

## Современный взгляд на лечение острого бронхоолита в педиатрических ОРИТ: обзор литературы

А.Е. Цыганков<sup>1</sup>, Д.Ю. Овсянников<sup>2</sup>, И.И. Афуков<sup>3,4</sup>,  
О.Н. Солодовникова<sup>1</sup>, О.М. Гостева<sup>1</sup>, Д.М. Костин<sup>1</sup>,  
И.Н. Тюрин<sup>1,4</sup>, Д.Н. Проценко<sup>1\*1,4</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр  
Коммунарка» ДЗМ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Детская городская клиническая больница  
им. Н.Ф. Филатова» ДЗМ, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава  
России, Москва, Россия

### Реферат

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** В литературе накоплено достаточно данных по лечению детей с острым бронхоолитом (ОБ). Однако данная информация сформирована в основном на общей популяции пациентов с ОБ и часто неприменима к пациентам с тяжелым течением заболевания. С позиции доказательной медицины в современных согласительных документах не рекомендовано рутинное применение лекарственных препаратов, а также отсутствуют четкие рекомендации по респираторной поддержке и отдельным аспектам интенсивной терапии у детей с ОБ. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Провести анализ подходов к терапии у детей с ОБ тяжелого течения, нуждающихся в интенсивной терапии, и оценить обоснованность, эффективность и безопасность применения анализируемых групп препаратов и респираторных стратегий. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ публикаций в электронных базах PubMed и Российского индекса научного цитирования по ключевым словам «bronchiolitis», «intensive care units», «critical care», «fluid therapy», «respiratory therapy», «ventilation», «co-morbidity», «respiratory syncytial virus», «hypertonic saline», «corticosteroids», «epinephrine», «high-flow oxygen therapy», «inhalation», «infant», «бронхоолиты у детей». Дата последнего поиска — 15 января 2022 г. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В данном систематическом обзоре приведены сведения об этиологии и факторах риска тяжелого

## A modern view on the treatment of acute bronchiolitis in pediatric intensive care units: a review

A.E. Tsygankov<sup>1</sup>, D.Y. Ovsyannikov<sup>2</sup>, I.I. Afukov<sup>3,4</sup>,  
O.N. Solodovnikova<sup>1</sup>, O.M. Gosteva<sup>1</sup>, D.M. Kostin<sup>1</sup>,  
I.N. Tyurin<sup>1,4</sup>, D.N. Protsenko<sup>1\*1,4</sup>

<sup>1</sup> Kommunarka Multifunctional Clinical Centre Moscow  
Healthcare department, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Filatov Children's Hospital, Russia

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
(RNRMU), Moscow, Russia

### Abstract

**INTRODUCTION.** The literature has accumulated enough data on the treatment of children with acute bronchiolitis (OB). However, this information is formed mainly on the general population of patients with OB and is often not applicable to patients with a severe course of the disease. From the standpoint of evidence-based medicine, routine use of medications is not recommended in modern consent documents, and there are also no clear recommendations on respiratory support and certain aspects of intensive care in children with OB. **OBJECTIVES.** To analyze approaches to therapy in children with severe acute course in need of intensive care, and to assess the validity, effectiveness and safety of the use of the analyzed groups of drugs and respiratory strategies. **MATERIALS AND METHODS.** The analysis of publications in the electronic databases PubMed and the Russian Scientific Citation Index on the keywords "bronchiolitis", "intensive care units", "critical care", "fluid therapy", "respiratory therapy", "ventilation", "co-morbidity"; "respiratory syncytial virus"; "hypertonic saline" was carried out, "corticosteroids"; "epinephrine"; "high-flow oxygen therapy", "inhalation", "infant", "bronchiolitis in children". The date of the last search is January 15, 2022. **RESULTS.** This systematic review provides information on the etiology and risk factors of severe acute respiratory syndrome in children, from the standpoint of evidence-based medicine, studies on the treatment

течения ОБ у детей, с позиций доказательной медицины охарактеризованы исследования о терапии ОБ тяжелого течения, в том числе в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с помощью глюкокортикостероидов, ингаляций бронхолитиков, эпинефрина, 3 % гипертонического раствора натрия хлорида, высокопоточной оксигенации, неинвазивной вентиляции легких, искусственной вентиляции легких, антибиотиков, воздушно-гелиевой смеси. **ВЫВОДЫ.** В настоящее время появляется больше сведений о том, что младенцы с ОБ проявляют высокую степень гетерогенности, при этом основная неопределенность заключается в недопонимании процессов, какие пациенты в наибольшей степени получают пользу от того или иного метода лечения. Для восполнения дефицита исследований у детей с тяжелым течением ОБ необходимы дальнейшие исследования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бронхолит, отделение интенсивной терапии, интенсивная терапия, инфузионная терапия, респираторная терапия, ребенок

\* *Для корреспонденции:* Проценко Денис Николаевич — д-р мед. наук, доцент, главный врач ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр Коммунарка» ДЗМ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: drprotsenko@me.com

☑ *Для цитирования:* Цыганков А.Е., Овсянников Д.Ю., Афуков И.И., Солодовникова О.Н., Гостева О.М., Костин Д.М., Тюрин И.Н., Проценко Д.Н. Современный взгляд на лечение острого бронхолита в педиатрических ОРИТ: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;3:111–123. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-111-123>

📧 *Поступила:* 25.02.2022

📄 *Принята к печати:* 01.06.2022

📅 *Дата онлайн-публикации:* 29.07.2022

of severe acute respiratory syndrome are characterized, including in the intensive care unit with glucocorticosteroids, inhalations of bronchodilators, epinephrine, 3 % hypertonic sodium chloride solution, respiratory support, high-flow oxygenation, noninvasive ventilation, artificial ventilation, antibiotics, air-helium mixture. **CONCLUSIONS.** Currently, there is more information that infants with OB show a high degree of heterogeneity, while the main uncertainty lies in a misunderstanding of the processes, which patients will benefit most from a particular treatment method. Further research is needed to fill the research deficit in children with a severe course of OB.

**KEYWORDS:** bronchiolitis, intensive care units, critical care, fluid therapy, respiratory therapy, child

\* *For correspondence:* Denis N. Protsenko — M.D., Ph.D., do-cent, Chief Physician of the Kommunarka Multifunctional Clinical Centre Moscow Healthcare department, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; e-mail: drprotsenko@me.com

☑ *For citation:* Tsygankov A.E., Ovsyannikov D.Y., Afukov I.I., Solodovnikova O.N., Gosteva O.M., Kostin D.M., Tyurin I.N., Protsenko D.N. A modern view on the treatment of acute bronchiolitis in pediatric intensive care units: a review. Annals of Critical Care. 2022;3:111–123. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-111-123>

📧 *Received:* 25.02.2022

📄 *Accepted:* 01.06.2022

📅 *Published online:* 29.07.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-111-123

## Введение

Острый бронхолит (ОБ) — это острое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол, развивающееся у детей первых 2 лет жизни. Наиболее часто ОБ встречается у детей 1-го года жизни (более 80 % случаев), 7–14 % из которых требуют стационарного лечения, в мире ОБ является наиболее распространенной причиной госпитализации у детей в возрасте до 2 лет [1]. Диагноз «ОБ» применяется в отношении

первого эпизода остро развившегося бронхообструктивного синдрома, вызванного вирусной инфекцией, у детей первых 2 лет жизни. Согласно отечественным региональным данным, заболеваемость бронхолитом составляет 114–137 случаев на 1000 детей [2]. Диагноз «ОБ» клинический, диагностическими критериями ОБ у детей являются: возраст до 2 лет, субфебрильная или нормальная температура, апноэ (типично для недоношенных детей), ринит/назофарингит, сухой кашель, свистящее дыхание, снижение толерантности к энтеральному питанию, тахипноэ, одышка, «вздутые» или

