



Бронхиолит у дітей: Діагностика і лічення з позиції доказательної медицини

***В.Г. Майданник
академик НАМН України, професор
Е.А. Емчинская***



**Кафедра педіатрії №4
Національного медичного університету
імені А.А. Богомольця**

www.pediatrics.kiev.ua

Бронхиолит у детей

Градация	Уровень доказательности		
A	I-a, I-b	Высокий уровень достоверности	Данные получены в результате выполнения нескольких рандомизированных клинических исследований и совпадают с результатами систематических обзоров.
B	II-a, II-b, III	Умеренная вероятность	Данные получены в результате нескольких независимых клинических исследований, но нерандомизированных или является экстраполяцией исследований и уровня доказательности.
C	IV	Ограниченная вероятность	Данные получены в результате неконтролируемых исследований, консенсуса специалистов, или является экстраполяцией исследований II или III уровней доказательности.
D	GPP - good practice points	Вероятны научные доказательства отсутствуют	Рандомизированные клинические исследования не проводились, рекомендации являются точкой зрения экспертов.



Бронхиолит у детей

- ❑ Наиболее частая причина госпитализации детей в возрасте до 6 мес. (*Spurling et al., 2007*)
- ❑ Возрастной порог заболеваемости составляет до 2 лет (*American Academy of Pediatrics, 2006*)
- ❑ Максимальная заболеваемость регистрируется между 2 и 8 мес. жизни

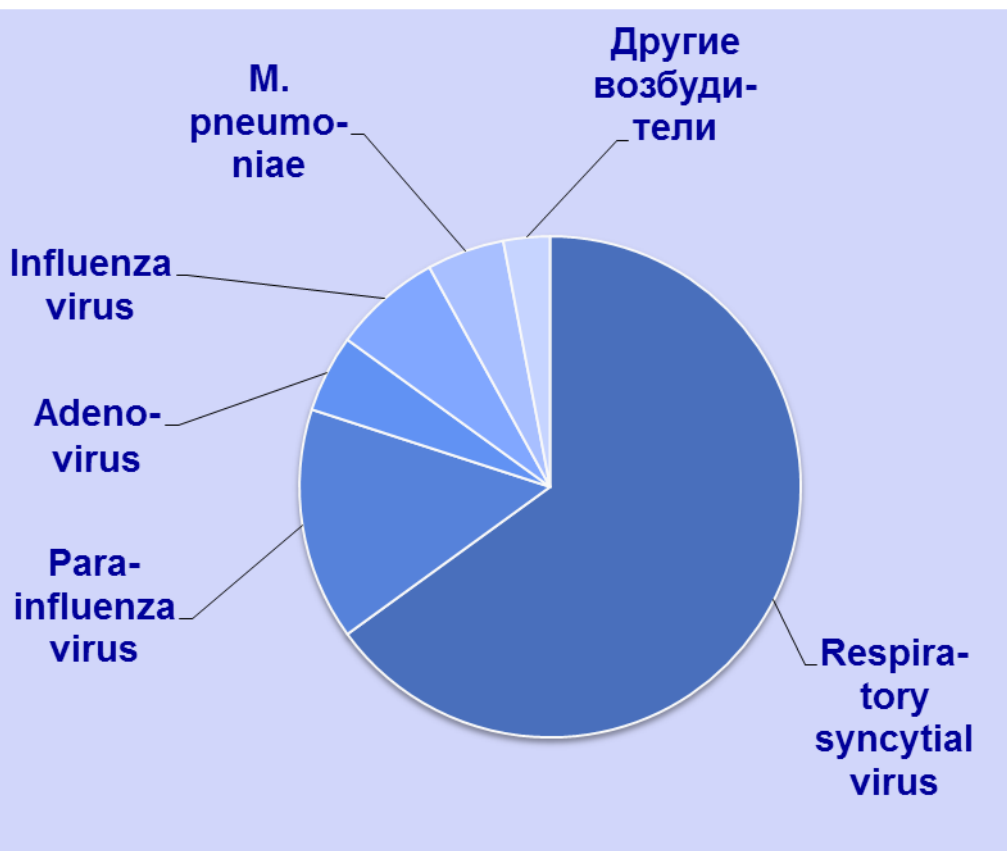


Бронхиолит у детей: Эпидемиология

- ❑ В мире ежегодно регистрируется около 34 млн. случаев острого бронхиолита, ассоциированного с РС-вирусом (*Nair et al., 2010*)
- ❑ В США ежегодно с острым бронхиолитом госпитализируются 50 - 80 тыс. детей (*Shay et al., 1980-1996*)
- ❑ Уровень летальности составляет 0,2 – 7% (у детей без факторов риска – 2-3%) (*Lucian, 2011*)
- ❑ Стоимость стационарного лечения детей с бронхиолитом в США составляет более чем 700 млн. долларов в год (*Stang et al., 2001*)



Бронхиолит у детей: Этиология



Вirusы (до 95 %):

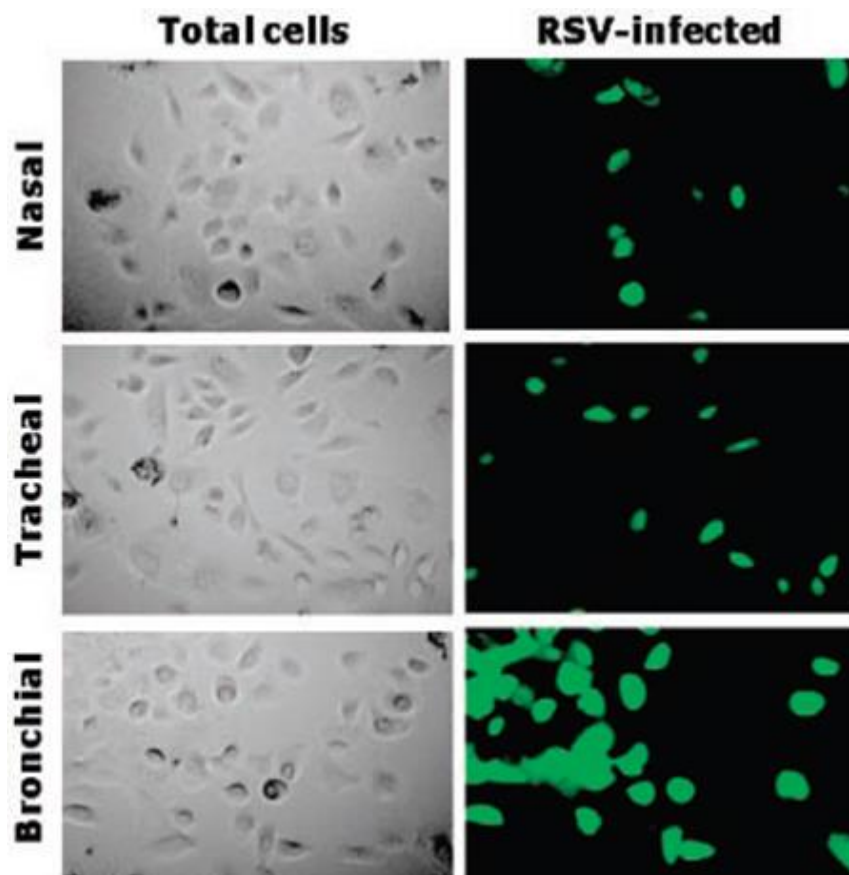
- ❑ Respiratory syncytial virus – до 75%
- ❑ Parainfluenza virus - 10-30%
- ❑ Influenza virus -10-20%
- ❑ Adenovirus - 5-10%
- ❑ Metapneumovirus – 9%

