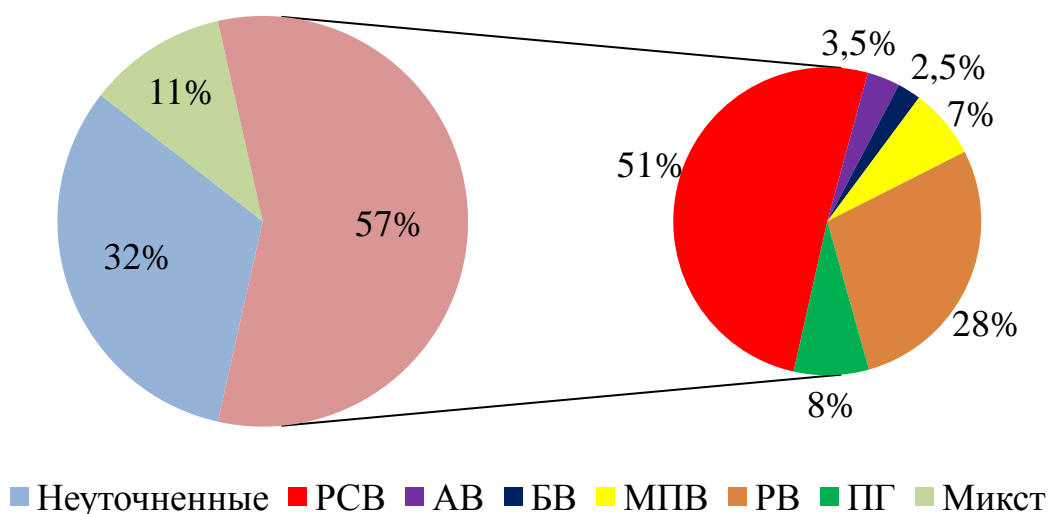
использовали множественный логистический регрессионный анализ. Результаты представлены в виде грубого и скорректированного отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У детей с респираторными инфекциями нижних дыхательных путей нуклеиновые кислоты респираторных вирусов были выявлены в 68% случаев (242/356). 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. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций представлена на рисунке 1.



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

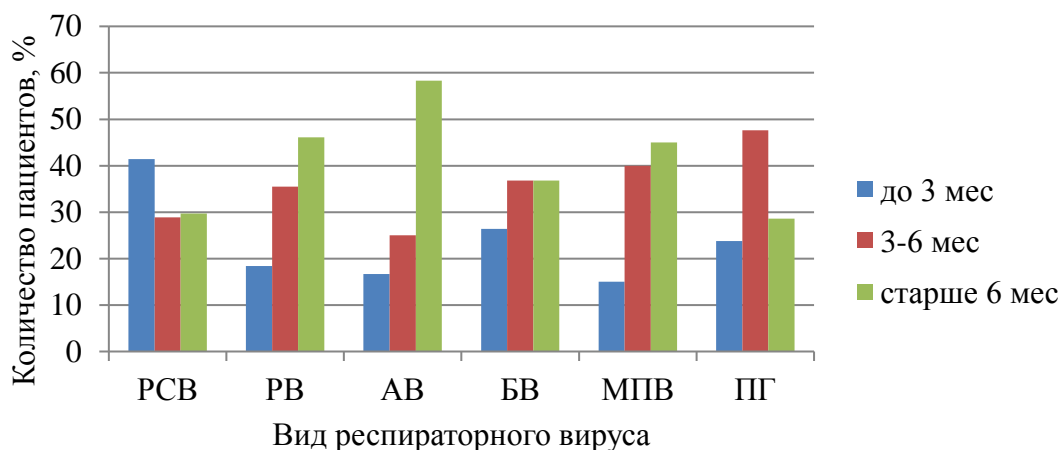
Рисунок 1. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций пациентов с поражением нижних дыхательных путей (N=356)

У 83,9% пациентов (203/242) заболевание протекало в виде моноинфекции. 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. 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 вирусами (в 73,7%, 14/19 и 50%, 7/14 соответственно). Чаще в виде микст-вирусной инфекции встречалась комбинация РС-вируса и риновируса (25,6%, 10 пациентов из 39 с микст-инфекциями, 10/39).

Помесячная динамика госпитализации пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей имела четкие сезонные зимне-весенние подъемы. Максимальные показатели поступления пациентов в стационар регистрировались в апреле и декабре 2015 г. и совпадали с подъемами РС-вирусной инфекции.

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 ($U=10729$, $p<0,001$). Возрастная структура госпитализированных пациентов в зависимости от этиологии респираторной вирусной инфекции нижних дыхательных путей представлена на рисунке 2.