бочкообразная форма грудной клетки, снижение эластичности грудной клетки при пальпации, коробочный перкуторный звук, крепитация, свистящие, влажные мелкопузырчатые диффузные хрипы [1]. Основная причина поступления детей с ОБ в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — острая дыхательная недостаточность (ОДН), ОБ является наиболее распространенной причиной ОДН у младенцев в странах с высоким уровнем дохода. До 10 % госпитализированных детей нуждается в лечении в условиях ОРИТ [3]. По данным 9-летнего исследования, в США доля больных с ОБ в ОРИТ составляет 19,3 % [4], при этом усредненный показатель смертности — 2,8 на 100 000 тыс. детей [5]. Максимальные показатели смертности могут достигать 2–9 % среди больных с ОБ, поступивших в ОРИТ [6]. За последние два десятилетия во многих странах мира, включая РФ, были опубликованы руководящие принципы по ведению больных с ОБ, но ни один из них не был специально посвящен группе пациентов с тяжелым течением заболевания [1, 7–11]. Несмотря на рекомендации, остается высокой частота использования методов лечения, не показавших своей эффективности, и влияние этих руководящих принципов на реальную клиническую практику при тяжелом течении ОБ может быть спорным. Современные исследования демонстрируют отсутствие консенсуса в подходах к респираторной поддержке и высокую распространенность случаев назначения не рекомендованных групп препаратов, в частности бронхолитиков (31–83 %), антибиотиков (19–70 %), глюкокортикостероидов (ГКС, 5–33 %), неоднозначно отношение и к другим методам лечения [6, 12, 13].

## Материалы и методы

При анализе базы данных PubMed запрос «acute bronchiolitis children» обнаружил 2132 ссылки на публикации, посвященные различным аспектам ОБ у детей. Поиск публикаций проводился в электронных базах PubMed и Российского индекса научного цитирования. Дата последнего поискового запроса — 15 января 2022 г. Для поиска использовались ключевые слова: «bronchiolitis», «intensive care units», «critical care», «fluid therapy», «respiratory therapy», «ventilation», «co-morbidity», «RSV»; «hypertonic saline», «corticosteroids», «epinephrine», «high-flow oxygen therapy», «inhalation», «infant», «бронхоолиты у детей». На первом этапе отобраны публикации, описывающие подходы к терапии острого бронхоолита у детей. На втором этапе отобраны работы, демонстрирующие эффективность или неэффективность проводимой терапии у детей с тяжелым течением заболевания. Критерием исключения явились публикации, в которых описывалась терапия ОБ только вне стационара. Таким образом, всего были проанализированы 99 публикаций.

## Этиология и факторы риска тяжелого течения ОБ у детей

Данные по этиологии ОБ во многих странах значительно разнятся, однако бесспорным лидером является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), РСВ вызывает от 60 до 80 % случаев ОБ. Второе место в этиологии ОБ занимают риновирусы — от 14 до 30 % случаев (у недоношенных детей — до 40 %), далее следуют боккавирус (14–15 %), метапневмовирус (3–12 %), реже ОБ вызывают энтеровирус (серотип D-68), аденовирус, коронавирус (не SARS-CoV-2), вирусы гриппа и *M. pneumoniae*; суммарно на данные возбудители приходится от 1 до 8 % случаев ОБ у детей [1, 2, 14]. Примерно в одной трети случаев ОБ обнаруживается более одного вируса [15]. Следует помнить, что коинфекция приводит к более длительному течению болезни, усилению тяжести симптомов и повышенному риску гипоксемии [16]. В одном из исследований показано, что *B. pertussis* встречалась у 7,1 % больных с ОБ (у 39,7 % детей в возрасте до 3 мес.), при этом пик заболеваемости приходился на май, а клиническая картина была более мягкой, чем при РСВ [17].

До настоящего времени РСВ остается наиболее частой причиной ОДН у детей грудного возраста в странах с высоким уровнем дохода [14, 15]. Ежегодно у детей в возрасте до 5 лет во всем мире до 1 млн госпитализаций и 59 600 смертей в стационаре связаны с острыми инфекциями нижних дыхательных путей, ассоциированными с РСВ [18]. Наблюдательное исследование, проведенное в одном из ОРИТ Австралии за 10 лет, включавшее 604 ребенка с ОБ (средний возраст — 4 мес.), показало, что в 94 % случаев ОБ был вызван РСВ, при этом фактором риска искусственной вентиляции легких (ИВЛ) являлось наличие тяжелого сопутствующего заболевания. Всего 32 % пациентов нуждались в ИВЛ, а 25 % ИВЛ проводилась в связи с тяжелым течением ОБ и не была связана с преморбидным фоном. Средняя продолжительность пребывания детей в ОРИТ составила 3,7 сут, а дальнейшее пребывание в стационаре — 3,6 сут. В данном исследовании сообщалось о смерти 3 пациентов в возрасте до 1 года с РСВ-инфекцией, при этом все трое имели тяжелые сопутствующие заболевания: врожденный порок сердца (ВПС), иммунодефицит, онкогематологическое заболевание [19].

Пандемия SARS-CoV-2 и связанные с ней социальные ограничения внесли существенный вклад в изменение эпидемиологии привычной сезонной заболеваемости во многих странах мира, тем самым повлияв на динамику передачи респираторных патогенов, в частности, значительно снизив заболеваемость ОБ [20]. По современным представлениям инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, по-видимому, не является причиной заболеваемости ОБ у детей [21].

Наиболее часто пациентами ОРИТ становятся дети с тяжелым течением заболевания из групп риска,

имеющие наибольшую тяжесть ОБ по различным шкалам и наиболее часто нуждающиеся в проведении респираторной поддержки. Особо можно выделить гемодинамически значимые ВПС, возраст детей менее 3 мес., низкую массу для гестационного возраста (ГВ), недоношенность (существует обратно пропорциональная зависимость между ГВ и тяжестью течения ОБ), бронхолегочную дисплазию (БЛД), анатомические дефекты, нарушающие мукоцилиарный клиренс, иммунодефициты, нервно-мышечные заболевания, муковисцидоз, синдром Дауна и другие факторы [1, 2, 22].

### Введение жидкости и контроль электролитов

Совокупность таких клинических проявлений ОБ, как тахипноэ, лихорадка и обильные слизистые выделения из носа, в сочетании со снижением толерантности к энтеральной нагрузке может привести к обезвоживанию, что является одним из самых распространенных осложнений у госпитализированных детей с ОБ [23]. По сей день остается предметом дискуссий использование энтерального или внутривенного пути введения жидкости в зависимости от тяжести состояния и клинической ситуации, типа респираторной поддержки. Существуют исследования, демонстрирующие безопасность энтерального пути как единственного пути при введении жидкостей у больных с ОБ, при проведении высокопоточной оксигенации (ВПО) [24]. Не менее важной представляется проблема развития перегрузки жидкостью и ее связи с ухудшением клинических исходов ОБ [25, 26]. Большинство педиатрических стационаров придерживается рекомендации у пациентов с ОБ использовать жидкость для внутривенного или энтерального введения в объеме 2/3–3/4 от физиологической потребности [25–27].

При острых респираторных инфекциях риск гипонатриемии увеличивается на 29–59 %, особенно у пациентов с ОБ [28]. Причинами этого могут быть синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ), сочетание лихорадки с нарушением толерантности к энтеральной нагрузке, а также неправильное введение жидкости [28, 29]. Исследования демонстрируют, что у детей с ОБ при развитии гипонатриемии отмечается более низкое насыщение (сатурация) периферической крови кислородом ( $SpO_2$ ) и более высокие уровни С-реактивного белка [30]. Судороги возникают по меньшей мере у 3 % детей первых 3 мес. жизни с тяжелым течением ОБ, у которых гипонатриемия была выявлена в качестве одного из факторов риска развития судорог [31]. АДГ обычно секретируется в ответ на осмотические стимулы, но также секретируется и в ответ на другие неосмотические стимулы [28–30]. Одним из возможных механизмов данного нарушения является уменьшение наполнения левого предсердия из-за гиперинфляции легких или повышение легочного сосудистого сопротивления, что также может привести

к гипоксии [32]. Медиаторы воспаления, по-видимому, играют роль в неосмотической секреции АДГ, особенно фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 [28, 33]. Предполагается, что воспалительные стимулы и ИЛ-6 влияют не только на переднюю часть гипофиза и ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники, но и на секрецию гормонов задней доли гипофиза, включая АДГ [33]. Также было показано, что ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  уменьшают эпителиальный транспорт натрия за счет снижения экспрессии и функции апикальных натриевых каналов и базолатеральной натрий-калиевой АТФазы [34].

