


ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького
Кафедра детских инфекционных болезней



**Бронхолегочные осложнения ОРВИ у
детей (диагностика, лечение,
профилактика)**

**Медведева В. В.
2020**

Актуальность проблемы

- Особенностью эпидсезона 2019-2020 гг. явилось включение в циркуляцию нового коронавируса (SARS-CoV2).
- ОРВИ в педиатрической практике составляют 90% от всех инфекционных патологий.
- Ежегодная смертность от гриппа достигает колоссальных цифр, умирает порядка 500 тысяч человек.
- Наиболее высокая заболеваемость ОРВИ отмечается у дошкольников и школьников.
- Частота тяжелых форм у детей раннего возраста и детей с отягощенным преморбидным фоном.
- Высокая частота осложнений и реинфекций.
- Большинство острых респираторных инфекций являются неконтролируемыми или плохо контролируемыми, в связи с чем у практикующих докторов регулярно возникают сложности в вопросах профилактики и лечения ОРВИ.

Причины высокой заболеваемости ОРВИ

- Полиэтиологичность при схожести клинической симптоматики.
- Высокий уровень генетической изменчивости вирусов, в результате чего каждый вирусный вариант включает в себя множество генетических последовательностей.
- Возможность смены рецепторной специфичности у вирусов (причина первичной вирусной пневмонии).
- Высокая восприимчивость организма человека.
- Кратковременность иммунологической памяти после перенесенного заболевания (не более 2х лет).
- Практически ежегодная смена актуальных циркулирующих штаммов вирусов.
- Отсутствие способов специфической профилактики, кроме как против гриппа.

Структура возбудителей ОРЗ

- Вирусы гриппа А, В и С
- Вирусы парагриппа — 1, 2, 3, 4, 5
- Аденовирусы > 90 типов
- Респираторно-синцитиальные вирусы: 2 серовара
- Риновирусы: 113 серотипов
- Реовирус: 3 серотипа — 1,2,3
- Коронавирусы: 4 серотипа
- Энтеровирусы: 30 сероваров
- Бокавирус, метапневмовирус
- Микопlasма, хламидия
- Стрептококки, пневмококки, стафилококки
- Легионелла
- Листерия

Динамика развития ОРВИ

- Контакт возбудителя с интактным не иммунным организмом. Вирус, попав на слизистую оболочку носа и ротоглотки, активирует провоспалительные системы, которые запускают иммунологические процессы по санации и формированию устойчивого иммунитета.
- Острое начало (ответная иммунная реакция): повышение температуры тела, интоксикация, катаральные явления верхних дыхательных путей.
- 3-5 день болезни — период «перелома». При хорошем иммунном ответе, наступает выздоровление. При наличии факторов, способствующих более тяжелому течению заболевание продолжается.
- Воспалительный процесс при ОРВИ может сохраняться до 7-14 дней и в большинстве случаев не требует терапии.
- Однако, после 5-го дня болезни при сохранении симптомов ОРВИ практически в 90% случаях используются антибиотики, не рекомендованные в рутинной практике.

Патогенетические условия для возникновения бактериальных пневмоний при гриппе

- угнетение кроветворения, развитие лейкопении и вторичного иммунодефицита;
- метаплазия эпителия;
- присоединение бактериальной инфекции возможно на любом этапе инфекционного процесса при гриппе;
- грипп способен «проявлять» тайные очаги инфекции независимо от их локализации (ЛОР органы, дыхательная, мочевыделительная, нервная система и другие).

Патогенетические свойства гриппа

1. Эпителиотропные свойства:

ларинготрахеобронхит

синергизм вируса и бактерий

(ранние бактериальные
осложнения)

2. Токсические свойства вируса и продуктов

распада:

повреждающее действие на эндотелий сосудов

микроциркуляторного русла

Клинические признаки и синдромы гриппа

- Острое начало, выраженная интоксикация, лихорадка (3-5 дней).
- *Поражение органов дыхания*: катаральные явления, без продуктивного воспаления, нерезко выражены в 1-й день болезни (умеренный ринофарингит), гиперемия слизистой носа, кашель (86-90%), усиление сосудистого рисунка легких, синдром крупа (острый стенозирующий ларинготрахеит), синдром сегментарного легкого (ОРДС 2 типа – геморрагические изменения в сегменте или нескольких сегментах одного или обоих легких).
- *Церебральный синдром*: расстройства нервной системы в виде нарушения сознания различной степени выраженности, делирия, а у детей раннего возраста - фебрильных судорог.
- *Геморрагический синдром*: петехиальная сыпь в области лица, шеи и плечевого пояса, носовые кровотечения.
- *Абдоминальный синдром*: боли в животе, рвота и диарея.