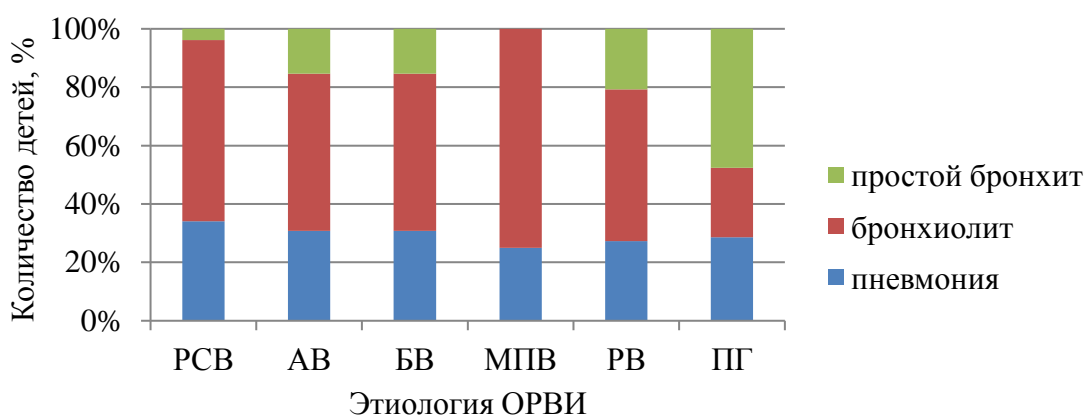


Примечание: РСВ – респираторно-синцитиальный вирус, РВ – риновирус, АВ – аденовирус, БВ – бокавирус, МПВ – метапневмовирус, ПГ - парагрипп

Рисунок 2. Возрастная структура госпитализированных пациентов в зависимости от этиологии респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей

Начало заболевания было острым 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). 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)⁰С.

В структуре нозологических форм преобладали бронхолиты – 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 были представлены мало интенсивными инфильтрациями на фоне усиленного легочного рисунка. Варианты нозологических форм в зависимости от этиологии ОРВИ представлены на рисунке 3.



PCSV - респираторно-синцитиальный вирус, AV – аденовирус, BV - бокавирус, МПВ – метапневмовирус, RV – риновирус, ПГ - парагрипп

Рисунок 3. 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. В 26,9% случаев (65/242) отмечались тяжелые формы острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей. Госпитализация в ОАРИТ потребовалась в 5% случаев (12/242), в 4 случаях проводилась искусственная вентиляция легких.

Тяжелые формы ОРВИ регистрировались у 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 был представлен в 45,8% случаев врожденными пороками сердца, в 37,5% случаев сочетанием бронхолегочной дисплазии и врожденного порока сердца и у 16,7% были тяжелые поражения центральной нервной системы.

Также 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).

Тяжесть состояния была обусловлена выраженной дыхательной недостаточностью. Среди нозологических форм в группе тяжелых респираторных инфекций преобладали бронхоолиты 64,6% (42 ребенок из 65 с тяжелыми формами ОРВИ, 41/65), у 35,4% рентгенологически была подтверждена пневмония (24/65). В частоте тяжелых форм в зависимости от нозологической формы не было выявлено статистически значимой разницы (χ^2 1,703, p 0,192).

Сравнительная характеристика детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей представлена в таблице 2.

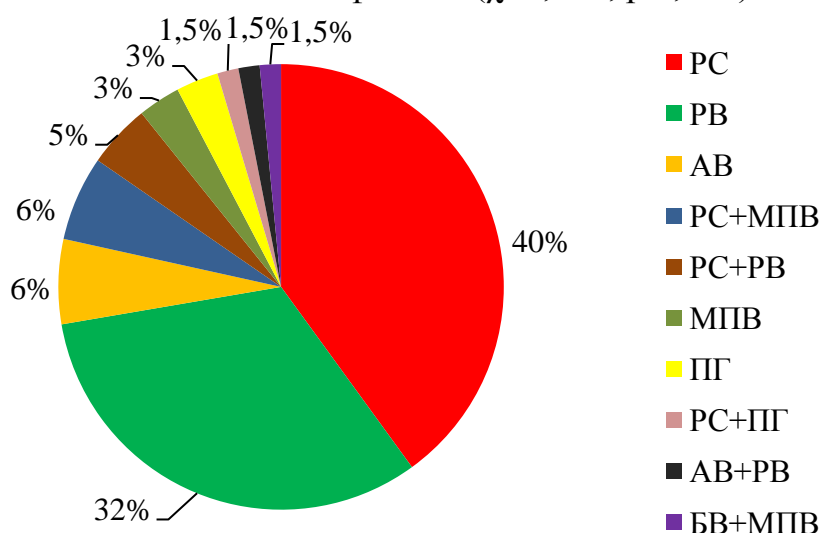
Таблица 2 - Сравнительная характеристика детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей

Признак	Среднетяжелые формы ОРВИ, N= 177	Тяжелые формы ОРВИ, N= 65	Значение p
Возраст, Me (Q ₁ ;Q ₃), мес	6 (3; 9)	3 (1; 6)	< 0,001*
Пол, % Мужской Женский	62,1 37,9	56,9 43,1	0,461**
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 старше 2 месяцев), % (95% ДИ)	46,0 (34,5-58)	17,4 (12,6-23,8)	0,001**
Сутки госпитализации от начала заболевания, Me (Q ₁ ;Q ₃), 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, Me (Q ₁ ;Q ₃), °С	38,2 (37,7; 38,9)	38,4 (38,0; 39,0)	0,213*
Длительность лихорадки, Me (Q ₁ ;Q ₃), 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; Q1 и Q3 – первый и третий квартили; ДИ – доверительный интервал; * - использовался тест Манна-Уитни; ** - использовался тест χ^2

В качестве этиологических агентов у детей с тяжелыми формами острых респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей чаще выявлялись нуклеиновые кислоты РС-вируса (40,0% 26 человек из 65 с тяжелыми формами ОРВИ, 26/65), риновируса (32,3%, 21/65). Этиологическая структура тяжелых острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей представлена на рисунке 4. Статистической значимости степени тяжести заболевания от этиологии инфекции выявлено не было (использовался критерий χ^2 , $p > 0,05$). Также тяжесть заболевания не зависела от наличия моно- или микст-инфекции (χ^2 0,362, p 0,548).



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

Рисунок 4. Этиологическая структура тяжелых острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей (N=65)

На основании моновариативного регрессионного анализа была проведена оценка влияния на тяжесть течения острых респираторных вирусных инфекций возможных факторов риска. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Факторы риска тяжелых форм респираторных вирусных инфекции с поражением нижних дыхательных путей по результатам моновариативного анализа

Факторы риска	Грубое ОШ (95% ДИ)	Значение p
Пол		
женский	Группа сравнения	-
мужской	0,85 (0,48-1,50)	0,570
Возраст		
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	-
Гестационный возраст		
< 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	-
Наличие старших детей, посещающих детские учреждения		
Да	1,18 (0,61-2,29)	0,628
Нет	Группа сравнения	-
Грудное вскармливание		
Нет	1,63 (0,92-2,87)	0,093
Да	Группа сравнения	-
Отягощенный преморбидный фон		
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
Наличие врожденного порока сердца		
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
Наличие бронхолегочной дисплазии		
Да	6,14 (1,78-21,13)	0,004
Нет	Группа сравнения	-
Курение матери во время беременности		
Да	1,88 (0,92-3,84)	0,084
Нет	Группа сравнения	-
Пассивное курение		
Да	0,60 (0,32-1,11)	0,110
Нет	Группа сравнения	-
Низкое физическое развитие на момент госпитализации		
Да	1,87 (0,92-3,83)	0,086
Нет	Группа сравнения	-
Низкое физическое развитие при рождении		
Да	1,81 (0,97-3,39)	0,063
Нет	Группа сравнения	-
Вакцинация против пневмококковой инфекции (среди детей старше 2 месяцев)		
Отсутствует	4,57 (1,78-11,68)	0,002
Есть	Группа сравнения	-
Нозологическая форма		
Пневмония	1,49 (0,82-2,73)	0,193
Бронхиолит	Группа сравнения	-

Вид респираторного вируса		
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
Сочетание нескольких респираторных вирусов		
Моно-инфекция	Группа сравнения	-
Микст-инфекция	0,55 (1,26-2,66)	0,548

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Гестационный возраст менее 32 недель в большинстве случаев оказывал влияние на наличие отягощенного преморбидного фона (в виде наличия бронхолегочной дисплазии, врожденных пороков сердца) и эти факторы вероятнее всего были конфаундерами. Для устранения этого был проведен анализ статистически значимых факторов с использованием множественного логистического регрессионного анализа. Он позволил оценить влияние 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 4.