За последние десятилетия все чаще сообщалось о гипонатриемии, вызванной гипотоническими жидкостями [35]. Тяжелая гипонатриемия определяется как уровень натрия в плазме крови  $< 125$  ммоль/л и связана с гипонатриемической энцефалопатией, спектром симптомов отека головного мозга [36]. Чтобы избежать этого критического ятрогенного осложнения, Американская академия педиатрии опубликовала рекомендации по инфузионной терапии у детей (2018 г.), в которых содержится рекомендация назначать детям изотонические внутривенные растворы [37]. Вместе с тем есть исследования, демонстрирующие схожую частоту развития гипонатриемии при сравнении 0,45 и 0,9 % натрия хлорида [38].

### Ингаляционная бронхолитическая терапия

Ингаляционные бронхолитики хорошо зарекомендовали себя как высокоэффективное средство лечения бронхиальной астмы (БА). Несмотря на то что патогенез и патоморфология ОБ (обтурация бронхиол экссудатом) отличаются от БА (бронхоспазм, отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи), многие клиницисты считают, что бронхолитики могут уменьшить выраженность дыхательной недостаточности у пациентов с ОБ [2]. На самом деле бронхолитики, такие как салбутамол, не влияют положительным образом на показатели госпитализации у детей с ОБ [39]. Метаанализ показал, что салбутамол не показан для лечения ОБ у детей, его назначение не оказывало должного влияния на течение ОБ, кроме того, данная терапия может привести к побочным эффектам [40]. Рутинное применение ингаляционных бронходилататоров не рекомендуется. Вероятно, лишь у небольшой группы детей с ОБ, особенно у детей с хрипами или без хрипов и/или атопией в анамнезе, может наблюдаться обструкция дыхательных путей, поддающаяся коррекции бронходилататорами. Прагматичный подход однократного использования ингаляционного салбутамола часто затруднен вариативностью исходных клинических данных в каждом конкретном случае. Однако в отечественных рекомендациях указано (на основании клинического опыта), что бронхолитики можно попробовать, и если они окажутся эффективными для конкретного пациента, то терапию ими целесообразно

продолжить. Оценка эффективности проводится на основании снижения частоты дыхания, увеличения показателя  $SpO_2$  после ингаляции салбутамола [1]. Возможно, в ответе на терапию имеет значение подтип вируса. Так, в отношении пациентов, инфицированных генотипами ON1 и VA РСВ, эффективность терапии салбутамолом представляется наиболее вероятной [41].

### Ингаляции эпинефрина

Кокрановский обзор 2011 г. демонстрирует превосходство рацемического эпинефрина по сравнению с плацебо в отношении краткосрочных результатов для амбулаторных пациентов, но нет доказательств эффективности повторной дозы или длительного применения эпинефрина или сочетания эпинефрина и дексаметазона у госпитализированных пациентов [42]. Несмотря на то что применение эпинефрина широко не рекомендуется в обычных случаях, а если и предпринимается попытка провести пробную ингаляцию эпинефрина в качестве терапии «спасения», то дальнейшее лечение следует проводить при наличии явных признаков клинического улучшения [43].

Недавние исследования показывают, что применение ингаляции рацемического эпинефрина в качестве препарата первой линии терапии значительно сокращает длительность пребывания в стационаре [44, 45]. Отмечено значимое снижение продолжительности респираторной поддержки и времени нахождения в ОРВИ [46]. Однако применение эпинефрина в виде ингаляций у детей в РФ относится к терапии «off label», кроме того, эффективность и безопасность выпускаемой формы эпинефрина для ингаляционного применения у детей в РФ не изучалась.

### Глюкокортикостероиды

В ранних исследованиях на общей популяции больных детей с ОБ было показано, что назначение топических и системных ГКС не снижает количество госпитализаций и длительность пребывания в стационаре [47]. ГКС могут быть полезны детям с тяжелым течением ОБ при семейном анамнезе атопии, и в некоторых исследованиях показана эффективность пероральных форм преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут или дексаметазона в дозе 1 мг/кг в первые сутки, а затем 0,6 мг/кг в течение еще 4 сут [48, 49]. Однако рутинное назначение ГКС не является обоснованным при ОБ, не оказывает существенного влияния на продолжительность ИВЛ у детей с ОБ [50]. При этом введение ГКС может играть положительную роль в течении постэкстубационного стридора [51], может улучшить исходы при развитии острого респираторного дистресс-синдрома у детей, однако для подтверждения данных необходимы дальнейшие исследования [52]. На сегодняшний день распространенность применения ГКС у детей с ОБ в ОРВИ составляет

в среднем 23–37% [4, 6, 12, 53]. Возможным показанием для ингаляционных ГКС при ОБ может быть БЛД [2].

### Ингаляции с 3 % гипертоническим раствором натрия хлорида

Эффективность ингаляций 3 % гипертонического раствора (ГР) хлорида натрия широко обсуждается последние десятилетия, и в литературе до сегодняшнего дня по данному вопросу нет однозначного мнения. В Кокрановском систематическом обзоре 2013 г. сообщалось, что использование 3 % ГР у детей с ОБ может сократить время нахождения в стационаре [54], однако дальнейшие исследования показали значительную неоднородность доказательств, что сделало доказательства менее убедительными. Результаты 3 метаанализов, проведенных с 2016 по 2020 г., поставили под сомнение эффективность ингаляций с 3 % ГР, в итоге его назначение не рекомендуется [55, 56]. Однако основная масса исследований, на которых основаны доказательства, проводилась на общей популяции детей с ОБ, при этом недостаточно широко была изучена эффективность его применения у пациентов с тяжелым течением заболевания, особенно нуждающихся в лечении в ОРВИ. Ретроспективное исследование 2019 г. на группе пациентов в ОРВИ показало снижение продолжительности респираторной поддержки и времени нахождения в ОРВИ у детей с РСВ-бронхолитом, получавших терапию 3 % ГР [57]. В метаанализах 2019 и 2021 гг. демонстрируется значительная корреляция между использованием 3 % ГР с уменьшением времени госпитализации, и показан более низкий показатель оценки по клинической шкале тяжести ОБ [58, 59]. Также сравнивалась эффективность ингаляций с 0,9 % хлоридом натрия с 3 % ГР, подтвердившая преимущества использования 3 % ГР, но не было выявлено существенной разницы с более концентрированными растворами хлорида натрия [59, 60]. Использование в терапии 3 % ГР самого по себе или в сочетании с эпинефрином может сокращать пребывание ребенка в стационаре [61], а также экономить средства для лечения больных с ОБ [62]. Дальнейшие исследования по данной проблеме представляются достаточно перспективными.