Бактерии:

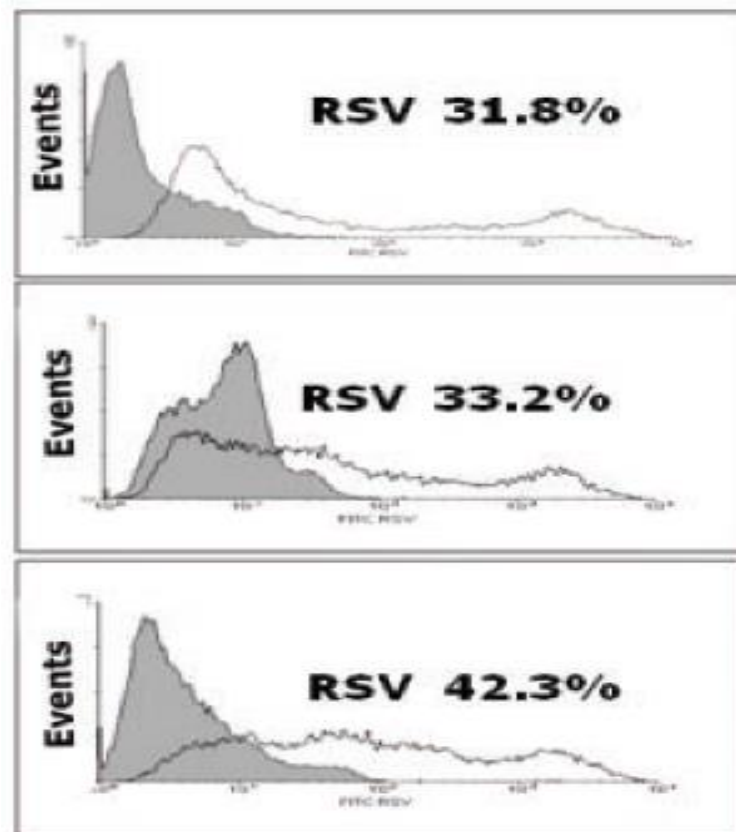
- ❑ M. Pneumoniae - 5-15%



Бронхиолит у детей: Этиология



Флуоресцентная микроскопия:
количество инфицированных RSV
клеток эпителия, зависимо от уровня
дыхательных путей



Цитометрия: количество
инфицированных RSV клеток
эпителия, зависимо от уровня
дыхательных путей ($P < 0.001$)

Бронхиолит у детей: Классификация

Клиническая классификация бронхиолитов (King T.E., 2000)

Происхождение	Этиологический фактор
<i>Постинфекционный</i>	RSV, Parainfluenza, Adenovirus, Mycoplasma pneumoniae и др.
<i>Ингаляционный</i>	Токсические пары или газы
<i>Лекарственный</i>	Пеницилламин, препараты золота, триптофан, <i>цефалоспорины</i> , интерферон и др.
<i>Идиопатический</i>	Криптогенный бронхиолит Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальной болезнью легких Криптогенная организующаяся пневмония
<i>Облитерирующий</i>	Herpes simplex virus, Human immunodeficiency virus, Rubeola, Parainfluenza, Adenovirus, Mycoplasma pneumoniae, Klebsiella, Hemophilus influenzae, Legionella pneumoniae
<i>Ассоциированный с другими болезнями</i>	Трансплантация органов, болезни соединительной ткани, гистиоцитоз, хроническая эозинофильная пневмония, васкулиты, хронический тиреоидит, первичный билиарный цирроз, болезнь Крона, радиационный пневмонит и др.



Бронхиолит у детей: Классификация

Патогистологическая классификация бронхиолитов

Вариант течения	Морфологические типы
Острый	– Псевдомембранозный (некротический) – Гранулематозный
Хронический: Констриктивный	– Респираторный – Фолликулярный – Облитерирующий – Диффузный панбронхиолит
Пролеферативный	– Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией – Криптогенная организующаяся пневмония