Особенности гриппозной пневмонии

- **Первичная** (пневмония первых двух дней заболевания): **1 тип** этиология вирусная, развивается только при гриппе (чаще тип H1N1);
интерстициальная пневмония, пневмония (сегментарная или очаговая),
синдром повреждения легочной ткани, трансформирующийся в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); опасификация альвеол в базальных отделах легких;
острая дыхательная недостаточность; системное поражение сосудов - капилляротоксикоз.
- **2 тип** (пневмония конца первой – начала второй недели болезни)
- **3 тип** (пневмония после 14-го дня болезни):
этиология вирусно-бактериальная (стрептококк, стафилококк и др); грамотрицательная флора; на фоне иммуносупрессии;
необходимость не только в антибактериальной, но и иммуноориентированной терапии .

Этиология и эпидемиология SARS-CoV2

- Коронавирусы (CoV) впервые выделены в 1937 году.
- Зоонозы — вызывают заболевания у млекопитающих и птиц.
- Способны преодолевать межвидовой барьер (умеют быстро мутировать).
- Характерна тропность к дыхательным путям и ЖКТ.
- Основные пути передачи — воздушно-капельный и контактный.
- Одноцепочечные РНК-содержащие вирусы. Сферические частицы диаметром 120 нм, имеют оболочку. Основным резервуар — летучие мыши.
- Относятся к порядку Nidovirales, семейству Coronaviridae. Coronavirine включает 4 рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Deltacoronavirus.
- У людей в основном вызывают респираторные и желудочно-кишечные симптомы от легких ОРВИ до более тяжелых заболеваний: бронхит, пневмония, ТОРИ, ОРДС, коагулопатия, полиорганная недостаточность и смерть.
- Новый коронавирус 2019-nCoV отнесен к роду Betacoronavirus, наряду с SARS-CoV (вызывающим тяжелый респираторный с-м).
- В оболочку вируса SARS-Cov-2 интегрированы крупные пепломеры (до 20 нм), отчетливо различимые при микроскопии и напоминающие солнечную корону (поверхностный белок S (spike)).
- Существует 7 видов коронавирусов, поражающих дыхательные пути человека, из них 3 реассортанта, способных к тяжелому поражению дыхательных путей: **SARS-Cov** (11.2002, Гуандун, Китай); **MERS-CoV** (06.2012, Джидда, Саудовская Аравия); **SARS-Cov-2** (12.2019, Ухань, Китай).
- Геном **SARS-Cov-2** наиболее схож с SARS-Cov летучих мышей, обнаруженных у китайских подковообразных летучих мышей, но пока не понятен механизм, позволивший вирусу преодолеть межвидовой барьер.
- Сегодня уже известно, что рынок в Ухане не является первоисточником, но он способствовал распространению вируса за счет большого скопления людей.

Клинические особенности SARS-Cov-2 у детей в стационарах Донецкого региона

- Преобладали дети до года и старше 10 лет (31%), 56% - мальчики, 44% - девочки. Из эпиданамнеза: контакты с больным в семье – 35,7% , пребывание в эндемичных странах – 35,0%.
- Незначительное повышение температуры тела — 69% случаев.
- Заложенность носа, насморк – 35,7%, экзантема (6%).
- Сухой кашель (35,7%), першение и боль в горле — 38,5%.
- Аносмия, агевзия – 28,5%
- Одышка (14,2%) к 6-8 дню заболевания, в отличие от гриппа, пневмония — 21,4%, преимущественно у детей старше 12 лет.
- Ощущение сдавленности в грудной клетке — более 20%.
- Миалгии и утомляемость — 44%. головные боли (8%), сердцебиение (42%).
- Поражение ЖКТ (28,5%) - диарея, тошнота, рвота.
- 62% случаев протекала в легкой форме и (28,5%) бессимптомно, в средне-тяжелой – 31%, тяжелой – 6%.

Факторы риска тяжелого течения коронавирусной пневмонии у детей

- ранний возраст (1-4 года),
- неблагоприятный преморбидный фон (заболевания легких, сердца и сосудов, ожирение, сахарный диабет, б-нь Кавасаки),
- иммунодефицитные состояния различного генеза,
- ко-инфекция респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), гриппом и другими патогенами.

Осложнения SARS-Cov-2 инфекции у детей

- отек легких,
- ОРДС (чаще у детей старшего возраста),
- острая сердечная и почечная недостаточность,
- ИТШ,
- ДВС-синдром,
- полиорганная недостаточность,
- мультисистемный воспалительный синдром (МВС).