### Респираторная поддержка

Респираторная поддержка у детей с ОБ, как правило, обеспечивается поэтапно. В течение многих лет при нарастании ОДН и развитии потребности в дополнительном кислороде пациенты получали кислородотерапию холодной и плохо увлажненной кислородно-воздушной смесью, доставляемой с помощью лицевой маски или носовых канюль с низким потоком, или применялась кислородная палатка у детей первых месяцев жизни, создающая наибольшую концентрацию кислорода. Критерием для начала оксигенотерапии служит  $SpO_2$

устойчиво ниже 92 % у детей в возрасте > 6 нед. и устойчиво ниже 90 % — у детей в возрасте < 6 нед. или при наличии сопутствующего заболевания для детей любого возраста [9]. При более тяжелом состоянии нишу между оксигенотерапией и ИВЛ, усиливая преимущества первого метода и устраняя недостатки второго, заняли методики неинвазивной респираторной поддержки, такие как высокопоточная оксигенация (ВПО), методика подачи нагретого и увлажненного высокого потока воздушно-кислородной смеси через носовые канюли, а также разновидности методик неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) с постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Общими патофизиологическими аспектами при использовании методик неинвазивной респираторной поддержки является «вымывание» анатомического мертвого пространства, уменьшение сопротивления верхних дыхательных путей, создание положительного давления в дыхательных путях, что в совокупности улучшает механику дыхания, уменьшает дополнительную работу дыхательной мускулатуры, тем самым уменьшая метаболические затраты, а дополнительное увлажнение и подогревание кислородно-воздушной смеси способствует уменьшению бронхоконстрикции и улучшает выведение мокроты [63]. Неинвазивная респираторная поддержка в последние десятилетия хорошо зарекомендовала себя у данной группы пациентов как промежуточный этап лечения перед эндотрахеальной интубацией. Имеются многочисленные данные, что методики НИВЛ могут уменьшать количество интубаций у данной группы пациентов, хотя в наиболее тяжелых случаях интубацию откладывать не следует [64].

### Высокопоточная оксигенация

В последние годы у детей с ОБ ВПО используется все чаще [65, 66]. Нет сомнений, что ВПО является безопасной методикой для проведения респираторной поддержки у детей с ОБ и может рассматриваться как стартовая респираторная поддержка при неэффективности оксигенотерапии [67]. У детей раннего возраста показано, что при создании потока в 2 л/кг/мин в глотке создается давление не менее 4 см вод. ст. [68]. В ретроспективном исследовании, включавшем тяжелых пациентов, продемонстрирована эффективность стартовой скорости потока 1,5 л/кг/мин над скоростью потока 1 л/кг/мин [69]. По данным исследований, стартовые параметры ВПО могут быть следующие: скорость потока 1,5–2 л/кг/мин до 10–12 кг, далее + 0,5 л на каждый последующий килограмм массы тела в минуту, максимально до 50 л/мин; фракция кислорода ( $FiO_2$ ) от 40 до 60 %, далее титрация по  $SpO_2$ . Проведенное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) в 16 ОРИТ у детей в возрасте < 6 мес., в котором сравнивалось проведение ВПО с потоками 2 л/кг/мин и 3 л/кг/мин, показало, что более высокий поток не снижал количество

ухудшений, потребовавших интубации трахеи, в то же время в группе с более высоким потоком повышался уровень дискомфорта [70].

### Высокопоточная оксигенация вне ОРИТ

Как показано в нескольких исследованиях, использование ВПО вне ОРИТ может снижать частоту госпитализаций в данные отделения. В РКИ, включавшем 202 ребенка первых двух лет жизни, наблюдалась неэффективность лечения вне ОРИТ при использовании ВПО с потоком 1 л/кг/мин по сравнению со стандартной оксигенотерапией у меньшего числа детей (14 % vs 33 % случаев). Из тех, у кого имело место нарастание ОДН на фоне стандартной оксигенотерапии, 60 % впоследствии были переведены на ВПО и избежали поступления в ОРИТ. Однако после успешного перевода на ВПО показатели поступления в ОРИТ были одинаковыми для обеих групп. Это означает, что ВПО не предотвращает ИВЛ в наиболее тяжелых случаях ОБ [71]. В ходе открытого РКИ, в которое были включены 1472 ребенка грудного возраста, находившихся в 17 отделениях неотложной помощи и общих педиатрических отделениях Австралии и Новой Зеландии, использование ВПО с потоком 2 л/кг/мин требовало меньших усилий медицинского персонала, связанных с ухудшением состояния, по сравнению со стандартной оксигенотерапией (12 % vs 23 %). Интересно, что между группами не было различий в продолжительности пребывания в стационаре (в среднем 3 сут), продолжительности оксигенотерапии (в среднем 2 сут) и частоте нежелательных явлений (< 1 %, в каждой группе у одного ребенка развился пневмоторакс) [72]. Следует подчеркнуть, что в вышеперечисленных исследованиях не имелось различий в длительности госпитализации и длительности зависимости от дополнительного кислорода.

Важно помнить о потенциальных недостатках ВПО, помимо значительного увеличения стоимости. Дети младшего возраста часто испытывают вздутие желудка, плохо переносят питание во время проведения неинвазивной респираторной поддержки. Другие побочные эффекты также включают риск пневмоторакса, особенно при более высоких скоростях потока. В частности, в недавнем РКИ по оценке эффективности ВПО вне ОРИТ ВПО не снижала количество поступлений в ОРИТ, также в данной исследовательской группе было отмечено 3 случая пневмоторакса [73]. Проведенные исследования могут свидетельствовать о том, что применение ВПО на ранних стадиях ОБ не является целесообразным в 70 % случаев. Можно предположить, что рутинное применение ВПО вне ОРИТ у данной группы пациентов приносит больше вреда, чем пользы, особенно на уровне всей популяции пациентов с ОБ. Наконец, доступный экономический анализ показывает, что ВПО стоит в 16 раз дороже, чем стандартная медицинская помощь [71]. Таким образом, еще один вывод из этих дан-

ных может заключаться в том, что раннее начало ВПО не всегда является лучшим выбором, поскольку оно предполагает предоставление дорогостоящей терапии большему числу детей, которым она вовсе не принесет пользы [74]. Необходима разработка критериев для назначения ВПО при неэффективности лечения на фоне стандартной оксигенотерапии, определение группы пациентов, у которых ВПО окажет значительное положительное влияние при наименьшем вреде.

### Сравнение эффективности ВПО и разновидностей методик НИВЛ (CPAP, NPPV)

Сравнение данных методик позволяет сделать на сегодняшний день неоднозначные выводы. Недавний метаанализ показал, что ВПО у детей с ОБ превосходит по эффективности стандартную оксигенотерапию, не было выявлено существенной разницы между ВПО и CPAP с позиции неэффективности терапии [67]. При этом другие авторы в своей работе у той же группы пациентов сравнивали CPAP с ВПО и пришли к выводам, что CPAP может уменьшить количество эпизодов неэффективности респираторной поддержки, в то время как показатели длительности нахождения в ОРИТ, частота интубаций и средний балл по клинической модифицированной шкале астмы Вуда не уменьшились [75].

В недавнем РКИ, не вошедшем ни в один из приведенных метаанализов, проведенном в педиатрических ОРИТ у детей в возрасте от 7 дней до 6 мес., при сравнении ВПО с CPAP/NPPV было продемонстрировано, что в группе CPAP/NPPV методика лучше предотвращала дальнейшее ухудшение состояния. Переход на CPAP/NPPV в случае нарастания ОДН у пациентов в группе ВПО позволил избежать интубации в 54 % случаев. Между группами не было различий в частоте интубации или серьезных нежелательных явлений [65]. При относительной сравнимости методик у ВПО есть преимущество, заключающееся в лучшей переносимости, и исследователи отмечают более низкий балл по шкале NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) при проведении ВПО по сравнению с НИВЛ [76].

### Неинвазивная вентиляция легких

Несмотря на повышенный интерес к НИВЛ в различных формах, существует очень мало официальных данных исследований, неоспоримо доказывающих эффективность НИВЛ с позиции значимых вторичных результатов, многие работы ограничиваются лишь заключением о нехватке данных [77]. В то же время во многом эффективность применения методик НИВЛ, являющихся ресурсоемкими, зависит от оснащенности отделения, опыта, загруженности и мотивированности персонала. У детей большую роль играет переносимость процедуры [78]. Качество интерфейсов может сыграть решающую роль в успехе НИВЛ, независимо от режима, кото-

рый используется для ее проведения. Хотя большинство интерфейсов сосредоточено на использовании назальных канюль, масок для лица или носа, существуют данные, что более эффективным может быть использование шлемов [65]. Существуют данные и о положительном опыте использования простой носоглоточной трубки в качестве интерфейса для ВПАР у детей первого полугодия жизни [79].