Бронхиолит у детей: Патогенез

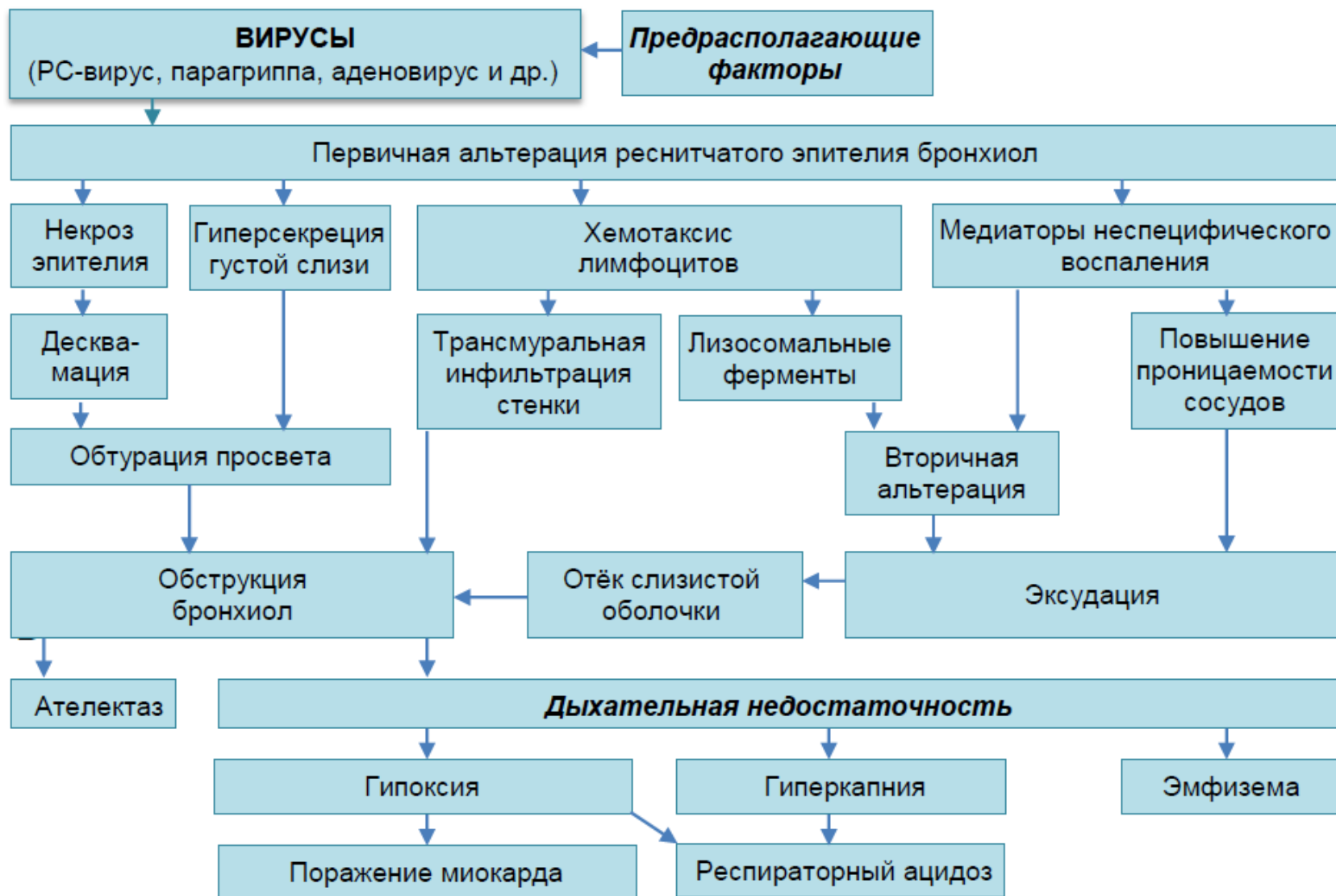
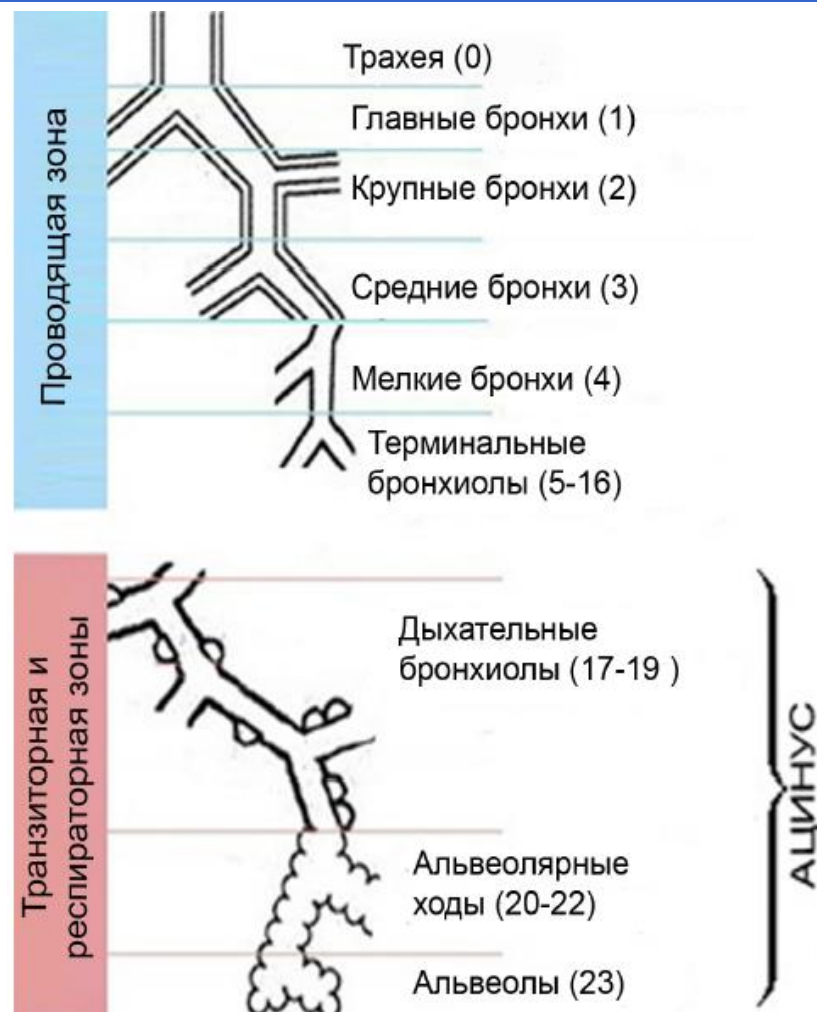


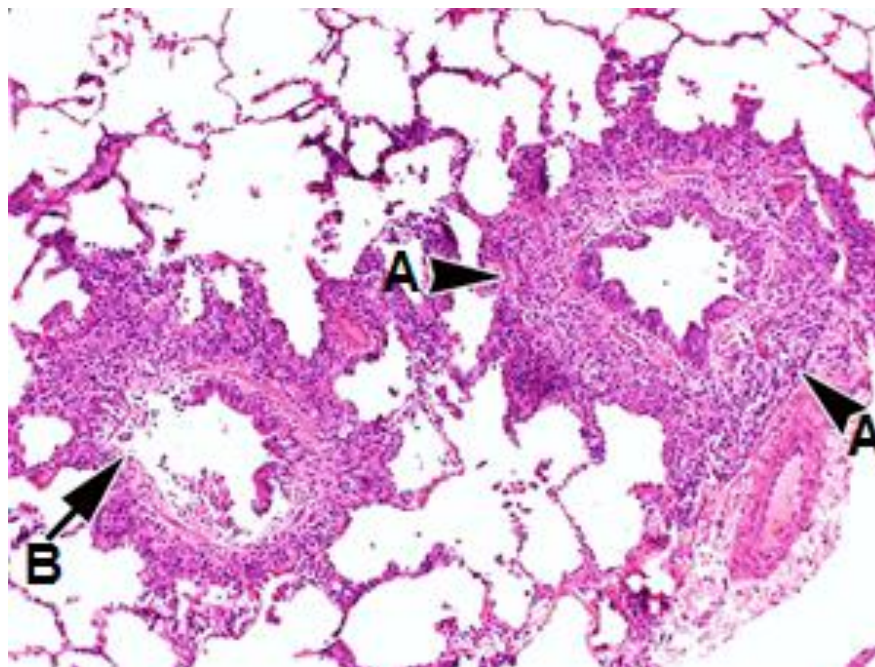
Рис.7. Схема патогенеза острого постинфекционного бронхиолита у детей

