



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Α. Συρογιαννόπουλος

**«ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΙ ΤΑΣΕΙΣ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ
ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ασπασίας Ν. Μιχούλα

Λάρισα, Ιούλιος 2016

© 2016 Ασπασία Μιχούλα

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2)

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Δρ. Γεώργιος Α. Συρογιαννόπουλος, Επιβλέπων
Καθηγητής Παιδιατρικής
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δρ. Ιωάννης Φεζουλίδης
Καθηγητής Διαγνωστικής Ακτινολογίας
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δρ. Νικόλαος Σκεντέρης
Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

- 1) Δρ. Γεώργιος Α. Συρογιαννόπουλος, Καθηγητής Παιδιατρικής,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας [Επιβλέπων]

- 2) Δρ. Ιωάννης Φεζουλίδης, Καθηγητής Διαγνωστικής Ακτινολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

- 3) Δρ. Νικόλαος Σκεντέρης, Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

- 4) Δρ. Μιχαήλ Ανθρακόπουλος, Καθηγητής Παιδιατρικής –
Παιδοπνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών

- 5) Δρ. Ιωάννα Γριβέα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής
και Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

- 6) Δρ. Αικατερίνη Βάσσιου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

- 7) Δρ. Σταύρος Διαμαντόπουλος, Λέκτορας Παιδιατρικής –
Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συνέβαλαν στον σχεδιασμό, αλλά και στην υλοποίησή της.

Πρώτα από όλα, θα ήθελα να εκφράσω την βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στον εμπνευστή αυτής της εργασίας, στον Καθηγητή Παιδιατρικής και Διευθυντή της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Γεώργιο Α. Συρογιαννόπουλο. Είναι ιδιαίτερη τιμή, αλλά και τύχη, η ανάθεση, εκ μέρους του, σε εμένα αυτής της εργασίας. Τον ευχαριστώ θερμά για την αδιάκοπη και αμέριστη καθοδήγησή του τόσο κατά τη διάρκεια εκπόνησης αλλά και συγγραφής αυτής της εργασίας, όσο και καθημερινά όλα αυτά τα χρόνια που εργάζομαι στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Όχι μόνο συνέβαλε καθημερινά με τις συμβουλές του στην άρτια επιστημονική μου κατάρτιση, αλλά ήταν για εμένα πηγή έμπνευσης και πρότυπο δημιουργίας. Αποτελεί ιδιαίτερη τιμή να έχω εκπαιδευτεί ως ιατρός, και ειδικότερα ως Παιδίατρος, κοντά στον άνθρωπο που επί 12 συναπτά έτη μάχεται και πέτυχε έναν σκοπό και ένα όνειρο: την οργάνωση μίας Παιδιατρικής Κλινικής – σημείο αναφοράς για την ευρύτερη περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας. Είναι ευτύχημα για εμένα να είμαι μέλος της ομάδας των ιατρών της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με Διευθυντή τον Καθηγητή Παιδιατρικής, κ. Γεώργιο Α. Συρογιαννόπουλο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην κ. Ιωάννα Γριβέα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας. Θεωρώ μεγάλη τύχη που έχω εργαστεί μαζί της. Συνεχίζει έως και σήμερα να βοηθά μέγιστα στην εκπαίδευσή μου. Ήταν πάντα για εμένα παράδειγμα ανθρώπου που

συνεχώς ενθαρρύνει, συμβουλεύει, καθοδηγεί και στηρίζει όλους όσους έχουν όνειρα και στόχους. Την ευχαριστώ θερμά για όλη την βοήθεια που αγόγγυστα προσφέρει σε εμένα.

Επίσης, θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον κ. Νικόλαο Σκεντέρη, Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής, του οποίου ο ρόλος, όλα αυτά τα χρόνια, ήταν καθοδηγητικός και συμβουλευτικός. Με τις υποδείξεις του και την αμέριστη συμπαράσταση του προς εμένα συνέβαλε σημαντικά στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Καθηγητή Παιδιατρικής –Παιδοπνευμονολογίας κ. Μιχαήλ Ανθρακόπουλο. Αποτελεί ιδιαίτερη τιμή για εμένα η αποδοχή του στην πρόσκληση να συμμετάσχει στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή αυτής της διδακτορικής διατριβής. Με την εξαιρετική γνώση των νοσημάτων του αναπνευστικού συνέβαλε τόσο στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων όσο και στην δόμηση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Διαγνωστικής Ακτινολογίας κ. Ιωάννη Φεζουλίδη, μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής και της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, για την καθοδήγησή του στην αξιολόγηση των απεικονιστικών ευρημάτων.

Ευχαριστώ θερμά την κ. Αικατερίνη Βάσσιου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας, τόσο για τη συμβολή της στην περάτωση αυτής της εργασίας με την ολοκλήρωση των ακτινολογικών γνωματεύσεων των ακτινογραφιών θώρακα των μικρών ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη όσο και για την συμμετοχή της στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή.

Ευχαριστώ θερμά τον Λέκτορα Παιδιατρικής – Ενδοκρινολογίας κ. Σταύρο Διαμαντόπουλο όχι μόνο για την συμμετοχή του στην Επταμελή

Εξεταστική Επιτροπή, αλλά πολύ περισσότερο για την αρμονική και ιδιαίτερα δημιουργική συνεργασία μας όλα αυτά τα χρόνια.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον κ. Γεώργιο Τσιμισέλη, Ακτινολόγο, Επιμελητή Α' ΕΣΥ, που με την γνωμάτευση των ακτινογραφιών των μικρών ασθενών συνέβαλε στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κ. Chiara Azzari, και τον κ. Francesco Nieddu, του Νοσοκομείου «Anna Meyer Children's University Hospital» της Φλωρεντίας, για την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας με την διενέργεια μοριακών μεθόδων ανίχνευσης γενετικού υλικού στα δείγματα υπεζωκοτικού υγρού που τους απεστάλησαν.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