В различных возрастных группах и при различных заболеваниях ситуация с доказательствами эффективности методики обстоит по-разному. В неонатальной практике во всем мире в течение многих лет НИВЛ используется в различных формах, доказана возможность успешно лечиться без интубации с помощью дополнительных различных форм НИВЛ [80]. У детей с ОБ методика CPAP и НИВЛ может проводиться как разновидность респираторной поддержки при неэффективности оксигенотерапии или ВПО [65]. Ретроспективное исследование в 2013 г., включавшее 525 пациентов с тяжелым ОБ, с историческим контролем (с применением CPAP и без), показало высокую эффективность применения CPAP при тяжелом течении ОБ за счет сокращения длительности респираторной поддержки, лечения, пребывания в ОРИТ и экономической нагрузки, а также значительное уменьшение осложнений, связанных с ИВЛ [81]. Обновленный Кокрановский обзор 2019 г. сообщает, что статистически значимым является лишь снижение частоты дыхания при применении CPAP у детей с ОБ, и сохраняется неопределенность влияния проведения CPAP на потребность в ИВЛ [82].

Современные данные свидетельствуют о более широком применении НИВЛ [81]. Так, в США за 9-летний период наблюдения использование НИВЛ увеличилось в 7 раз (с 1,2 % в 2010 г. до 9,5 % в 2019 г.). При этом доля применения ИВЛ существенно не изменилась (с 3,3 % в 2010 г. до 2,8 % в 2019 г.), в то же время доля поступлений в ОРИТ по поводу ОБ удвоилась с 11,7 % в 2010 г. до 24,5 % случаев в 2019 г., при этом за тот же период поступления в ОРИТ для всех детей в возрасте до 2 лет увеличились всего лишь с 16 до 21,1 % [4]. Таким образом, НИВЛ, не являющаяся чем-то новым, обладает потенциалом для существенного повышения эффективности и безопасности лечения детей с ОБ на современном этапе.

Осложнения, связанные с НИВЛ у младенцев, могут включать вздутие желудка, аспирацию, пневмоторакс и пролежни [78]. Меры предосторожности при аспирации включают пристальное внимание к расписанию кормления, контроль остаточного объема желудочного содержимого непосредственно перед кормлением, приподнятое изголовье кровати. Вздутие желудка можно свести к минимуму, убедившись, что все пациенты, получающие НИВЛ, имеют назо-, орогастральные зонды для отвода избыточного воздуха из желудка. Количество случаев пневмоторакса может быть уменьшено прежде всего предупреждением при-

ступов ажитации и подбором адекватной седации, а также за счет минимизации давления поддержки при одновременном наблюдении за изменениями дыхательного объема. Пролежни могут привести к серьезным осложнениям, а их последствия варьируют от поверхностного изменения цвета кожи до повреждения глубоких тканей, что требует и пластической хирургии в качестве коррекции. По некоторым данным, при использовании НИВЛ у детей частота пролежней может варьировать от 4 до 27 % [83].

Критерии для отлучения от НИВЛ/ВПО включают в себя отсутствие или незначительное использование вспомогательной дыхательной мускулатуры;  $\text{FiO}_2 \leq 40\%$ ; частоту дыхательных движений  $< 60/\text{мин}$ ; отсутствие апноэ;  $\text{pH} > 7,3$ ;  $\text{PCO}_2 \leq 50$  мм рт. ст. [84].

### Искусственная вентиляция легких

Исследования последних лет у детей с ОБ показывают, что, несмотря на увеличение использования НИВЛ, частота использования ИВЛ не сократилась [4, 67]. До настоящего времени не существует рекомендаций по проведению ИВЛ у детей с ОБ, как и в целом крайне мало доказательных работ по ИВЛ в детской популяции при различных заболеваниях в сравнении со взрослыми. Однако развитие технологий требует придерживаться современных концепций понимания безопасности и эффективности проводимого лечения. При проведении ИВЛ у детей с ОБ могут быть применены общие рекомендации, принятые на Консенсусной конференции по ИВЛ для детей (PEMVECC) [85].

В настоящее время нет достаточных данных для рекомендации рутинного использования неинвазивной респираторной поддержки после экстубации для любой категории пациентов. Однако использование НИВЛ может предотвратить повторную интубацию у детей с высоким риском неудачной экстубации, прежде всего у детей с нейромышечными заболеваниями [86]. Более поздние работы свидетельствуют, что проведение НИВЛ также улучшает исходы экстубации у недоношенных детей и у детей с хроническими заболеваниями легких [87]. Некоторые авторы при использовании nCPAP выбирают значение РЕЕР на уровне МАР до экстубации, что составляет 7–10 см вод. ст. [88]. Альтернативой НИВЛ после экстубации у детей с бронхолитами может быть использование ВПО. Как показал ретроспективный анализ, использование ВПО может быть связано с более низкой вероятностью реинтубации в течение 24 ч в сравнении с группой НИВЛ [89].

### Антибактериальная терапия

Риск вторичной бактериальной инфекции при ОБ очень низок, а необоснованное применение антибактериальной терапии (АБТ) может нанести потенциальный вред из-за побочных реакций и распространения рези-

стентности к антибиотикам. Исключительно трудно оценить вред, наносимый населению в целом или данному пациенту в перспективе, когда требуется помочь пациенту в данный момент времени. ОБ является фактором риска БА. Одновременно с этим риск развития БА повышается при применении АБТ в первые годы жизни. Показано, что каждый курс антибиотиков повышает относительный риск развития астмы на 15 %, а все курсы — в 2 раза [90].

Современные руководства, основываясь на доказательствах в представленном Кокрановском обзоре [91], не рекомендуют рутинное применение антибиотиков при ОБ [1, 7–11]. Однако исследования свидетельствуют, что несмотря на кампании по активному сокращению назначений антибактериальных препаратов у больных ОБ до 9,5 % вне ОРИТ [92] и до 19–70 % больных ОБ в ОРИТ продолжают получать антибиотики [6, 12]. Риск вторичной бактериальной пневмонии возрастает у детей, госпитализированных в ОРИТ, и может быть связан с присоединением нозокомиальной инфекции [93]. По некоторым данным, у детей с ОБ пневмония может выявляться в 1 % случаев, инфекция мочевыводящих путей — в 3,3 %, бактериемия — в 0,3–0,6 % случаев, также возможно развитие отита. Следовательно, основанием для назначения АБТ будет являться только наличие сопутствующей бактериальной инфекции или тяжелое течение ОБ, осложнившегося бактериальной инфекцией. Бактериемия редко встречается при РСВ-инфекции, однако при внутрибольничном инфицировании РСВ, а также при ВПС синего типа, госпитализации в ОРИТ дети с большей вероятностью будут подвержены бактериемии (например, частота бактериемии у больных РСВ-инфекцией, госпитализированных в ОРИТ, достигает 2,9 %) [94]. В исследовании, включавшем 66 пациентов с РСВ-бронхолитом, методом ПЦР была верифицирована бактериемия в 11 % случаев — *H. influenzae* ( $n = 4$ ) и *S. pneumoniae* ( $n = 2$ ), при этом положительная гемокультура была выявлена у 7 пациентов и 6 из них получали АБТ. Все дети с бактериемией имели тяжелое течение заболевания, нуждались в лечении в условиях ОРИТ и в проведении респираторной поддержки [95]. Другие исследователи указывают на частоту бактериемии не более 1 % у детей с РСВ-бронхолитом, считают сепсис крайне редким осложнением РСВ-инфекции [96].