Бронхиолит у детей: Патоморфология

- ❑ Патологический процесс при бронхиолите затрагивает проводящую и респираторную зону легкого
- ❑ Отличительной чертой острого бронхиолита является обтурация просвета бронхиол «слизистыми пробками» (Aherne et al., 1970)



Бронхиолит у детей: Патоморфология



**Бронхиолит РС-вирусной этиологии:
трансмуральная клеточная
инфильтрация (А), метапластические
изменения в слизистой оболочке (В)**



Бронхиолит у детей: Диагностика

- ❑ **Диагностика бронхиолита и оценка тяжести течения заболевания проводятся на основании анамнеза и результатов физикального обследования [A]**

Рекомендовано учитывать факторы риска развития тяжелого заболевания при выборе тактики ведения ребенка с бронхиолитом [A]:

- возраст менее 12 недель
- недоношенность
- врожденные пороки сердца
- иммунодефицит

- ❑ **Не рекомендовано рутинное использование лабораторных методов исследования и рентгенографии для диагностики бронхиолита [B]**



Бронхиолит у детей: Диагностика

Клинические критерии:

- ☐ Возраст [C]
- ☐ Температура $>38^{\circ}\text{C}$ [C]

Рекомендовано исключить наличие других заболеваний у ребенка с подозрением на острый бронхиолит при лихорадке $\geq 39^{\circ}\text{C}$ [D]

- ☐ Ринит
- ☐ Сухой, хриплый кашель [D]
- ☐ Нарушение кормления [D]
- ☐ Тахипноэ [D]
- ☐ Одышка [D]
- ☐ Бочкообразная форма («вздутие») грудной клетки [D]
- ☐ Рассеянные мелкокалиберные или крепитирующие хрипы [D]
- ☐ Свистящее дыхание (wheeze) [D]
- ☐ Апноэ [D]



Бронхиолит у детей: Диагностика

Клинические критерии тяжелого течения:

- ☐ Снижение аппетита (<50% от обычного потребления жидкости за 24 часа)
- ☐ Вялость
- ☐ Эпизоды апноэ
- ☐ Частота дыхания >70/минуту
- ☐ Свистящее дыхание (wheeze)
- ☐ Дыхательная недостаточность II-III степени
- ☐ Генерализованный цианоз



Бронхиолит у детей: Диагностика.

Дополнительные методы исследования

- ❑ **Общий анализ крови малоинформативен** (в большинстве случаев воспалительные изменения отсутствуют) и не влияет на выбор тактики лечения [D]
- ❑ **Рутинное определение С-реактивного белка** как маркера воспаления при бронхиолите **не рекомендовано** [B]
- ❑ **При тяжёлом течении показано** определение кислотно-щелочного состояния, уровня креатинина, мочевины, электролитов [D]
- ❑ **Пульсоксиметрия показана** всем детям с острым бронхиолитом [C]
- ❑ **Экспресс-тестирование на RSV рекомендовано** у детей с острым бронхиолитом, которым требуется госпитализация [D]
- ❑ **Бактериологическое исследование (крови и мочи) не показано** детям с типичным течением острого бронхиолита [C]

Рекомендовано проводить бактериологическое исследование мочи детям с бронхиолитом в возрасте до 60 дней с фебрильной лихорадкой для исключения ИМП [C]



Бронхиолит у детей: Диагностика.

Рентгенография

- ❑ Рентгенологические изменения при бронхиолите – **неспецифические**
- ❑ Нередко определяются **ателектазы** (чаще в области правой верхней или средней доли) которые по данным рентгенографии очень сложно отличить от пневмонии (Schuh et al. 2007)
- ❑ Показано отсутствие корреляции между рентгенологическими изменениями и тяжестью клинических проявлений бронхиолита (Dowson et.al, 1990)



Рентгенография ОГК:
повышение воздушности легочных
полей, перибронхиальные
инфильтрация, пятнистый
ателектаз

Не рекомендовано рутинное проведение рентгенографии детям с клинически установленным диагнозом бронхиолита [C]



Бронхиолит у детей: Диагностика. Рентгенография

Показания к проведению рентгенографии ОГК у детей с острым бронхиолитом:

- ☐ Проведение дифференциальной диагностики в случае сомнительного диагноза бронхиолита
- ☐ Высокая лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$)
- ☐ Отсутствие положительной динамики на фоне проводимой терапии
- ☐ Тяжелое течение бронхиолита, требующее дополнительной оценки для выбора дальнейшей тактики ведения пациента



Бронхиолит у детей: Лечение

Рекомендации по лечению острого бронхиолита у детей

Подходы к лечению	ААП	SIGN
Ингаляции с альбутеролом (сальбутамол)	Рекомендовано: нет Тест с помощью альбутерола может быть проведен. Препарат должен приниматься только тогда, когда имеются клинические доказательства его эффективности	Рекомендовано: нет
Ингаляции с адреналином	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Ипратропия бромид	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Системные кортикостероиды	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Ингаляторные кортикостероиды	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет



Бронхиолит у детей: Лечение

Рекомендации по лечению острого бронхиолита у детей

Подходы к лечению	ААП	SIGN
Рибавирин (в ингаляциях)	Рекомендовано: не для повседневного применения Может использоваться для лечения детей, входящих в категорию с высоким риском серьезного течения болезни	Рекомендовано: нет
Антибиотики	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Кислород	Рекомендовано: да ($O_2 < 90\%$)	Рекомендовано: да ($O_2 < 92\%$)
Дыхательная физиотерапия	Рекомендовано: нет	Рекомендовано: нет
Поверхностная назальная аспирация	Рекомендовано: да	Рекомендовано: да
Добавление жидкости	Рекомендовано: да. При затрудненном кормлении	Рекомендовано: да. При затрудненном кормлении