Таблица 4 - Факторы риска тяжелых форм респираторных вирусных инфекции с поражением нижних дыхательных путей по результатам многофакторного анализа

Факторы риска	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	Значение p
Возраст		
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	-
Гестационный возраст		
< 32 недель	1,24 (0,17-9,37)	0,832
>32 недель	Группа сравнения	-
Наличие отягощенного преморбидного фона		
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
Дети старше 2 месяцев		
Возраст		
Менее 6 месяцев	2,5 (1,15-5,46)	0,021
Старше 6 месяцев	Группа сравнения	-
Гестационный возраст		
< 32 недель	1,8 (0,15-22,09)	0,647

>32 недель	Группа сравнения	-
Наличие отягощенного преморбидного фона		
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
Вакцинация против пневмококковой инфекции		
Отсутствует	2,99 (1,26-7,11)	0,013
Есть	Группа сравнения	-

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Статистическую значимость мы получили по таким факторам как 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.

А среди детей старше 2 месяцев жизни статистически значимыми были возраст менее 6 месяцев на момент госпитализации и отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции. 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.

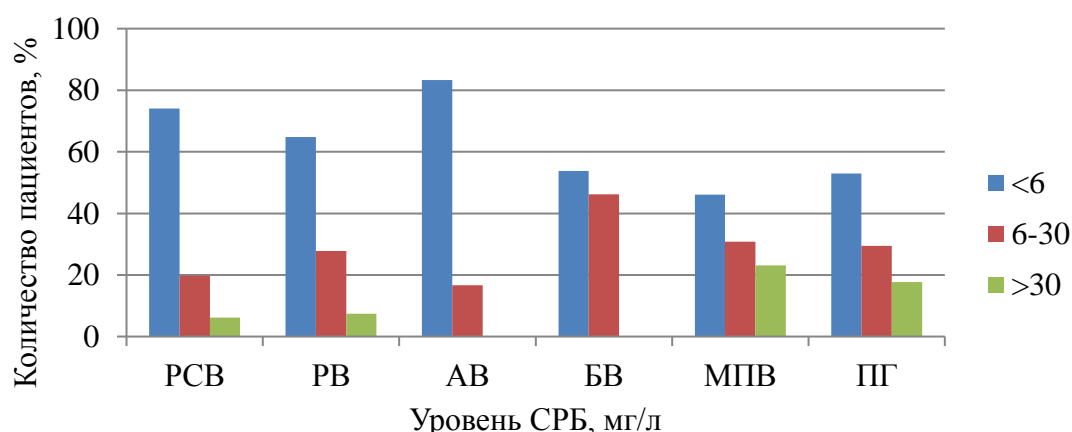
Была проведена оценка изменений показателей гемограммы у пациентов с респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей. При сравнении показателей в зависимости от степени тяжести заболевания статистически значимая разница была получена только при подсчете лейкоцитарного индекса интоксикации, повышение которого при тяжелых формах инфекции наблюдалось чаще, чем при средне тяжелых (χ^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). При сравнении показателей гемограмм пациентов с пневмониями и бронхолитами также не было выявлено статистически значимых различий в количестве лейкоцитов и нейтрофилов. Только частота повышения СОЭ и ее значения были статистически значимо выше при пневмониях (χ^2 3,895, p 0,048 и U 4756, p=0,028 соответственно). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Гематологические показатели пациентов с респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей в зависимости от нозологической формы и степени тяжести

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

Примечание: Me – медиана; Q1 и Q3 – первый и третий квартили; ДИ – доверительный интервал; * - тест Манна-Уитни; ** - тест χ^2

Уровень С-реактивного белка у пациентов с респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей 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. Степень повышения СРБ в зависимости от этиологии инфекции представлены на рисунке 4.



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

Рисунок 4. Уровни С-реактивного белка в зависимости от этиологии респираторных вирусных инфекций

В группе пациентов с пневмониями уровень СРБ составил 1,8 (0,5; 6,6) мг/л, а у пациентов с бронхолитами - 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).

При сравнении уровня С-реактивного белка в группах моно- и микст-инфекций не было выявлено статистически значимой разницы (U 1649,0, p=0,856). Также не было статистически значимой разницы ни в частоте повышения СРБ (χ^2 2,93, p 0,167), ни в его уровне (U 2862, p 0,858) в зависимости от степени тяжести инфекции.

Уровень прокальцитонина у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями нижних дыхательных путей составил 0,074 (0,056; 0,118) нг/мл. В группе пациентов с пневмониями уровень прокальцитонина составил 0,08 (0,065; 0,16) нг/мл, а у детей с бронхолитами - 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).

Не было выявлено статистически значимой разницы в уровне прокальцитонина в зависимости от степени тяжести инфекции (U 775, p 0,22), а также между группами моно- и микст-инфекций (U 362, p=0,713).