### Воздушно-гелиевая смесь

Использование воздушно-гелиевой смеси имеет неоспоримые теоретические преимущества при обструкции дыхательных путей, благодаря более низкой плотности газа и лучшей проходимости через дыхательные пути. В 2015 г. систематический обзор исследований, оценивающий добавление гелиокса к стандартной терапии ОБ у детей  $< 2$  лет, показал отсутствие значимого снижения частоты интубации в ОРИТ, а также время выписки из отделений неотложной помощи. При

этом авторы обзора отметили, что ингаляции гелиока значимо снижали клинические проявления ОДН в группе неинтубированных пациентов [97]. Дальнейшие исследования продемонстрировали противоречивые результаты. В опубликованном в 2017 г. исследовании 48 пациентов с РСВ-бронхоолитом показано улучшение оксигенации, лучшая элиминация CO<sub>2</sub> и снижение среднего балла по клинической модифицированной шкале астмы Вуда [98]. Однако в 2018 г. теми же авторами опубликовано РКИ с участием 104 пациентов, в котором не было показано статистически достоверной разницы в отношении какого-либо благоприятного эффекта [99]. Возможно, различные результаты могут быть связаны с гетерогенными группами пациентов. На сегодняшний день отсутствуют достоверные доказательства эффективности рутинного использования методики, однако изучение и поиск групп пациентов с наибольшим ответом на терапию остаются перспективными.

## Заключение

В последние годы активно восполняется дефицит исследований, посвященных эффективности лечения в группах тяжелых пациентов с ОБ и доказывающих действенность многих методов лечения, которые не показали своей значимости в общей популяции пациентов с ОБ. В течение десятилетия наблюдается тенденция к увеличению использования неинвазивных методик респираторной поддержки, к уменьшению назначений антибактериальных препаратов, ГКС и β<sub>2</sub>-агонистов, при этом частота интубации не изменилась, отмечается увеличение использования ингаляций рацемического эпинефрина и 3% ГС, эффективность которого признается не всеми. В актуальных отечественных рекомендациях по ОБ у детей применение при данном заболевании эпинефрина, ВПО, НИВЛ, воздушно-гелиевой смеси не упоминается; рекомендации в отношении остальных вмешательств в целом сопоставимы с международными [1]. Вероятно, популяция больных ОБ является гетерогенной в зависимости от тяжести течения заболевания, в связи с этим терапевтические подходы могут быть персонализированы, что было отражено в данной работе. Однако наилучший терапевтический подход при различных степенях тяжести ОБ до сих пор остается спорным.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

## ORCID авторов:

Цыганков А.Е. — 0000-0003-3600-2801

Овсянников Д.Ю. — 0000-0002-4961-384X

Афуков И.И. — 0000-0001-9850-6779

Солодовникова О.Н. — 0000-0002-2792-4903

Гостева О.М. — 0000-0001-9227-2342

Костин Д.М. — 0000-0003-0426-6837

Тюрин И.Н. — 0000-0002-5696-1586

Проценко Д.Н. — 0000-0002-5166-3280

## Литература/References

- [1] Клинические рекомендации. Острый бронхоолит. 2021-2022-2023 (09.11.2021). Утв. Минздравом РФ. М.: 2021. 22 с. URL: <https://zdrav.khv.gov.ru/sites/files/zdrav/docs/2020/8f87c0499833e6e32eb9.pdf> [Clinical recommendations. Acute bronchiolitis. 2021-2022-2023 (09.11.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. M.: 2021. 22 p. URL: <https://zdrav.khv.gov.ru/sites/files/zdrav/docs/2020/8f87c0499833e6e32eb9.pdf> (In Russ)]
- [2] Неонатальная пульмонология. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. М., 2022. [Neonatal pulmonology. Edited by D.Y. Ovsyannikov. M., 2022. (In Russ)]
- [3] Schlapbach L.J., Straney L., Gelbart B., et al. Burden of disease and change in practice in critically ill infants with bronchiolitis. *Eur Respir J.* 2017; 49: 1601648. DOI: 10.1183/13993003.01648-2016
- [4] Pelletier J.H., Au A.K., Fuhrman D., et al. Trends in Bronchiolitis ICU Admissions and Ventilation Practices: 2010–2019. *Pediatrics.* 2021; 147(6): e2020039115.
- [5] Mahant S., Parkin P.C., Thavam T., et al. Rates in Bronchiolitis Hospitalization, Intensive Care Unit Use, Mortality, and Costs From 2004 to 2018. *JAMA Pediatr.* 2022; 176(3): 270–9. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.5177
- [6] Marcos-Morales A., García-Salido A., Leoz-Gordillo I., et al. Respiratory and pharmacological management in severe acute bronchiolitis: Were clinical guidelines not written for critical care? *Arch Pediatr.* 2021; 28(2): 150–5. DOI: 10.1016/j.arcped.2020.11.007
- [7] Baraldi E., Lanari M., Manzoni P., et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr.* 2014; 40: 65. DOI: 10.1186/1824-7288-40-65

- [8] *Friedman J.N., Rieder M.J., Walton J.M.*; Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014; 19: 485–98. DOI: 10.1093/pch/19.9.485
- [9] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 Jun. (NICE Guideline, No. 9.)
- [10] *Tapiainen T., Aittoniemi J., Immonen J., et al.* Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr*. 2016; 105: 44–9. DOI: 10.1111/apa.13162
- [11] *O'Brien S., Borland M.L., Cotterell E., et al.* Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) Network, Australasia. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health*. 2019; 55(1): 42–53. DOI: 10.1111/jpc.14104
- [12] *Mecklin M., Heikkilä P., Korppi M.* The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(7): 1131–7. DOI: 10.1007/s00431-018-3156-4
- [13] *Pierce H.C., Mansbach J.M., Fisher E.S., et al.* Variability of intensive care management for children with bronchiolitis. *Hosp Pediatr*. 2015; 5: 175–84. DOI: 10.1542/hpeds.2014-0125
- [14] *Midulla F., Pierangeli A., Cangiano G., et al.* Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J*. 2012; 39: 396–402.
- [15] *Mansbach J.M., Piedra P.A., Teach S.J., et al.*; MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(8): 700–6. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.1669
- [16] *Bont L., Checchia P.A., Fauroux B., et al.* Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in Western countries. *Infect. Dis. Ther*. 2016; 5: 271–98.
- [17] *Chen S., Wang Y., Li A., et al.* Etiologies of Hospitalized Acute Bronchiolitis in Children 2 Years of Age and Younger: A 3 Years' Study During a Pertussis Epidemic. *Front Pediatr*. 2021; 9: 621381. DOI: 10.3389/fped.2021.621381
- [18] *Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., et al.* 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. *Lancet*. 2017; 390: 946–58.
- [19] *Pham H., Thompson J., Wurzel D., Duke T.* Ten years of severe respiratory syncytial virus infections in a tertiary paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health*. 2020; 56(1): 61–7. DOI: 10.1111/jpc.14491
- [20] *Binns E., Koenraads M., Hristeva L., et al.* Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? *Pediatr Pulmonol*. 2022; 57(1): 38–42. DOI: 10.1002/ppul.25719
- [21] *Andina-Martinez D., Alonso-Cadenas J.A., Cobos-Carrascosa E., et al.*; EPICO-AEP Working Group. SARS-CoV-2 acute bronchiolitis in hospitalized children: Neither frequent nor more severe. *Pediatr Pulmonol*. 2022; 57(1): 57–65. DOI: 10.1002/ppul.25731
- [22] *Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В.* Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017; 2: 34–49. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00026 [Ovsyannikov D. Yu., Krsheminskaya I. V. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial viral infection: why it is important from an epidemiological and clinical point of view. *Neonatology: news, opinions, training*. 2017; 2: 34–49. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00026 (In Russ)]
- [23] *Karampatsas K., Kong J., Cohen J.* Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019; 80(5): 278–4. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.5.278
- [24] *Babl F.E., Franklin D., Schlapbach L.J., et al.*; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative and Pediatric Critical Care Research Group. Enteral hydration in high-flow therapy for infants with bronchiolitis: Secondary analysis of a randomised trial. *J Paediatr Child Health*. 2020; 56(6): 950–5. DOI: 10.1111/jpc.14799
- [25] *Flore-Gonzalez J.C., Valladares C.M., Yun Castilla C., et al.* Association of Fluid Overload With Clinical Outcomes in Critically Ill Children With Bronchiolitis: Bronquiolitis en La Unidad De Cuidados Intensivos Pediátricos (BRUCIP) Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20: e130–e136.
- [26] *Inglese S.A., Wiegers H.M., Calis J.C., et al.* Early fluid overload prolongs mechanical ventilation in children with viral-lower respiratory tract disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18: e106–e111.
- [27] *Inglese S.A., Geukers V.G., Diesselhof M.E., et al.* Less is more?—A feasibility study of fluid strategy in critically ill children with acute respiratory tract infection. *Front Pediatr*. 2019; 7: 496.
- [28] *Lavagno C., Milani G.P., Uestuener P., et al.* Hyponatremia in children with acute respiratory infections: a reappraisal. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(7): 962–7.
- [29] *Moritz M.L.* Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Pediatr Clin N Am*. 2019; 66(1): 209–26.
- [30] *Gultekingil A.* Hyponatremia in Acute Bronchiolitis. *Indian J Pediatr*. 2021; 88(4): 404. DOI: 10.1007/s12098-020-03595-3
- [31] *Huguet A., Valla F., Toulouse J., et al.* Occurrence and risk factors associated with seizures in infants with severe bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(9): 2959–67. DOI: 10.1007/s00431-021-04070-7
- [32] *Rodrigues R.M., Schwartsman B.G., Farhat S.C., et al.* Hypotonic solution decreases serum sodium in infants with moderate bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2014; 103(3): e111–e115.
- [33] *Swart R.M., Hoorn E.J., Betjes M.G., et al.* Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol*. 2011; 118(2): 45–51.
- [34] *Kreydiyyeh S.I., Al-Sadi R.* The signal transduction pathway that mediates the effect of interleukin-1 beta on the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in LLC-PK1 cells. *Pflugers Arch*. 2004; 448(2): 231–8.
- [35] *Freeman M.A., Ayus J.C., Moritz M.L.* Maintenance intravenous fluid prescribing practices among paediatric residents. *Acta Paediatr*. 2012; 101: e465–e468.
- [36] *Frouget T.* The syndrome of inappropriate antidiuresis. *Rev Med Interne*. 2012; 33: 556–66.