<u>Όνοματεπώνυμο:</u>	Μιχούλα Ν. Ασπασία
<u>Διεύθυνση κατοικίας:</u>	Ξενοπούλου 32, Λάρισα
<u>Ημερομηνία γεννήσεως:</u>	10 Μαρτίου 1973
<u>Τόπος γεννήσεως:</u>	Λάρισα
<u>Υπηκοότητα:</u>	Ελληνική
<u>Οικογενειακή κατάσταση:</u>	Παντρεμένη, τρία παιδιά

Σπουδές – Τίτλοι

1996:	Πτυχίο Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Αθηνών (Λίαν Καλώς)
1999-2001:	Ειδικότητα Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική Γ.Ν. Λάρισας
2004-2007:	Ειδικότητα Παιδιατρικής, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Διευθυντής: Γ. Α. Συρογιαννόπουλος)

Σταδιοδρομία

Επαγγελματική προϋπηρεσία – κλινικό έργο

10/12/96 - 29/12/98:	Αγροτική ιατρός του Κέντρου Υγείας Αγίας, Ν. Λάρισας
18/05/99 - 15/05/01:	Ειδικευόμενη στην Παιδιατρική Κλινική του Γ.Ν.Λάρισας
20/10/04 - 14/02/07:	Ειδικευόμενη στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
24/09/07 - 23/09/08:	Επικουρική Παιδιάτρος στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
22/10/08 - 21/10/09:	Επικουρική Παιδιάτρος στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
23/11/09 - 22/11/10:	Επικουρική Παιδιάτρος στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
23/11/10 - 03/06/14:	Επιμελήτρια Β΄ στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
04/06/14 έως σήμερα:	Επιμελήτρια Α΄ στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή σε προγράμματα – μελέτες – επιτροπές

- Μέλος οργανωτικής επιτροπής στο 2^ο Πανελλήνιο Παιδοαλλεργιολογικό Συνέδριο, Βόλος, Σεπτέμβριος 2011.
- Συμμετοχή στην ομάδα εργασίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας στην 1^η Εθνικής Εμβέλειας Μελέτη Επιπολασμού των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και της Χρήσης Αντιβιοτικών στα Ελληνικά Νοσοκομεία (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., Πανεπιστήμιο Κρήτης, ECDC). Ιούνιος 2012.
- Μέλος της ομάδας εκπαίδευσης του Εκπαιδευτικού Προγράμματος του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. για τον έλεγχο και την πρόληψη των πολυανθεκτικών παθογόνων στο νοσοκομειακό χώρο. Ιανουάριος 2015.

Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά

1. Grivea IN, Tsantouli AG, **Michoula AN**, Syrogiannopoulos GA. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage with high heptavalent pneumococcal conjugate vaccine coverage in Central Greece. *Vaccine*. 2011;29:8882-7.
2. Tsironi EE, Zacharaki F, Grivea IN, Tachmitzi SV, **Michoula AN**, Vlychou M, Petinaki E, Syrogiannopoulos GA. European ST80 community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orbital cellulitis in a neonate. *BMC Ophthalmol*. 2012 May 15;12:7. Doi:10.1186/1471-2415-12-7.
3. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Al-Lahham A, Panagiotou M, Tsantouli AG, **Michoula AN**, Ralf Rene Reinert, van der Lindern M. Seven-year surveillance of emm types of pediatric Group A streptococcal pharyngitis isolates in Western Greece. *Plos One*. 2013 Aug 19; 8(8):e71558. doi: 10.1371/journal.pone.0071558.
4. Grivea IN, Priftis KN, Giotas A, Kotzia D, Tsantouli AG, Douros K, **Michoula AN**, Syrogiannopoulos GA. Dynamics of pneumococcal carriage among day-care center attendees during the transition from the 7-valent to the higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in Greece. *Vaccine*. 2014;32:6513–6520.
5. Grivea IN, **Michoula AN**, Basmaci R, Dailiana ZH, Tsimitselis G, Bonacorsi S, Syrogiannopoulos GA. *Kingella kingae* Sequence Type-complex 14 arthritis in a 16-month Child in Greece. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:107-8.
6. Syrogiannopoulos GA, **Michoula AN**, Tsimitselis G, Vassiou K, Chryssanthopoulou DC, Grivea IN. Pneumonia with empyema among children in the first years of high coverage with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis* 2016 (accepted 14 May 2016, epub ahead of print).

Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια

1. Grivea IN, Panagiotou M, Tsantouli AG, **Michoula AN**, Syrogiannopoulos GA. Antibiotic pressure drives nasopharyngeal carriage of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine recipients in Central Greece. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the Infectious Diseases Society of America, Washington, DC, October 2008.
2. Grivea IN, **Michoula AN**, Meridis G, Chryssanthopoulou D, Meridis T, Krikou D.K, Kouraki K.K, Petinaki E, Syrogiannopoulos GA. Pneumococcal infections in Central Greece: Early and late post-heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) period. 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Hague, The Netherlands, June 2011.
3. **Michoula AN**, Grivea IN, Kantzidis G.D, Petinaki E, Syrogiannopoulos G.A “Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pediatric infections in Central Greece: a prospective study during 2010-2011”. 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Thessaloniki, Greece May 8-12, 2012.
4. Grivea I.N, **Michoula A.N**, Tsimitselis G, Tsantsaridou A.J. Chryssanthopoulou D.C, Syrogiannopoulos G.A. *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leucocidin –positive (PVL+) in parapneumonic effusions in Larissa, Central Greece (2005-2013). 32nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Dublin, Ireland May 6-10, 2014.
5. Grivea I.N, **Michoula A.N**, Misiou M.A, Katsamaka G.D, Filippakopoulou I.S, Tsikrikas T.V, Argyzoudi V.I, Syrogiannopoulos G.A. Changes in the management of bronchiolitis in a tertiary care unit in Greece (2004-2024). 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Leipzig, Germany May 12-16, 2015.
6. Grivea I.N, **Michoula A.N**, Almpani M.T, Sourla A.I, Chrysovelidi A.D, Gkouniaroudi E.C, Ntagouloudi A.S, Syrogiannopoulos G.A. Bronchiolitis-associated hospitalizations in neonates and infants: An 11-year study in at tertiary care unit in Greece. 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Leipzig, Germany May 12-16, 2015.

Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια και Συμπόσια

1. Τσάμη–Αγορογιάννη Ι., **Μιχούλα Α.**, Βανιώτη Γ., Σούμπαλη Α., Φωτοπούλου Α., Κατσάβα Α.,Καλαϊτζή Α., «Σαλμονελώσεις και οροαντίδραση Widal» - Αναρτημένη Ανακοίνωση – Poster 38^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2000, Κώς.
2. Παπαδημητρίου Ε., **Μιχούλα Α.**, Αλεξόπουλος Ε., Συρογιαννόπουλος Γ., «Εμπειρία από τα πρώτα έτη λειτουργίας Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας σε Παιδιατρική Κλινική» - Αναρτημένη Ανακοίνωση - Poster 44^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2006, Ρόδος.
3. Κατωπόδης Γ., Παπαδημητρίου Ε., Πετεινάκη Ε., Πουρνάρας Σ., **Μιχούλα Α.**, Γριβέα Ι., Συρογιαννόπουλος Γ., «Λοιμώξεις της κοινότητας από στελέχη *Staphylococcus aureus*

ανθεκτικών στη μεθικιλίνη στα παιδιά της Κεντρικής Ελλάδας κατά τα έτη 2001-2008» - Αναρτημένη Ανακοίνωση – Poster 47^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Ιούνιος 2009, Χανιά.

4. Ζαχαράκη Φ., Τσιρώνη Ε., Γριβέα Ι., Ταχμιτζή Σ., **Μιχούλα Α.**, Βλυχού Μ., Πετεινάκη Ε, Συρογιαννόπουλος Γ., «Σοβαρή νεογνική οπισθοδιαφραγματική κυτταρίτιδα κόγχου οφειλόμενη σε ανθεκτικό στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο». 44^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2011.

Πλήρεις δημοσιεύσεις σε πρακτικά Συνεδρίων

- «Αναζήτηση λοιμωδών παραγόντων στο αίμα και στα ούρα». Ι. Γριβέα, **Α. Μιχούλα**: 17^η Διημερίδα Παιδιατρικών Αναπνευστικών Παθήσεων – μονογραφία Παιδιατρικής Πνευμονολογίας Τεύχος 7 – «Ειδικές Εργαστηριακές Εξετάσεις Νοσημάτων Αναπνευστικού». 2008.

- «Θεραπευτική προσέγγιση της γαστρεντερίτιδας στα παιδιά και στους εφήβους». **Α. Μιχούλα**: Πρακτικά 2^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου για την «Υγεία του Παιδιού και του εφήβου » - ΕΦΥΚΕ (Εταιρεία Φροντίδας, Υγείας και Εκπαίδευσης, Βόλος, Οκτώβριος 2009.

-«Ιοί και κλινικές εκδηλώσεις των καρδιοαναπνευστικών λοιμώξεων». Συρογιαννόπουλος Γ., Μιχούλα Α.: Τόμος εισηγήσεων «Σεμινάριο Παιδιατρικές Λοιμώξεις 2016: Ιογενείς λοιμώξεις». Θεσσαλονίκη, Φεβρουάριος 2016.

Μέλος Επιστημονικών Εταιρειών - Συλλόγων

- Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία
- Εταιρεία Παιδιατρικής Εκπαίδευσης και Έρευνας Κεντρικής Ελλάδας
- Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμώξεων
- Ιατρικός Σύλλογος Λάρισας με ΑΜ: 1881 - 28/8/1996
- Μέλος ESPID (European Society of Pediatric Infectious Diseases)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.....	2
2. Οξεία βρογχολίτιδα.....	4
2.1 Εισαγωγή.....	4
2.2 Ορισμός και παθοφυσιολογία.....	4
2.3 Επιδημιολογία.....	7
2.4 Κλινική εικόνα.....	12
2.5 Αντιμετώπιση.....	15
2.6 Πρόληψη και προφύλαξη.....	24
2.7 Κατευθυντήριες οδηγίες.....	26
2.8 Αλλαγές και τάσεις διαχρονικά.....	28
3. Πνευμονία.....	30
3.1 Εισαγωγή.....	30
3.2 Επιδημιολογία.....	34
3.3 Κλινική εικόνα και διάγνωση.....	36
3.4 Αιτιολογικοί παράγοντες.....	43
3.5 Εργαστηριακός έλεγχος.....	56
3.6 Επιπλοκές.....	58
3.7 Αλλαγές και τάσεις διαχρονικά στην επιδημιολογία.....	62
3.8 Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση.....	67

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή.....	88
2. Υλικό και μέθοδοι.....	91
2.1 Πληθυσμικός μελέτης.....	91
2.2 Ορισμοί.....	92
2.3 Ιστορικό εμβολιασμών.....	94
2.4 Εργαστηριακός έλεγχος στα περιστατικά οξείας βρογχολίτιδας.....	95
2.5 Εργαστηριακός έλεγχος στα περιστατικά πνευμονίας.....	95
2.6 Ηλεκτρονική καταγραφή και δεδομένα.....	98
2.7 Στατιστική ανάλυση.....	99
3. Αποτελέσματα.....	100
3.1 Βρογχολίτιδα.....	100
3.2 Πνευμονία.....	117
4. Σύνοψη ευρημάτων.....	142
5. Συζήτηση.....	143

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ – SUMMARY.....

152

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....