В группе 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)% и свидетельствовало о вирусной этиологии пневмоний.

Для оценки предикторов риска рекуррентных инфекций, после перенесенных в раннем возрасте респираторных инфекций, было проведено наблюдение за детьми (N=119) в течение 1 года после выписки из стационара. За год острые респираторные инфекции у наблюдаемых детей регистрировались в среднем 4 (3; 6) раза, максимально 12 эпизодов. К группе часто болеющих детей (ЧБД) на основании критериев, предложенных А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким, отнесены 32,8% детей (39/119). Чаще всего в группе ЧБД встречались дети, перенесшие риновирусную инфекцию (37% против 15,8% при остальных инфекциях, χ^2 4,726 p=0,03). Дети, перенесшие метапневмовирусную и аденовирусную инфекцию с поражением нижних дыхательных путей, статистически значимо чаще в течение года страдали обструктивными бронхитами (χ^2 4,596, p=0,041 и χ^2 6,725, p=0,014 соответственно).

При оценке вероятности рекуррентных респираторных инфекций в зависимости от этиологии перенесенной инфекции нижних дыхательных путей 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.

С помощью множественного логистического регрессионного анализа проведена оценка влияния на вероятность повторной госпитализации в стационар по поводу острой респираторной инфекции пяти факторов. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6- 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 был в 20,8 раз выше, чем у детей, родившихся после 32 недели гестации.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить этиологическую структуру вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей первого года жизни, госпитализированных в стационар, на территории Архангельской области, факторы риска тяжелого течения и риски рекуррентных респираторных заболеваний в зависимости от этиологии перенесенной инфекции. Полученные результаты являются методологической основой для обоснования рекомендаций по проведению профилактических мероприятий и выявлению пациентов с высоким риском тяжелых форм респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Богданова А.В. Внебольничные пневмонии у детей первого года жизни / А.В. Богданова, О.С. Бугаева, Н.Л. Рогушина // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2016. – № 1. – С. 87-88

2. Богданова А.В. Респираторные инфекции нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов 1 года / А.В. Богданова, О.С. Бугаева, Н.Л. Рогушина // Сборник материалов X Всероссийской (84 итоговой) студенческой научной конференции с международным участием «Студенческая наука и медицина 21 века: традиции инновации и приоритеты». – Самара, 2016 - С. 60-61

3. Вирусные инфекции респираторного тракта у пациентов первого года жизни, госпитализированных в стационар / А.В. Богданова [и др.] // Материалы VIII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2016 г. - С. 42-43

4. Выявление респираторных вирусов у детей с внебольничными пневмониями / А.В. Богданова [и др.] // Инфекционные болезни у детей:

диагностика, лечение и профилактика: Материалы Ежегодного Всероссийского Конгресса. – СПб, 2016 г – С. 48

5. **Этиологическая структура респираторных вирусных инфекций у детей первого года жизни / А.В.Богданова [и др.] // Апрельские чтения: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти проф. Пиккель М.В. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2016. - С. 37-40**

6. **Этиология респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей: современное состояние проблемы (литературный обзор) / А.В. Богданова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8, № 2. – С. 5-9.**

7. Богданова А.В. Бронхиолиты у детей / А.В. Богданова, О.С. Бугаева // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2017. – № 1(2). – С. 23-24

8. Богданова А.В. Тяжелые острые респираторные инфекции у детей 1 года жизни / А.В. Богданова, О.С. Бугаева // Сборник тезисов IV всероссийского научного медицинского форума студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы». – Казань, 2017. – С. 356-357

9. Изменение маркеров воспаления при инфекциях нижних дыхательных путей у детей первого года жизни / А.В. Богданова [и др.] // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика: Материалы Ежегодного Всероссийского Конгресса. - СПб, 2017. - С. 36-37

10. **Этиологическая структура респираторных вирусных инфекций у детей первого года жизни с внебольничными пневмониями / А.В. Богданова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. - № 45 (1). – С. 2–7**

11. **Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов первого года жизни / А.В. Богданова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 1. – С. 55-61.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ – аденовирус	ЛИИ – лейкоцитарный индекс
БВ – бокавирус	интоксикации
КВ – коронавирус	СРБ – С-реактивный белок
МПВ – метапневмовирус	РСТ - прокальцитонин
РВ - риновирус	ДИ – доверительный интервал
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус	ОШ – отношение шансов
ПГ - парагрипп	Me - медиана
	Q1, Q3 – первый и третий квартили

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Алгоритм ведения детей, госпитализированных в стационар с респираторной инфекцией