- [37] Feld L.G., Neuspiel D.R., Foster B.A., et al. Clinical practice guideline: maintenance intravenous fluids in children. *Pediatrics*. 2018; 142: e20183083.
- [38] Kumar M., Mitra K., Jain R. Isotonic versus hypotonic saline as maintenance intravenous fluid therapy in children under 5 years of age admitted to general paediatric wards: a randomised controlled trial. *Paediatr Int Child Health*. 2020; 40(1): 44–9. DOI: 10.1080/20469047.2019.1619059
- [39] Gadomski A.M., Scribani M.B. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(6): CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub4
- [40] Cai Z., Lin Y., Liang J. Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: A meta-analysis of 13 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(4): e18657. DOI: 10.1097/MD.00000000000018657
- [41] Rodríguez-Martínez C.E., Nino G., Castro-Rodríguez J.A., et al. For which infants with viral bronchiolitis could it be deemed appropriate to use albuterol, at least on a therapeutic trial basis? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021; 49(1): 153–8. DOI: 10.15586/aei.v49i1.12
- [42] Hartling L., Bialy L.M., Vandermeer B., et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2011; 6: CD003123. DOI: 10.1002/14651858.CD003123.pub3
- [43] Friedman J.N., Rieder M.J., Walton J.M.; Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014; 19(9): 485–98. DOI: 10.1093/pch/19.9.485
- [44] Haskell L., Tavender E.J., Wilson C.L., et al. PREDICT Network. Effectiveness of Targeted Interventions on Treatment of Infants With Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(8): 797–806. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0295
- [45] Yasin F., Afridi Z.S., Mahmood Q., et al. Role of nebulized epinephrine in moderate bronchiolitis: a quasi-randomized trial. *Ir J Med Sci*. 2021; 190(1): 239–42. DOI: 10.1007/s11845-020-02293-5
- [46] Gelbart B., McSharry B., Delzoppo C., et al. Pragmatic randomized trial of corticosteroids and inhaled epinephrine for bronchiolitis in children in intensive care (DAB trial). *J Pediatr*. 2022; 244: 17–23.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.01.031
- [47] Fernandes R.M., Bialy L.M., Vandermeer B., et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD004878. DOI: 10.1002/14651858.CD004878
- [48] Ahsan Baig M.M., Anwaar O., Hussain M., et al. Efficacy of Prednisolone in bronchiolitis with and without family history of atopy. *J Pak Med Assoc*. 2019; 69(10): 1448–52.
- [49] Alansari K., Sakran M., Davidson B.L., et al. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatrics*. 2013; 132(4): e810–e816. DOI: 10.1542/peds.2012-3746
- [50] van Woensel J.B., Vyas H.; STAR Trial Group. Dexamethasone in children mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2011; 39(7): 1779–83. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318218a030
- [51] Kimura S., Ahn J.B., Takahashi M., et al. Effectiveness of corticosteroids for post-extubation stridor and extubation failure in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1): 155. DOI: 10.1186/s13613-020-00773-6
- [52] Drago B.B., Kimura D., Rovnaghi C.R., et al. Double-blind, placebo-controlled pilot randomized trial of methylprednisolone infusion in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(3): e74–e81. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000349
- [53] Guitart C., Alejandre C., Torrés I., et al. Impacto de una modificación de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la bronquiolitis aguda grave en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Med Intensiva*. 2019. DOI: 10.1016/j.medint.2019.10.006
- [54] Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C., Klassen T.P. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2017(12): CD006458. DOI: 10.1002/14651858.CD006458.pub4
- [55] Heikkilä P., Korppi M. Hypertonic saline in bronchiolitis: an updated meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021; 106(1): 102. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319048
- [56] Brooks C.G., Harrison W.N., Ralston S.L. Association Between Hypertonic Saline and Hospital Length of Stay in Acute Viral Bronchiolitis: A Reanalysis of 2 Meta-analyses. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(6): 577–84. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.0079
- [57] Stobbelaar K., Kool M., de Kruijf D., et al. Nebulised hypertonic saline in children with bronchiolitis admitted to the paediatric intensive care unit: A retrospective study. *J Paediatr Child Health*. 2019; 55(9): 1125–32. DOI: 10.1111/jpc.14371
- [58] Wang Z.Y., Li X.D., Sun A.L., Fu X.Q. Efficacy of 3 % hypertonic saline in bronchiolitis: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019; 18(2): 1338–44. DOI: 10.3892/etm.2019.7684
- [59] Lin J., Zhang Y., Song A., et al. Exploring the appropriate dose of nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a dose-response meta-analysis. *J Investig Med*. 2022; 70(1): 46–54. DOI: 10.1136/jim-2021-001947
- [60] Sapkota S., Kaleem A., Huma S., et al. Comparison of 3 % saline and 0.9 % normal saline nebulization as diluent in children with bronchiolitis. *J Pak Med Assoc*. 2021; 71(3): 822–5. DOI: 10.47391/JPMA.569
- [61] Elliott S.A., Gaudet L.A., Fernandes R.M., et al. Comparative Efficacy of Bronchiolitis Interventions in Acute Care: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021; 147(5): e2020040816. DOI: 10.1542/peds.2020-040816
- [62] Buendía J.A., Patiño D.G. Budget Impact Analysis of Hypertonic Saline Inhalations for Infant Bronchiolitis: The Colombian National Health System Perspective. *Value Health Reg Issues*. 2021; 28: 14–8. DOI: 10.1016/j.vhri.2021.07.008
- [63] Goligher E.C., Slutsky A.S. Not Just Oxygen? Mechanisms of Benefit from High-Flow Nasal Cannula in Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(9): 1128–31. DOI: 10.1164/rccm.201701-0006ED
- [64] Jat K.R., Mathew J.L. Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 1(1): CD010473. DOI: 10.1002/14651858.CD010473.pub3
- [65] Borgi A., Louati A., Ghali N., et al. High flow nasal cannula therapy versus continuous positive airway pressure and nasal positive pressure ventilation in infants with severe bronchiolitis: a randomized