156

Συντομογραφίες

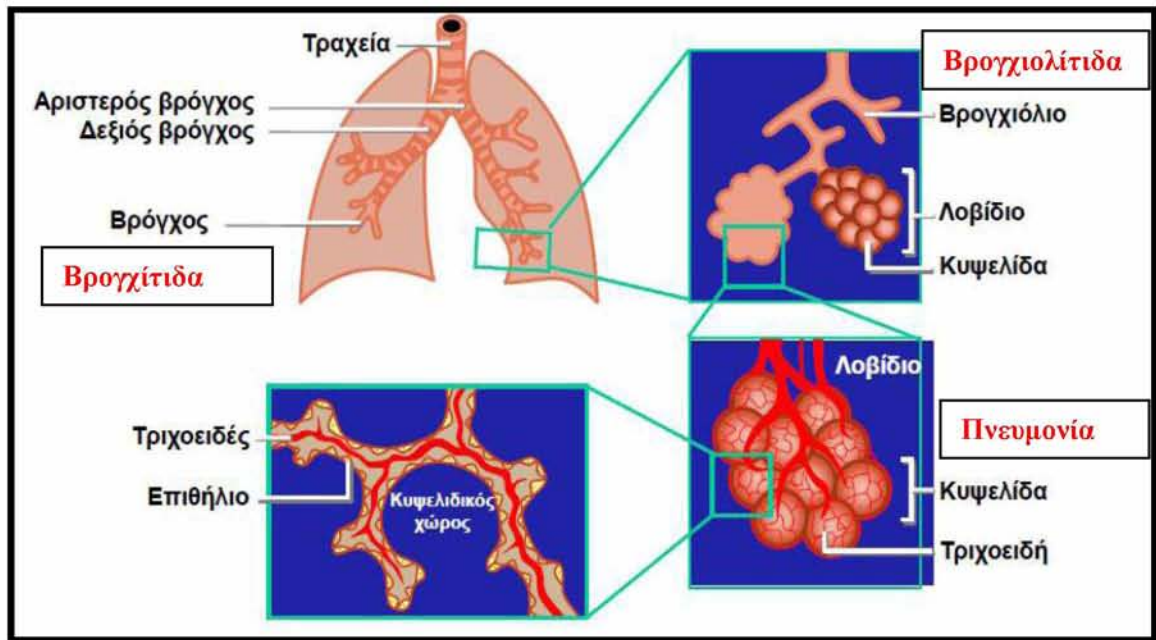
Μ.Α.Φ:	Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας
Μ.Ε.Ν.Ν:	Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών
Μ.Ε.Θ:	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
Π.Ο.Υ:	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
Τ.Ε.Π:	Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
AdV:	Adenovirus
CAP:	Community Acquired Pneumonia
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
ESPID:	European Society of Paediatric Infectious Diseases
FDA:	Food and Drug Administration
hBoV:	human BocaVirus
hMPV:	human MetaPneumoVirus
IDSA:	Infectious Diseases Society of America
IV:	Influenza Virus
MRSA:	Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus
MSSA:	Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
PCR:	Polymerase Chain Reaction
PCV:	Polysaccharide Vaccine
PIDS:	Pediatric Infectious Diseases Society
PIV:	ParaInfluenza Virus
PVL:	Panton Valentine Leucocidin
RSV:	Respiratory Syncytial Virus
RV:	Rinovirus
RT-PCR:	Real time Polymerase Chain Reaction
SIGN:	Scottish Intercollegiate College Network
SpO₂:	Oxygen Saturation by pulse oximetry
VATS:	Video Assisted Thoracoscopic Surgery
WHO:	World Health Organization

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν μία από τις συχνότερες νόσους των παιδιών και την πιο συχνή αιτία για την οποία ζητούν οι γονείς ιατρική συμβουλή. Οι λοιμώξεις από τις οποίες συχνά νοσούν τα παιδιά είναι κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Ωστόσο, το ενδιαφέρον των μελετητών στρέφεται στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού καθώς αυτές ευθύνονται για μεγαλύτερο αριθμό προσέλευσης σε Μονάδες Υγείας και χαρακτηρίζονται από μεγάλη πιθανότητα εισαγωγής σε νοσοκομείο, καθώς και υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών.

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνουν λοίμωξη είτε στο επίπεδο της τραχείας, των βρόγχων ή του πνευμονικού παρεγχύματος, των βρογχιολίων ή/και των κυψελίδων. Οι κλινικοί φαινότυποι λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος καθορίζονται ανάλογα με το επίπεδο της λοίμωξης [Εικόνα 1]. Αυτές που περιγράφονται στα παιδιά είναι: 1) η βρογχίτιδα 2) η πνευμονία και η 3) η οξεία βρογχιολίτιδα [1-7].



Εικόνα 1: Ανατομία του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και κλινικοί φαινότυποι στα παιδιά ανάλογα με το επίπεδο της λοίμωξης

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες προσαγωγής των παιδιών σε ΤΕΠ (18% επί του συνόλου των επισκέψεων), καθώς και μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως (15% επί του συνόλου αιτίων θανάτου στα παιδιά <5 ετών) [8, 9]. Μεταξύ των παιδιών με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που θα επισκεφτούν το ΤΕΠ το 30-40% θα χρειαστεί να νοσηλευτεί. Η συχνότητα νοσηλείας είναι 2-3 φορές υψηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες [8, 9].

Η καταγραφή των περιστατικών λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτελεί σημαντικό βήμα στη γενικότερη προσπάθεια αναγνώρισης των βασικών χαρακτηριστικών τους τόσο όσον αφορά στην επιδημιολογία τους όσο και στην αντιμετώπισή τους.

Οι γνώσεις μας για την επιδημιολογία, την παθοφυσιολογία, την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος έχουν αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, με το μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον να εστιάζεται στην βρογχιολίτιδα και στην πνευμονία.

2. Οξεία βρογχιολίτιδα

2.1 Εισαγωγή

Η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί τον πιο συχνό κλινικό φαινότυπο λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος των βρεφών ηλικίας <12 μηνών και την συχνότερη αιτία νοσηλείας στο Νοσοκομείο σε αυτή την ηλικιακή ομάδα [10-15]. Ανάλογα με τη χρονική περίοδο ή τη χώρα, μπορεί κανείς να διακρίνει ιδιαίτερη ετερογένεια, τόσο ως προς τον ορισμό της όσο και ως προς τις μεθόδους αντιμετώπισής της [16-18].