Критерии тяжелого течения пневмонии

- *Синдром дыхательной недостаточности* – акроцианоз, периоральный цианоз. При возможности – пульсоксиметрия (SaO_2 ниже 90% - срочная госпитализация в ОРИТ!).
- *Синдром гемодинамической нестабильности* – поражение миокарда (тахикардия, приглушенность тонов, систолический шум), надпочечниковая недостаточность (падение АД, пульс слабого наполнения и напряжения).
- *Рабдомиолиз* – боли в мышцах. Чем тяжелее течение, тем сильнее выражены миалгии и артралгии.
- *Почечная недостаточность* – снижение диуреза
- *Синдром гематологических изменений* – лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.
- *Неврологические синдромы* – нарушения сознания, судороги.
- **Кровохаркание, боли в груди, резко выраженная одышка, судороги – также как и синдром дыхательной недостаточности являются показанием к госпитализации в ОРИТ!**

Острый респираторный дистресс-синдром

ОРДС — тяжелые гемодинамические расстройства в легочной ткани с признаками отека легких.

Клиническая картина — 4 периода

I – скрытый (первые 24 часа) – тахипноэ;

II – начальные изменения: одышка, тахикардия, жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы, $PaO_2 - N$, Rg – усиление легочного рисунка.

III – выраженная ДН: диффузный цианоз, глухость сердечных тонов, ↓ АД, притупление легочного звука, влажные хрипы, кашель с выделением пенистой розовой мокроты, крепитация, $PaO_2 - 50$ мм.рт. ст. Rg – интерстициальный отек легких, 2-х сторонние инфильтративные тени облаковидной формы.

IV – терминальный: прогрессирование ДН, гипоксемия, гипокапния, метаболический ацидоз, легочное сердце.

Критерии диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей (МВС-Д), ассоциированного с COVID-19 (ВОЗ)

- Возраст младше 21 года, лихорадка более 4-х дней, астения, **клинические признаки тяжелого заболевания с полиорганным поражением (вовлечением более 2 систем):** сердечно-сосудистой, мочевыводящей, дыхательной, кровеносной, пищеварительной, нервной, кожи.
- Сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит, воспалительные изменения слизистых оболочек и кожи, гипотония, шок, миокардиальная дисфункция.
- Острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота, боли в животе).
- **Лабораторные признаки воспаления** : повышение уровня СРБ, СОЭ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, ЛДГ, интерлейкина-6, нейтрофилов, снижение уровня лимфоцитов и низкий альбумин.
- **Коагулопатия** (измененное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время).
- Исключение сепсиса, стафилококкового, стрептококкового токсического шоков.
- Маркеры новой коронавирусной инфекции COVID-19 (экспресс-тест ПЦР РНК Coronavirus SARS-CoV-2 или положительный серологический тест) или высокая вероятность контакта с пациентами с COVID-19.

Особенности иммунной системы детей

(Анализ литературы в базах данных PubMed, ClinicalKey, MedLine, Google Scholar)

- Возрастные особенности иммунитета
- Конституциональный лимфоцитоз и сдвиг субпопуляции лимфоцитов в сторону противовоспалительных Т-хелперов 2-го типа
- Меньшее количество фоновых заболеваний
- Перекрестный иммунитет с другими коронавирусами
- Особенности микробной мукозальной колонизации
- Вторичное инфицирование от взрослых
- Особенности рецепторов АПФ2 (более высокое содержание)
- Концепция «тренированного» иммунитета (тренинг иммунной системы в связи с частыми вирусными инфекциями, плановой вакцинацией и длительным пребыванием в детских коллективах)
- Перекрестный эффект от БЦЖ