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
Bronchiolitis in children. 2009.
American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis
and Management of Bronchiolitis. 2006.*

*Кафедра педиатрии №4 Национального
медицинского университета
имени А.А.Богomoльца
www.pediatrics.kiev.ua*



Бронхиолит у детей: Лечение. Рибавирин

- ❑ Синтетический аналог нуклеозидов
- ❑ *In vitro* эффективно подавляет репликацию RSV
- ❑ *In vivo* эффективность не доказана [А]



Рибавирин не рекомендован для лечения острого бронхиолита у детей [В]



Бронхиолит у детей: Лечение. Рибавирин

Показания к применению:

1. Дети с высоким риском осложнений, обусловленных сопутствующими заболеваниями:

- a) Бронхолегочная дисплазия, хронические заболевания легких; ВПС; недоношенные; дети с иммунодефицитом; онкологические заболевания; трансплантация внутренних органов.
- b) Тяжелое течение заболевания
- c) Требующие ИВЛ

2. Дети с повышенным риском прогрессивного утяжеления бронхиолита:

- a) Возраст менее 6 недель
- b) Множественные пороки развития
- c) Болезни центральной нервной системы
- d) Метаболические расстройства



Бронхиолит у детей: Лечение. Антибиотики

- ❑ 34-99% детей с острым бронхиолитом получают антибактериальную терапию (*Kabir et al, Vogel et al 2003*)
- ❑ Применение антибактериальных препаратов у детей с острым бронхиолитом не влияет на сроки выздоровления и продолжительность пребывания в стационаре (*Kneyber et al 2008, Mazumder et al 2009, Kabir et al 2009*)



Бронхиолит у детей: Лечение. Антибиотики

Применение азитромицина в сравнении с контролем

Variable	Azithromycin (n = 32)	Placebo (n = 39)	Significance level
Days of symptoms	4.94 (SD 3.78)	4.62 (SD 2.05)	P = 0.65
Days in hospital	5.5 (SD 2.54)	5.82 (SD 1.98)	P = 0.56
Duration of fever (days)	1.47 (SD 1.41)	1.00 (SD 1.08)	P = 0.12
Duration of bronchodilator use	2.79 (SD 2.49)	2.96 (SD 2.06)	P = 0.81
Days of extra oxygen	3.75 (SD 1.74)	3.39 (SD 1.78)	P = 0.48
Days of tube feeding	1.90 (SD 2.13)	1.83 (SD 2.36)	P = 0.90

Kneyber M, van Woensel J et al. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. 2008.

Бронхиолит у детей: Лечение. Антибиотики

Применение ампициллина и эритромицина в сравнении с контролем

Variable	Day 1				Outcome	Day 3				Outcome	Day 5				Outcome
	IV ampicillin	Oral erythromycin	Control	Chi ² test (P value)		IV ampicillin	Oral erythromycin	Control	Chi ² test (P value)		IV ampicillin	Oral erythromycin	Control	Chi ² test (P value)	
Wheeze	29/29 (100%)	32/32 (100%)	43/43 (100%)	N/A		16/29 (55%)	2/32 (6%)	26/43 (60%)	24.82 (P < 0.001)		6/29 (21%)	7/32 (22%)	2/43 (5%)	5.69 (P = 0.058)	
Shortness of breath	29/29 (100%)	32/32 (100%)	43/43 (100%)	N/A		18/29 (62%)	16/32 (50%)	27/43 (63%)	1.97 (P = 0.37)		8/29 (28%)	8/32 (25%)	15/43 (35%)	0.95 (P = 0.62)	
Oxygen saturation (< 96%)	18/29 (62%)	15/32 (47%)	23/43 (53%)	1.42 (P = 0.49)		8/29 (28%)	7/32 (22%)	5/43 (12%)	3.05 (P = 0.22)		2/29 (7%)	3/32 (9%)	2/43 (5%)	0.65 (P = 0.72)	
Feeding difficulty	12/29 (41%)	13/32 (41%)	25/43 (58%)	2.98 (P = 0.23)		3/29 (10%)	3/32 (9%)	5/43 (12%)	0.10 (P = 0.95)		0/29 (0%)	0/32 (0%)	0/43 (0%)	N/A	

Бронхиолит у детей: Лечение. Антибиотики

Применение ампициллина и эритромицина в сравнении с контролем

Variable	Intervention			Outcome
	IV ampicillin	Oral erythromycin	Control	Chi ² test (P value)
Day 2				
Oxygen sats (< 90%)	2/99 (2%)	6/99 (6%)	6/97 (6%)	2.45 (P = 0.29)
Fever	5/99 (5%)	6/99 (6%)	4/97 (4%)	0.38 (P = 0.83)
Day 7				
Wheeze	8/99 (8%)	9/99 (9%)	4/97 (4%)	2.04 (P = 0.36)
Shortness of breath	8/99 (8%)	9/99 (9%)	2/97 (2%)	4.68 (P = 0.10)
Cough	10/99 (10%)	9/99 (9%)	3/97 (3%)	4.06 (P = 0.13)

Бронхиолит у детей: Лечение. Антибиотики

Антибактериальная терапия проводится у детей, имеющих признаки бактериальной инфекции [В]

Признаки бактериальной инфекции при бронхиолите:

- ☐ Температурой тела выше 39 С
- ☐ Нарастание симптомов интоксикации (вялость, отказ от кормления)
- ☐ Нарастание одышки
- ☐ Асимметрия хрипов
- ☐ Лейкоцитоз, ускоренная СОЭ

Антибиотики могут быть использованы для лечения неосложненного бронхиолита у детей:

- ☐ Первых 6-ти месяцев жизни
- ☐ При тяжелом течении
- ☐ Отягощенным преморбидным фоном
- ☐ Активными хроническими очагами инфекции



Бронхиолит у детей: Лечение. Бронходилататоры

- ❑ Кокрановский обзор 28 исследований (1912 детей), с применением ингаляционных β -агонистов у детей с бронхиолитом, показал:
 - Отсутствие клинического эффекта
 - Сокращения сроков госпитализации
- ❑ В некоторых случаях отмечалось кратковременное (от 30 до 60 минут) улучшение самочувствия детей (уменьшение одышки и кашля) (Goh *et al.*, 1997)