2.2 Ορισμός και παθοφυσιολογία

Ως οξεία βρογχιολίτιδα χαρακτηρίζεται μία ιογενούς αιτίας οξεία φλεγμονή των επιθηλιακών κυττάρων που επενδύουν τους μικρούς αεραγωγούς, δηλαδή τα βρογχιόλια. Λόγω πρακτικής αδυναμίας τεκμηρίωσης των παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών της, οι διάφοροι ορισμοί που έχουν δοθεί στη «βρογχιολίτιδα» βασίζονται στα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου [19].

Σε μελέτες από το Ηνωμένο Βασίλειο, όπως αυτή των ερευνητών από το Πανεπιστήμιο του Nottingham [20], ως «βρογχιολίτιδα» αναφέρεται ένα εποχιακό ιογενές σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πυρετό, ρινόρροια, ξηρό βήχα και σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας. Από την ακρόαση του θώρακα γίνονται αντιληπτοί επιπρόσθετοι ήχοι, όπως λεπτοί εισπνευστικοί τρίζοντες ή/και εκπνευστικοί συρίττοντες.

Αντίστοιχα, από τις ανακοινώσεις της Αμερικάνικης Ακαδημίας της Παιδιατρικής (American Academy of Pediatrics, AAP), ορίζεται ως «οξεία βρογχιολίτιδα» η οντότητα που συνδυάζει μία κλινική συμπτωματολογία ιογενούς πρόδρομης ίωσης του ανώτερου αναπνευστικού, που ακολουθείται από αυξημένο έργο αναπνοής (αναπνευστική δυσχέρεια) και συριγμό, σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών [29].

Σημειώνεται ότι στη βιβλιογραφία, λόγω των συχνών επεισοδίων συριγμού ως απότοκου των ιογενών λοιμώξεων, όπως αυτών από ρινοϊούς, γίνεται προσπάθεια να απομονωθούν μόνο τα «πραγματικά» επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας. Για το λόγο αυτό, όπως επισημαίνεται χαρακτηριστικά και στις θέσεις ομοφωνίας της Ελληνικής Παιδοπνευμονολογικής Εταιρείας, οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στα βρέφη ηλικίας <12 μηνών με το πρώτο επεισόδιο συριγμού – βρογχιολίτιδας [13].

Η γνώση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού στους αεραγωγούς των βρεφών που νοσούν από οξεία βρογχιολίτιδα καθιστά την αναγνώριση της κλινικής εικόνας της νόσου αλλά και την αντιμετώπιση της ευκολότερη, αλλά και ακριβέστερη.

Αρχικά εμφανίζεται ιογενής λοίμωξη με σημειολογία από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (κόρυζα: ρινικές εκκρίσεις και απόφραξη), επεκτείνεται

στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα συνήθως σε 3-5 ημέρες με αποτέλεσμα φλεγμονή του επιθηλίου των τελικών αεραγωγών, δηλαδή των βρογχιολίων, περιβρογχική διήθηση πρωτίστως ουδετεροφίλων, αλλά και άλλων λευκοκυττάρων, καθώς και οίδημα του υποβλεννογόνιου χιτώνα.

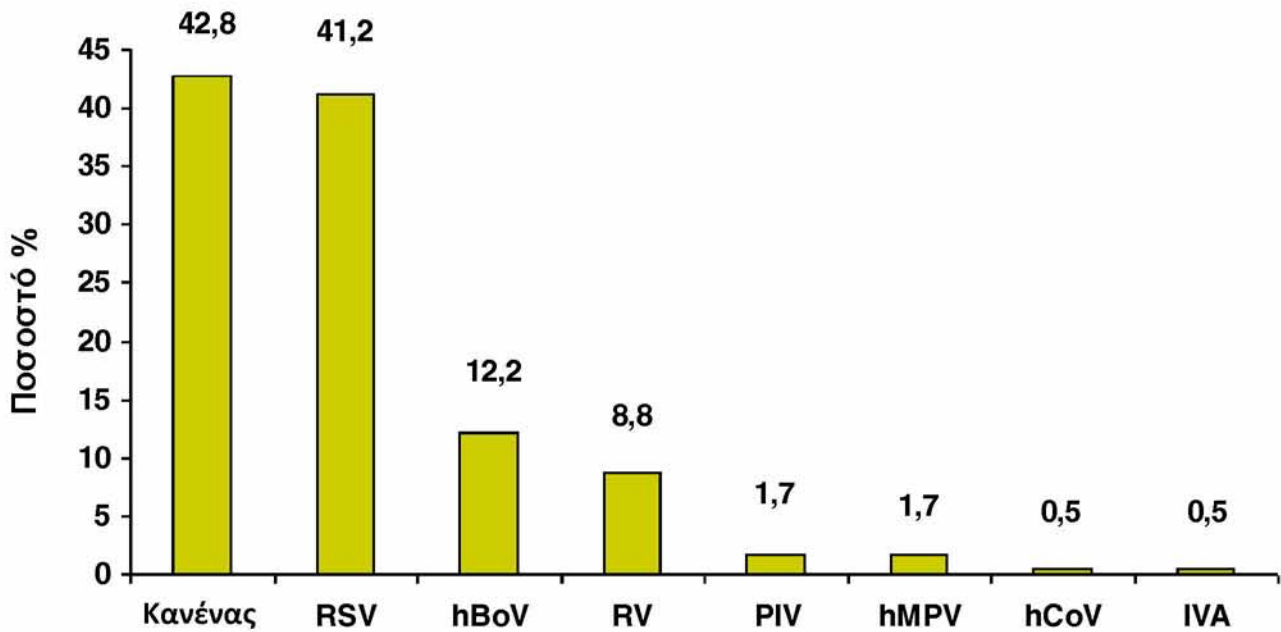
Βύσματα πυκνόρρευστης βλέννης, αλλά και νεκρά κύτταρα που αποπίπτουν από το επιθήλιο καθώς και ινική στους αεραγωγούς, παράλληλα με το υπάρχον οίδημα του τοιχώματος του αεραγωγού, προκαλούν μερική ή, σπάνια, απόφραξη των αεραγωγών (των βρογχιολίων). Ο βαθμός στένωσης/απόφραξης των αεραγωγών ευθύνεται για την κλινική σημειολογία των βρεφών με οξεία βρογχολίτιδα, τα οποία μπορεί να εμφανίσουν αρχικά αύξηση του αριθμού των αναπνοών τους έως και σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια. Επιπλέον, ο μηχανισμός βαλβίδας και η παγίδευση αέρα στα στενωμένα βρογχιόλια προκαλεί διάταση του πνεύμονα, ενώ η πλήρης απόφραξη μπορεί να οδηγήσει σε ατελεκτασία του πνευμονικού παρεγχύματος. Η αύξηση του έργου της αναπνοής εξηγεί την αναπνευστική δυσχέρεια στα βαρύτερα περιστατικά, ενώ η ανομοιογένεια στην κατανομή του αερισμού σε σχέση με την αιμάτωση οδηγεί σε υποξαιμία και δευτερευόντως σε υπερκαπνία [12, 21].