Особенности лабораторных показателей

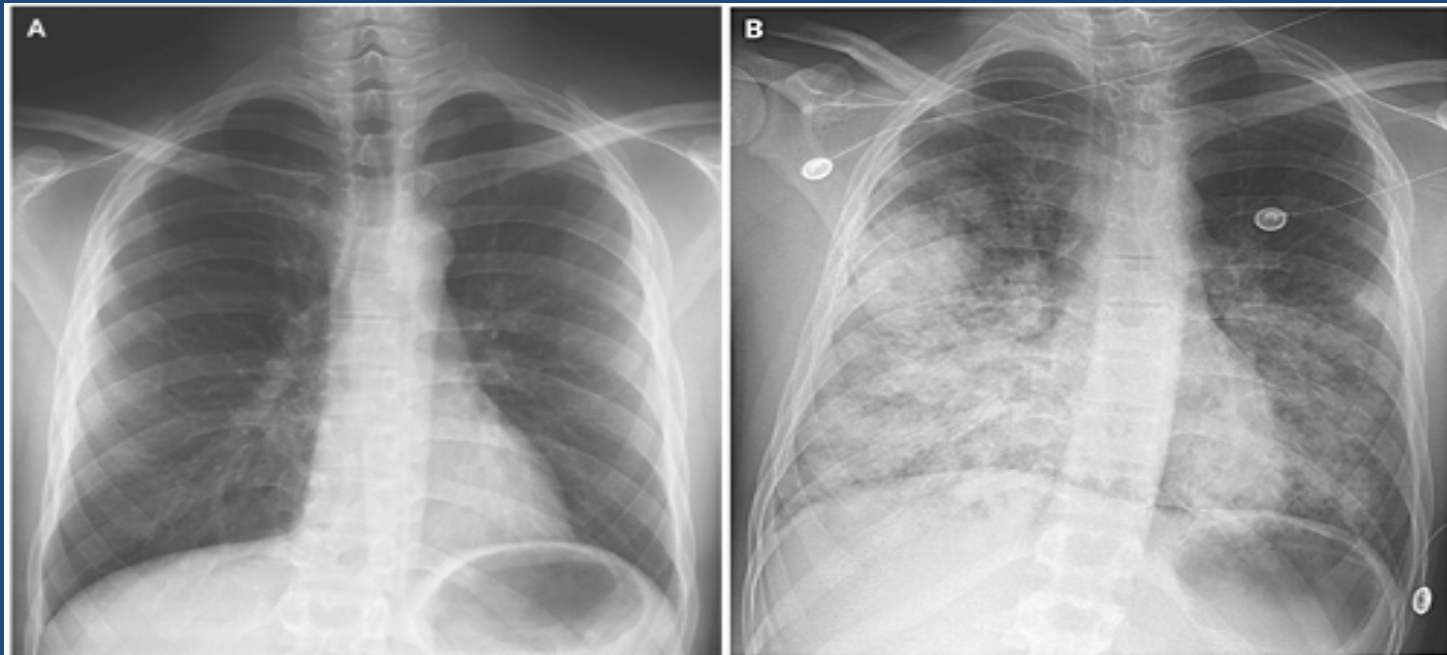
- Вирусология: ПЦР, ИФА (IgM и IgG), иммунофлюоресценция и серология.
- Гемограмма: количество лейкоцитов и нейтрофилов снижено (тяжелые формы — лимфоцитопения, тромбоцитопения).
- С-реактивный белок более 30 мг/л и прокальцитонин более 0,5 нг/мл указывают на вторичную бактериальную инфекцию.
- Печеночные ферменты и ЛДГ (тяжелые формы — повышены).
- Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, фибриноген)

Особенности инструментальных исследований

- При рентгенографии грудной клетки выявляются двухсторонние множественные тени на периферии легких, участки уплотнения округлой формы по типу «матового стекла», перибронхиального расположения.
- На КТ грудной клетки выявляются уплотнения воздушного пространства и помутнения в виде «матового стекла» с консолидацией, утолщением перегородок (симптом «булыжной мостовой»).
- Наличие изменений на Ro и КТ является особенностью коронавирусной инфекции и не коррелирует с тяжестью клинических симптомов.

Поражение легких на рентгенограмме

- снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» с участками консолидации
- уплотнение легочной ткани и утолщение внутридолькового интерстиция



Стартовая терапия

- Раннее начало этиотропной терапии с учетом резистентности циркулирующих штаммов (только препараты с доказанной эффективностью).
- Противовоспалительная терапия (НПВП, антигистаминные препараты).
- Дезинтоксикационная терапия, антиоксиданты.
- Своевременная антибиотикотерапия при развитии бактериальных пневмоний.
- Антикоагулянты.
- При ИТШ назначаются кортикостероиды, интраназальная, масочная оксигенация.

Приоритеты стартовой терапии

- На сегодня нет доказательств эффективности и безопасности применения противовирусных средств у детей с COVID-19.
- Противовирусные препараты прямого действия: работают только при гриппе в первые дни от начала заболевания (48/72 часа).
- Блокада репликации вируса до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой виремии.
- Снижение вероятной диссеминации вирусной инфекции и развития осложнений.
- Подавление развития «цитокинового шторма», провоспалительных реакций и ограничение очага инфекции.
- Уменьшение продукции активных радикалов кислорода, способствующих изменчивости вируса и проявлению его патогенности.