β -агонисты не рекомендованы для лечения острого бронхиолита у детей [B]



Бронхиолит у детей: Лечение. Бронходилататоры

Согласно рекомендациям American Academy of Pediatrics:

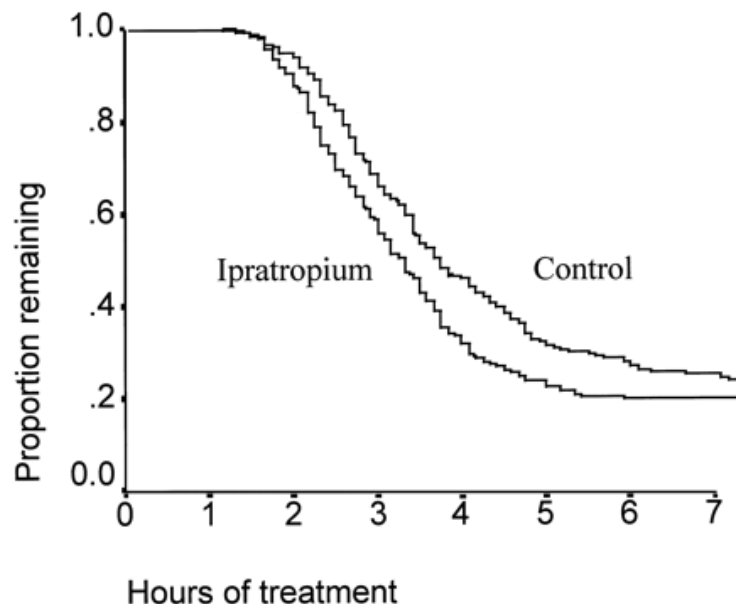
- ☐ **Сальбутамол** может быть применен для лечения бронхиолита у детей, после проведения терапевтического теста
- ☐ При отсутствии клинического эффекта после применения нескольких доз, терапия должна быть прекращена



Бронхиолит у детей: Лечение. Бронходилататоры

Антихолинергические средства:

- ❑ В 2 неконтролируемых исследованиях показано, отсутствие эффекта от применения *ипратропия бромид*
- ❑ Достоверных данных об эффективности применения *ипратропия бромид* в лечении бронхиолита нет



Zorc J J et al. Pediatrics. 1999.

Ипратропия бромид не рекомендован для лечения острого бронхиолита у детей



Бронхиолит у детей: Лечение. Адреналин

- ❑ В 14 рандомизированных исследованиях показано, что применения ингаляций адреналина у детей с бронхиолитом не дает клинического эффекта и сокращения сроков госпитализации
- ❑ В отдельных исследованиях у амбулаторных пациентов удалось продемонстрировать клинический эффект (снижение сопротивления, в основном, верхних дыхательных путей, улучшение общего состояния) (Sanchez at al.1993)

Адреналин не рекомендован для лечения острого бронхиолита у детей [A]

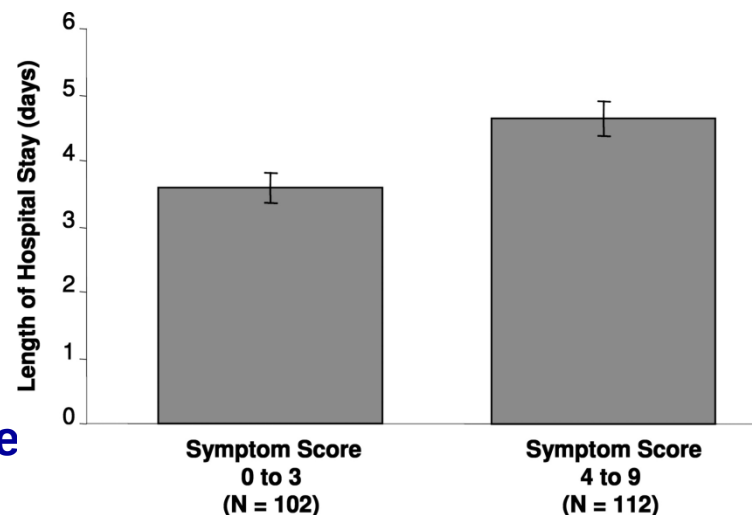
Wainwright C et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. 2003.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. January 16, 2009.
American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. 2006

Кафедра педиатрии №4 Национального
медицинского университета
имени А.А.Богомольца
www.pediatrics.kiev.ua



Бронхиолит у детей: Лечение. Муколитики

- ❑ *Nasr et al, 2000* в своем исследовании получили более быстрое улучшение рентгенологической картины (без улучшения клинического состояния) у детей, получавшие муколитики
- ❑ *Boogaard R. et al. 2006* показали отсутствие достоверной разницы клинического улучшения и продолжительность пребывания в стационаре у детей получавшие rhDNase



НЕТ рекомендаций относительно применения противокашлевых, муколитических и отхаркивающих препаратов для лечения бронхиолита

Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. 2001.

Boogaard R. et al. Recombinant Human Deoxyribonuclease in Infants With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. 2006.