Η σύσπασση των λείων μυϊκών ινών δεν φαίνεται να συμβάλλει στην αποφρακτική πνευμονική νόσο στην οξεία βρογχολίτιδα, γεγονός που ερμηνεύει και την έλλειψη αποτελεσματικότητας των β2-αγωνιστών στην αντιμετώπιση της νόσου [22].

2.3 Επιδημιολογία

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι περίπου 1 στα 3 παιδιά ηλικίας <12 μηνών θα νοσήσουν από βρογχολίτιδα κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων μηνών της ζωής τους. Η οξεία βρογχολίτιδα αποτελεί την πιο συχνή νόσο του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στον πρώτο χρόνο της ζωής, αλλά και την πιο συχνή αιτία νοσηλείας στο Νοσοκομείο, ιδιαίτερα των βρεφών ηλικίας <6 μηνών. Κάθε χρόνο 100.000 νέα περιστατικά οξείας βρογχολίτιδας καταγράφονται παγκοσμίως και από αυτά 1-3% θα νοσηλευτεί τελικά σε νοσοκομείο [23-25]. Η βρογχολίτιδα είναι 1,25 φορές συχνότερη στα αγόρια από ότι στα κορίτσια και τα αγόρια έχουν 1,25 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσηλευτούν σε νοσοκομείο και 1,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα η νόσησή τους να αποβεί θανατηφόρος [26-28].

Από τους ιούς που ευθύνονται για βρογχολίτιδα στο 45-70% αίτιο είναι ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ενώ από τους πιο πρόσφατα αναγνωρισθέντες ιούς αρκετό ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος του μεταπνευμονοϊού και του ιού boca [29, 30]. Άλλοι ιοί που έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτιο βρογχολίτιδας είναι οι ρινοϊοί (RV), οι αδενοϊοί (AdV), οι κοροναϊοί, (hCoV), οι ιοί της παραγρίπης (PIV) και της γρίπης (IV). Στο Σχήμα 1 καταγράφονται τόσο τα περιστατικά στα οποία απομονώθηκε κάποιος ιός όσο και τα αρνητικά δείγματα, επί συνόλου 375 περιστατικών οξείας βρογχολίτιδας στην Ισπανία (Σεπτέμβριος 2005 – Οκτώβριος 2008) [30].



Σχήμα 1: Τεκμηρίωση του αιτίου οξείας βρογχιολίτιδας σε σχετικά πρόσφατη μελέτη από την Ισπανία [30]

Τα τελευταία χρόνια ελκύει το ενδιαφέρον το γεγονός πως, σε άλλοτε άλλο βαθμό, οι βρογχιολίτιδες μπορεί να είναι αποτέλεσμα συν-λοίμωξης από δύο ή, πιο σπάνια, τρεις ιούς [30].

Στον Πίνακα 1 καταγράφεται η συχνότητα ανίχνευσης κάθε ιού ως αιτίου σε 318 νοσηλευόμενα, λόγω βρογχιολίτιδας, παιδιά <2 ετών στη Μαδρίτη (Σεπτέμβριος 2005 – Αύγουστος 2008) [30]. Ο μεταπνευμονοϊός και ο bocavirus συχνά ανευρίσκονται ως αίτιο συν-λοίμωξης σε περιστατικά οξείας βρογχιολίτιδας.

	Σύνολο 368 ιών n (%)	196 λοιμώξεις με 1 ιό (single infection) n (%)
RSV	195 (53)	137 (69,3)
hRV	64 (17,4)	24 (12,2)
hBocavirus	42 (11,4)	14 (7,1)
AdV	28 (7,6)	3 (1,5)
hMPV	13 (3,5)	11 (5,6)
PIV 1-4	12 (3,2)	3 (1,5)
Influenza	5 (1,3)	4 (2)
Enterovirus	5 (1,3)	-
Coronavirus	4 (1)	-