Индукторы интерфероногенеза

- Современные препараты индукторов интерфероногенеза: анаферон, амиксин, лавомакс, циклоферон, эргоферон в педиатрической практике малоэффективны.
- Индукторная система ребенка очень быстро истощается и уже в процессе течения инфекционного процесса (на 3-4 сутки от начала заболевания) индуцированная способность интерферонов значительно снижается.
- Циклоферон может быть назначен при сохраненной способности к продукции интерферонов, а при наличии вирусной инфекции она стремительно падает.

Препараты выбора для химиотерапии гриппа в педиатрической практике

Глобальная программа по гриппу ВОЗ

- Ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (**тамифлю**, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария, **номидес** «Фармасинтез» Россия) занамивир (**реленза**, ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, Россия)
- Адамантаны: блокаторы М-ионного канала: амантадин, **ремантадин**, **ОРВИрем**
- Специфический шаперон гемагглютинин, ингибитор слияния: **арбидол**
- Блокатор NP-белка: **ингавирин**
- Ингибиторы протеолиза – **аминокапроновая кислота**

Химиопрепараты зарегистрированные в мире

- Новые ингибиторы нейраминидазы:
ланинамир «Инавир» (ингаляционная форма),
перамивир «Рапиваб» (BioCryst Pharmaceuticals, США)
(в/в форма) эффективны в отношении вирусов А и В, в том числе А(Н5N1), устойчивых к осельтамивиру.
- Ингибитор РНК-полимеразы — **фавипиравир** — пероральная форма (показал эффективность также при лихорадке Эбола и др. вирусных инфекциях).
- Ингибитор гемагглютинаина — **флудаза**.
- Ингибитор кЭП-зависимой эндонуклеазы - **балоксавира марбоксил** «Ксофлюза» (Япония «Сионоги и Ко» и Roche).

Правила назначения антибиотиков при бронхолегочных осложнениях ОРВИ

- Назначение антибиотиков строго по показаниям (клинико-лабораторные признаки бактериальной инфекции).
- Выбор должен проводиться с учетом спектра действия антибиотика и резистентности возбудителя.
- При назначении перорального антибиотика необходимо учитывать его биодоступность, фармакодинамику, побочные эффекты и комплаентность со стороны больного.

Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний

Консенсусные рекомендации

Глобальная система надзора за гриппом и Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний

1. Амбулаторно без сопутствующей патологии:

макролиды, амоксициллин.

2. Амбулаторно при сопутствующей патологии: бета-лактамы (**цефтриаксон**) + **макролиды.**

3. Стационарно вне ОРИТ: бета-лактамы (**цефотаксим, цефтриаксон, пенициллин G**) + **макролиды.**

4. Стационарно в ОРИТ:

антибиотики гликопептидной структуры: **Ванкомицин;**
линкозамиды: **Клиндамицин.**

при риске *P. aeruginosa* – антисинегнойные

цефалоспорины (**цефтазидим**) или карбапенемы

(**меропенем**) или макролид (**спирамицин, джозамицин**) +

аминогликозид (**амикацин**).

Профилактика ОРВИ

- В разгар эпидемического сезона ОРВИ, приоритетной является неспецифическая профилактика.
- Комплексный подход к неспецифической профилактике должен включать общеукрепляющие, гигиенические методы и применение средств с доказанной эффективностью, обеспечивающих барьерную защиту и положительно влияющих на местный и системный иммунитет ребенка.

Профилактика осложнений ОРВИ

- Дети, перенесшие новую коронавирусную инфекцию COVID-19, а также имевшие контакт в анамнезе с больными новой коронавирусной инфекцией COVID-19, должны в течение одного месяца находиться под диспансерным наблюдением участкового педиатра в поликлинике по месту жительства . Контрольный осмотр ребенка (взятие общего анализа крови) должен осуществляться на 21 дни после выписки из стационара или даты снятия карантина.
- При возникновении лихорадки в период наблюдения: выше 38 (продолжающейся 4-5 дней); 39 и выше — необходима госпитализация в многопрофильной стационар с консультацией инфекциониста, ревматолога, детского кардиолога, реаниматолога по скорой медицинской помощи.

Выводы

- Патогномоничные признаки COVID-19 у детей отсутствуют.
- Дети болеют COVID-19 значительно реже взрослых и переносят заболевание в более легкой форме и бессимптомно.
- Наиболее часто пневмонии наблюдались у детей первого года жизни и пубертатного возраста, что может быть объяснено особенностями иммунитета в данных возрастных группах.
- Незрелость отдельных звеньев врожденного иммунитета, конституционально высокий уровень лимфоцитов, смещение иммунологического ответа в сторону противовоспалительного, активный «тренированный» иммунитет у детей дошкольного и школьного возраста обеспечивает активную противовирусную защиту без развития чрезмерно интенсивного каскада иммунологических реакций при COVID-19 у детей.