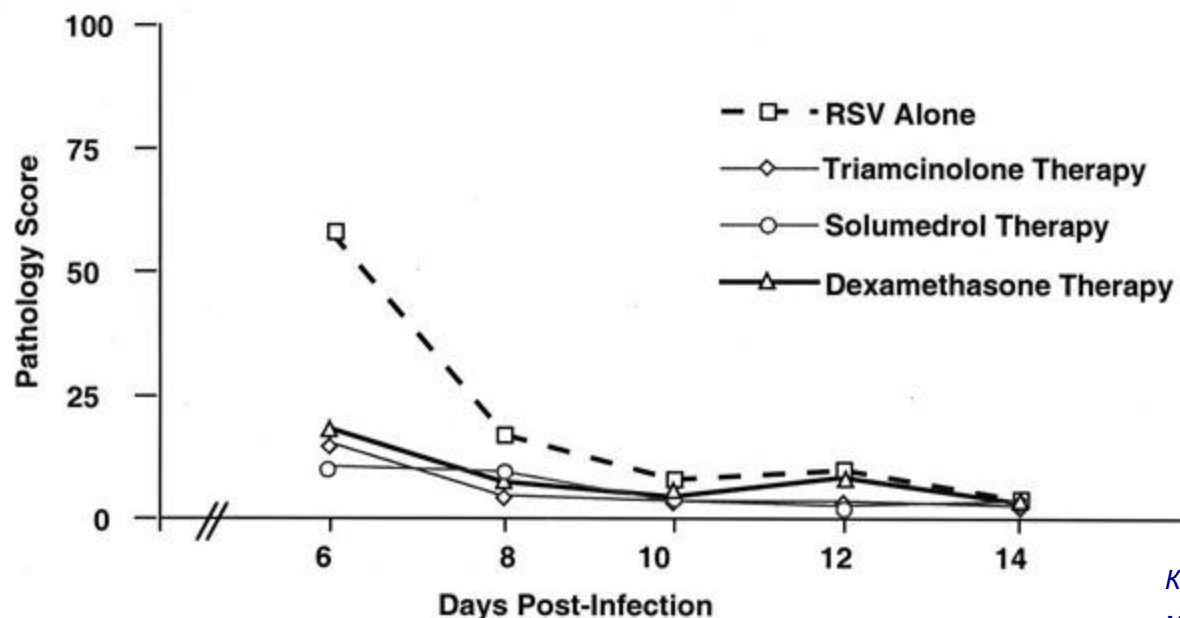
Management of bronchiolitis in infants. Paris. 2000

Кафедра педиатрии №4 Национального
медицинского университета
имени А.А.Богомольца
www.pediatrics.kiev.ua



Бронхиолит у детей: Лечение. ГКС

- ❑ ГКС обладают противовоспалительным действием, поэтому должны быть эффективны при лечении острого бронхиолита
- ❑ Экспериментально было показано существенное уменьшение патоморфологических изменений в легких при применении ГКС для лечения бронхиолита у крыс (*Martin G. Ottolini et al., 2002*)



Бронхиолит у детей: Лечение. ГКС

- ❑ Кокрановский обзор показал отсутствие статистически значимой разницы клинического улучшения при использовании ГКС у детей с бронхиолитом
- ❑ В отдельных исследованиях установлена более высокая эффективность использования ГКС в комбинации с β -агонистами (*Goebel et al. 2000*)
- ❑ Имеются данные об эффективности использования орального дексаметазона в высоких дозировках (1 мг/кг) на ранних сроках болезни у детей с тяжелым течением бронхиолита (*Schuh et al. 2002*)

Ингаляционные и/или системные ГКС не рекомендованы для лечения неосложненного острого бронхиолита у детей [A]

Patel H et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children 2004.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. January 16, 2009.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. 2006

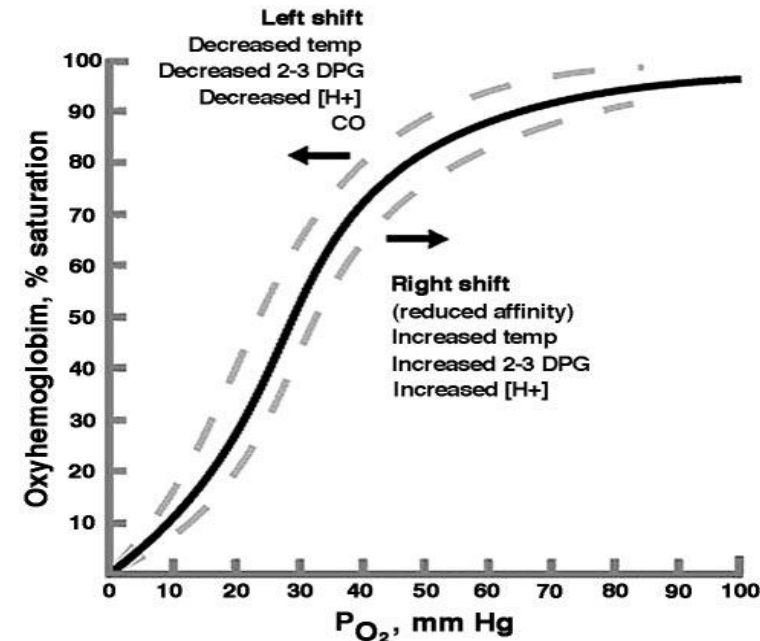
Кафедра педиатрии №4 Национального
медицинского университета
имени А.А.Богomoльца
www.pediatrics.kiev.ua



Бронхиолит у детей: Лечение. Оксигенотерапия

Оксигенотерапия должна проводиться у детей с SpO_2 ниже 92%, при тяжелом респираторном дистресс-синдроме и/или наличии цианоза [A]

- ❑ Оксигенотерапия проводится интраназально или через маску
- ❑ Целесообразно использовать СРАР-терапию (Continuous Positive Airway Pressure) при тяжёлом течении бронхиолита, выраженной гипоксии, эпизодах апноэ
- ❑ Исследования показали, что применение СРАР приводит к снижению PCO_2 капиллярной крови у детей с бронхиолитом (Unger et al 2008)



Кривая диссоциации
оксигемоглобина при разных
показателях PO_2



Бронхиолит у детей: Лечение. 3%NaCl

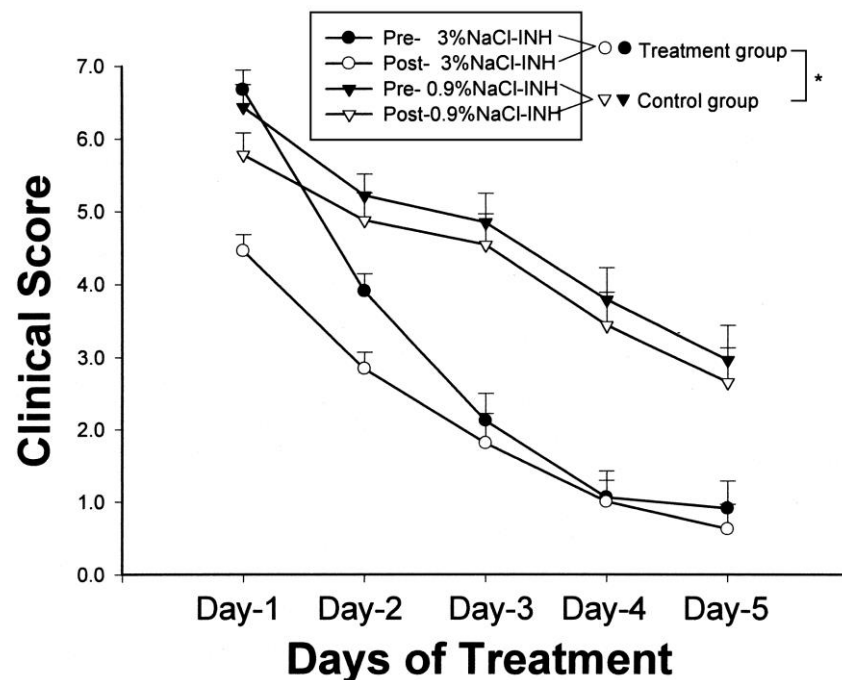
Гипертонический солевой раствор по посредством осмотического воздействия способствует:

- ☐ Снижению отека подслизистой пластинки и адвентиции бронхиол
- ☐ Уменьшению гиперсекреции слизи клетками Клара
- ☐ Снижению мукоцилиарного клиренса



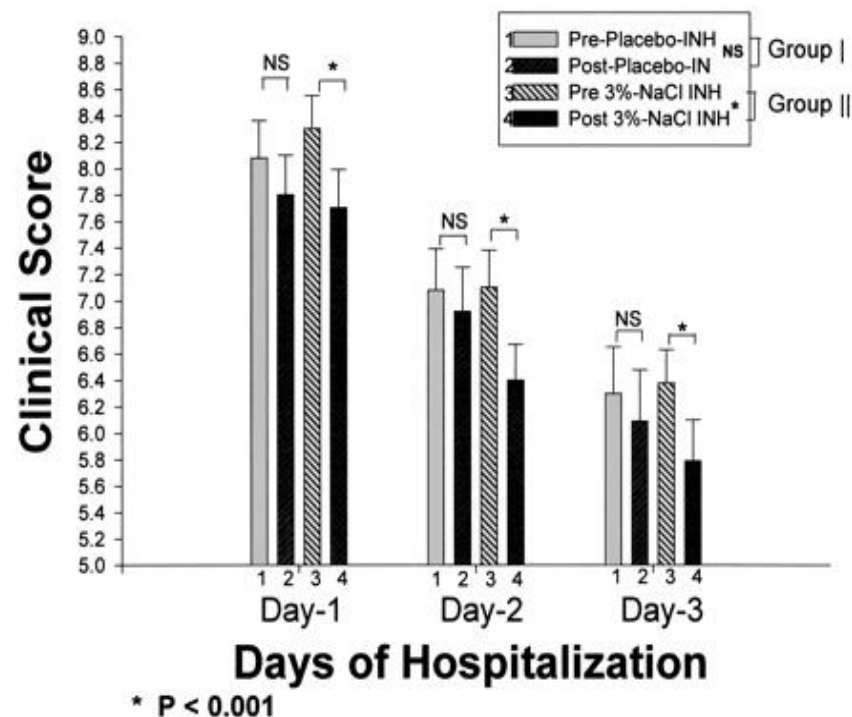
Бронхиолит у детей: Лечение. 3%NaCl

- Sarrell E M et al., 2002 в своем исследовании, получили улучшение клинических параметров у детей с бронхиолитом при применении 3%NaCl+тербуталина, по сравнению с больным, получавшими 0.9%NaCl+тербуталина ($p < 0.005$)



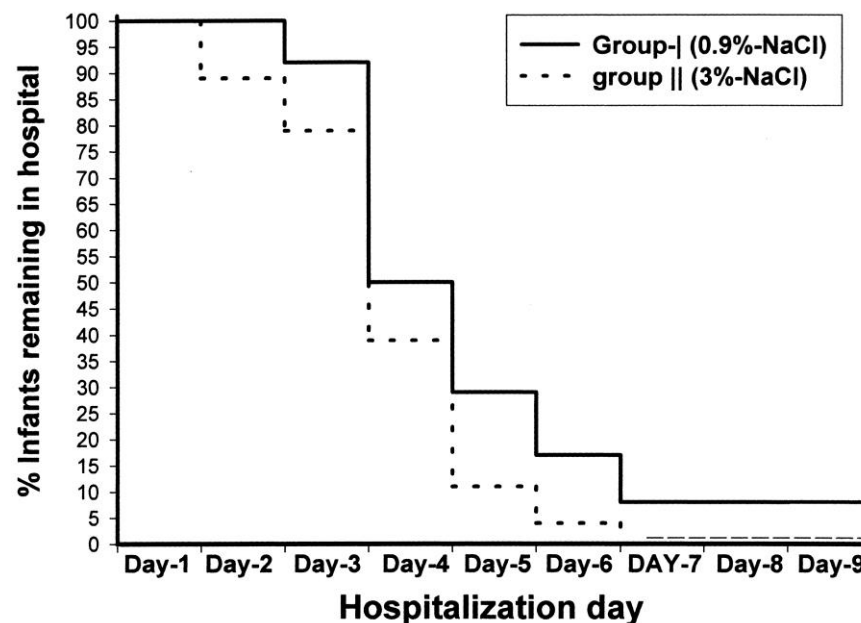
Бронхиолит у детей: Лечение. 3%NaCl

- Sarrell E M et al., 2003 показали улучшение клинического состояния у детей с острым бронхиолитом на фоне терапии 3% NaCl+эпинефрин, по сравнению с больными, получавшими 0,9% NaCl+эпинефрин ($p < 0.001$)



Бронхиолит у детей: Лечение. 3%NaCl

- ❑ Кокрановский обзор показал, что использование солевого раствора при лечении бронхиолита (581 детей), оказывает положительный клинический эффект и позволяет сократить сроки госпитализации



Процент детей, оставшихся в больнице каждый день, для каждой группы (Mandelberg A et al. 2003)

Распыление гипертонического солевого раствора рекомендовано для лечения неосложненного острого бронхиолита у детей



Бронхиолит у детей: Лечение

- ❑ Для улучшения носового дыхания показана санация носоглотки солевыми растворами и электроаспиратором [D]
- ❑ Регидратационная терапия проводится по показаниям
- ❑ Дыхательная физиотерапия не рекомендована в комплексном лечении бронхиолитов [B]



Бронхиолит у детей: Выводы

- ❑ Лечение острого бронхиолита попрежнему остается актуальной проблемой педиатрии
- ❑ Внести поправки в протокол МОЗ Украины № 18 от 13.01.2005 «Лечения острого бронхиолита у детей»



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

What Do You
Think of My
Retrospective
Analysis

It Does Help My
Sense of
Prospective...