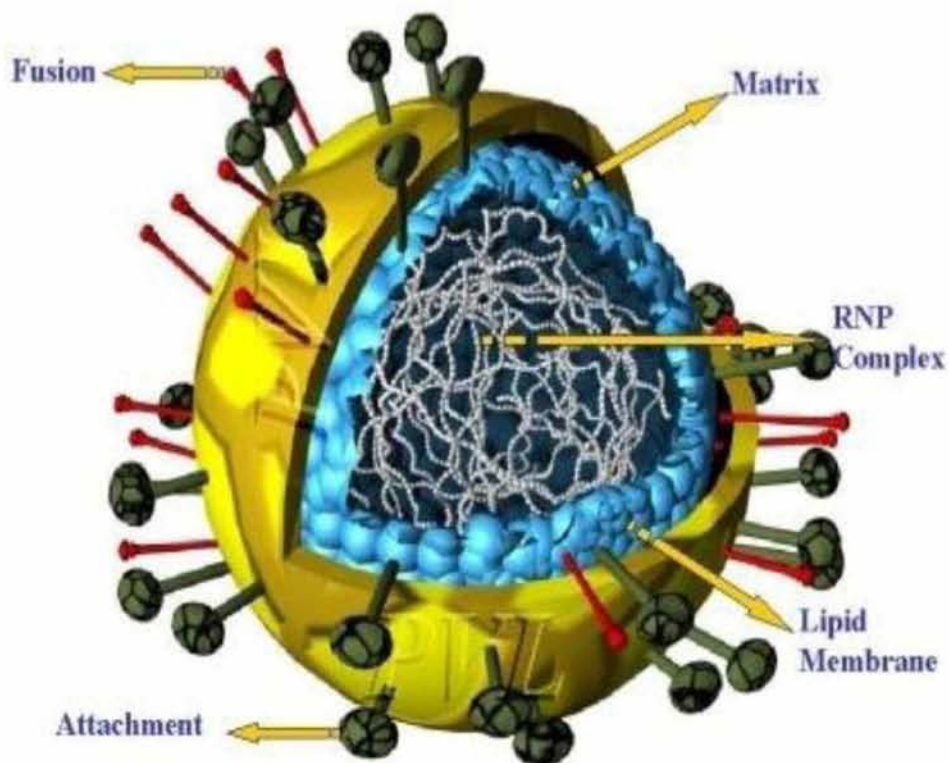
Πίνακας 1: Συχνότητα των ανιχνευθέντων ιών επί του συνόλου των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα και ποσοστό στο οποίο ο ιός ήταν το μοναδικό αίτιο της οξείας βρογχιολίτιδας [30]

Γνωρίζουμε ήδη από το έτος ανακάλυψης της ιντερφερόνης (1957) ότι οι ιοί αλληλεπιδρούν. Σε αρκετές μελέτες καταγράφεται η παρατήρηση ότι η παρουσία ενός ιού σε έναν ασθενή μπορεί να προάγει την μερική ή πλήρη προστασία του από κάποιον άλλο ιό (virus interference) [31].

Παρά το γεγονός ότι σε κάποιες μελέτες περιγράφεται πως τα περιστατικά βρογχιολίτιδας από >1 ιούς ταυτόχρονα είναι μεγαλύτερης βαρύτητας, συνολικά τα ερευνητικά αποτελέσματα για τις συν-λοιμώξεις είναι αμφιλεγόμενα και απαιτείται να αποσαφηνιστούν στο μέλλον [31].

Από τους αιτιολογικούς παράγοντες της βρογχιολίτιδας, οι περισσότερες μελέτες αφορούν τον RSV (Respiratory Syncytial Virus), που αποτελεί και το συχνότερο αίτιο της νόσου. Η περιγραφή της μοριακής δομής

του RSV (Εικόνα 2) έχει συμβάλει σημαντικά στις γνώσεις μας για τις παθοφυσιολογικές διαταραχές της οξείας βρογχιολίτιδας [32].

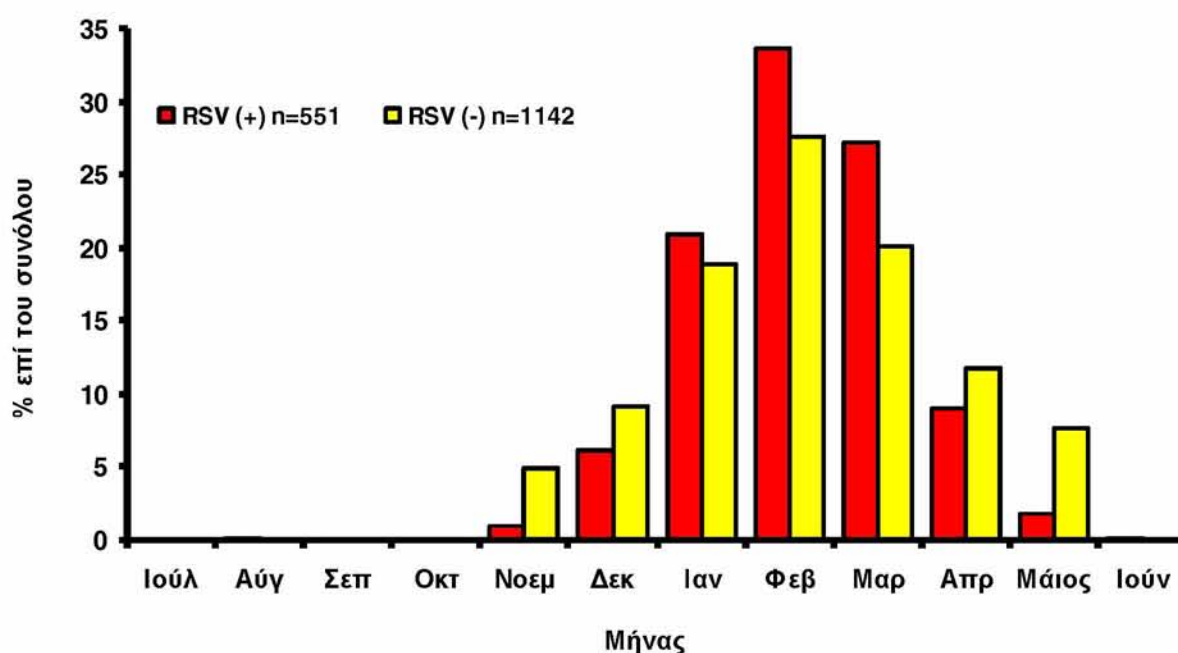


Εικόνα 2: Δομή και κύρια μορφολογικά χαρακτηριστικά του RSV

Πρόκειται για RNA ιό που πρωτοπεριγράφηκε το 1960 και διαθέτει δύο γλυκοπρωτεΐνες, αυτή της σύντηξης και εκείνη της σύνδεσης του ιού (Εικόνα 2). Το 50% των βρεφών θα νοσήσουν από τον RSV, ενώ μέχρι το τέλος του 2ου έτους ζωής έχει προσβληθεί το σύνολο του πληθυσμού τουλάχιστον μία φορά από RSV [33, 34].