- controlled trial. *Pan Afr Med J.* 2021; 40: 133. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.133.30350
- [66] *Delacroix E., Millet A., Wroblewski I., et al.* Has the introduction of high-flow nasal cannula modified the clinical characteristics and outcomes of infants with bronchiolitis admitted to pediatric intensive care units? A retrospective study. *Arch Pediatr.* 2021; 28(2): 141–6. DOI: 10.1016/j.arcped.2020.11.006
- [67] *Dafydd C., Saunders B.J., Kotecha S.J., Edwards M.O.* Efficacy and safety of high flow nasal oxygen for children with bronchiolitis: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res.* 2021; 8(1): e000844. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000844
- [68] *Milési C., Boubal M., Jacquot A., et al.* High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. *Ann Intensive Care.* 2014; 4: 29. DOI: 10.1186/s13613-014-0029-5
- [69] *Ball M., Hilditch C., Hargreaves G.A., Baulderstone D.* Impact of initial flow rate of high-flow nasal cannula on clinical outcomes in infants with bronchiolitis. *J Paediatr Child Health.* 2022; 58(1): 141–5. DOI: 10.1111/jpc.15679.
- [70] *Milési C., Pierre A.F., et al.; GFRUP Respiratory Study Group.* A multicenter randomized controlled trial of a 3-L/kg/min versus 2-L/kg/min high-flow nasal cannula flow rate in young infants with severe viral bronchiolitis (TRAMONTANE 2). *Intensive Care Med.* 2018; 44(11): 1870–8. DOI: 10.1007/s00134-018-5343-1
- [71] *Kepeotes E., Whitehead B., Attia J., et al.* High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10072): 930–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30061-2
- [72] *Franklin D., Babl F.E., Schlapbach L.J., et al.* A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1121–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1714855
- [73] *Durand P., Guiddir T., Kyheng C., et al.* Bronchopti study group. A randomised trial of high-flow nasal cannula in infants with moderate bronchiolitis. *Eur Respir J.* 2020; 56(1): 1901926. DOI: 10.1183/13993003.01926-2019
- [74] *Ralston S.L.* High-Flow Nasal Cannula Therapy for Pediatric Patients With Bronchiolitis: Time to Put the Horse Back in the Barn. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(7): 635–6. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0040
- [75] *Tang G., Lin J., Zhang Y., Shi Q.* The Effects and Safety of Continuous Positive Airway Pressure in Children with Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 2021; 67(2): fmaa128. DOI: 10.1093/tropej/fmaa128
- [76] *Vahlkvist S., Jürgensen L., la Cour A., et al.* High flow nasal cannula and continuous positive airway pressure therapy in treatment of viral bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(3): 513–8. DOI: 10.1007/s00431-019-03533-2
- [77] *Argent A.C., Biban P.* What's new on NIV in the PICU: does everyone in respiratory failure require endotracheal intubation? *Intensive Care Med.* 2014; 40(6): 880–4. DOI: 10.1007/s00134-014-3274-z
- [78] *Fedor K.L.* Noninvasive Respiratory Support in Infants and Children. *Respir Care.* 2017; 62(6): 699–717. DOI: 10.4187/respcare.05244
- [79] *Arnaiz E.V., Cambra Lasaosa F.J., Platero L.H., et al.* Is nasopharyngeal tube effective as interface to provide bilevel non-invasive ventilation? *Respir Care.* 2013; 59(4): 510–7. DOI: 10.4187/respcare.02556
- [80] *DiBlasi R.M.* Neonatal non-invasive ventilation techniques: do we really need to intubate? *Respir Care.* 2011; 56(9): 1273–94 (discussion 1295–7).
- [81] *Essouri S., Laurent M., Chevret L. et al.* Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 84–91. DOI: 10.1007/s00134-013-3129-z
- [82] *Jat K.R., Mathew J.L.* Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 1(1): CD010473. DOI: 10.1002/14651858.CD010473.pub3
- [83] *Bergquist-Beringer S., Cuddigan J., Davidson J.* National Database of Nursing Quality Indicators. Pressure injury training. [Internet]. [Accessed 2017]. Available from: <https://members.nursingquality.org/ndnqipressureulcertraining/>
- [84] *Suzanne M., Amaddeo A., Pin I., et al.* Weaning from noninvasive ventilation and high flow nasal cannula in bronchiolitis: A survey of practice. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(11): 3104–9. DOI: 10.1002/ppul.24890
- [85] *Kneyber M.C.J., de Luca D., et al.* Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med.* 2017; 43(12): 1764–80. DOI: 10.1007/s00134-017-4920-z
- [86] *Mayordomo-Colunga J., Medina A., Rey C., et al.* Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: a preliminary study. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 29.
- [87] *Bamat N., Fierro J., Mukerji A., et al.* Nasal continuous positive airway pressure levels for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 11(11): CD012778. DOI: 10.1002/14651858.CD012778.pub2
- [88] *Миночкин П.И., Чернышков А.В., Назаров Р.Г.* Длительная вентиляция легких у детей, перенесших полиорганную недостаточность в раннем неонатальном периоде. *Анестезиология и реаниматология.* 2021; (1): 32–8. DOI: 10.17116/anaesthesiology202101132 [Minochkin P.I., Chernyshkov A.V., Nazarov R.G. Long-term ventilation in children with multiple organ failure in early neonatal period. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2021; (1): 32–8. DOI: 10.17116/anaesthesiology202101132 (In Russ)]
- [89] *Badruddin S.S., Clayton J.A., McKee B.P., et al.* Prevalence of Reintubation Within 24 Hours of Extubation in Bronchiolitis: Retrospective Cohort Study Using the Virtual Pediatric Systems Database. *Pediatr Crit Care Med.* 2021; 22(5): 474–82. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002581
- [90] *Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B.* Antibiotic Exposure by 6 Months and Asthma and Allergy at 6 Years Findings in a Cohort of 1401 US Children. *Am J Epidemiol.* 2011; 173(3): 310–8.
- [91] *Farley R., Spurling G.K., Eriksson L., Del Mar C.B.* Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 10: CD005189.

- [92] *Montejo M., Paniagua N., Saiz-Hernando C., et al.* Initiatives to reduce treatments in bronchiolitis in the emergency department and primary care. *Arch Dis Child.* 2021; 106(3): 294–300. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318085
- [93] *Essouri S., Baudin F., Chevret L., Vincent M., et al.* Variability of care in infants with severe bronchiolitis: less invasive respiratory management leads to similar outcomes. *J Pediatr.* 2017; 188: 156–62.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.05.033
- [94] *Cebey-López M., Pardo-Seco J., Gómez-Carballa A., et al.* GENDRES network. Bacteremia in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0146599. DOI: 10.1371/journal.pone.0146599
- [95] *Wrotek A., Czajkowska M., Jackowska T.* Bacteremia in Children Hospitalized Due to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1271: 21–8. DOI: 10.1007/5584\_2020\_500
- [96] *Sutter D., Stagliano D., Braun L.R., et al.* Polymicrobial bloodstream infection in pediatric patients: risk factors, microbiology, and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 400–5.
- [97] *Liet J.M., Ducruet T., Gupta V., Cambonie G.* Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 9: CD006915. DOI: 10.1002/14651858.CD006915.pub3
- [98] *Seliem W., Sultan A.M.* Heliox delivered by high flow nasal cannula improves oxygenation in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J).* 2018; 94(1): 56–61. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.004
- [99] *Seliem W., Sultan A.M.* [Does heliox administered by low-flow nasal cannula improve respiratory distress in infants with respiratory syncytial virus acute bronchiolitis? A randomized controlled trial]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019; 90(1): 3–9. [Article in Spanish]. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.01.019