Στη μελέτη των Κωνσταντόπουλου και συν [35] περιγράφεται χαρακτηριστικά η εποχική κατανομή των περιστατικών βρογχιολίτιδας στον ελλαδικό χώρο και συγκεκριμένα σε 4 πόλεις (Αθήνα, Πάτρα, Θεσσαλονίκη,

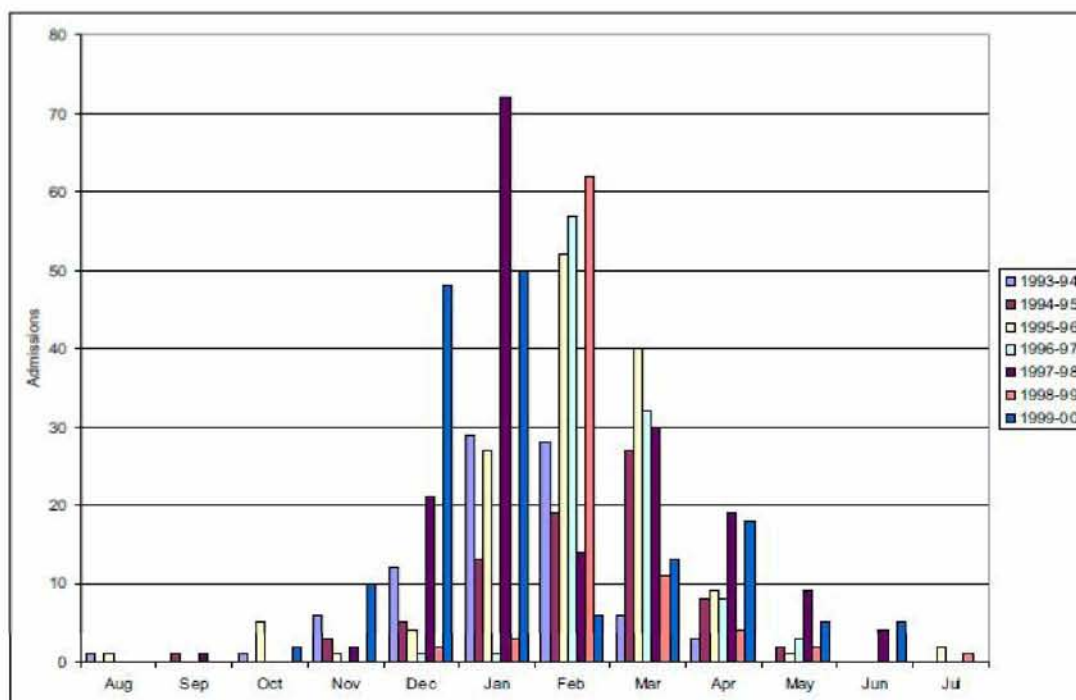
Ηράκλειο) για δύο αναπνευστικές περιόδους στο χρονικό διάστημα 1998-2000. Η κορύφωση της επίπτωσης όλων των περιστατικών βρογχιολίτιδας, αλλά και αυτών στα οποία απομονώθηκε στις ρινικές εκκρίσεις ο RSV, αφορά στους μήνες Φεβρουάριο και Μάρτιο (Σχήμα 2).



Σχήμα 2: Εποχική κατανομή των περιστατικών οξείας βρογχιολίτιδας σε 4 πόλεις στην Ελλάδα [35]

Γενικότερα, όσον αφορά στην εποχική κατανομή των περιστατικών οξείας βρογχιολίτιδας, είτε από RSV ή από άλλους ιούς, υπάρχουν μικρές ή μεγάλες διαφορές από χώρα σε χώρα που εξαρτώνται από το γεωγραφικό μήκος και πλάτος [36].

Στο σχήμα 3 απεικονίζεται η εποχική κατανομή περιστατικών οξείας βρογχιολίτιδας από τον RSV σε βρέφη στη Νορβηγία σε διάστημα 7 αναπνευστικών περιόδων (1993-2000) [37].



Σχήμα 3: Εποχική κατανομή των περιστατικών οξείας βρογχιολίτιδας από RSV στη Νορβηγία [37]

2.4 Κλινική εικόνα

Το ιστορικό, αλλά και τα επιδημιολογικά στοιχεία, βοηθούν ώστε να περιληφθεί η οξεία βρογχιολίτιδα στη διαφορική διάγνωση βρέφους με ιστορικό ρινίτιδας, ήπιου βήχα που εξελίχθηκαν σε συμπτώματα από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Κλινικά σημεία και συμπτώματα της οξείας βρογχιολίτιδας αποτελούν: η ρινόρροια, ο βήχας, η δύσπνοια, όπως αυτή

εκφράζεται με τον αυξημένο αριθμό αναπνοών ή/ και τον γογγυσμό ή/και την αναπέταση των ρινικών πτερυγίων, το ρουθούνισμα ή/και τη χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών, δηλαδή τις εισολκές των υποπλεύριων/μεσοπλεύριων διαστημάτων και, σε μεγαλύτερης βαρύτητας περιστατικά, της σφαγής [38].

Απαραίτητη γνώση για την αναγνώριση της ταχύπνοιας είναι η γνώση του φυσιολογικού αριθμού αναπνοών στα βρέφη σύμφωνα με τον ΠΟΥ [39]. Ως ταχύπνοια ορίζεται για τα τελειόμηνα νεογνά ο αριθμός >60 αναπνοές/λεπτό και για τα βρέφη ηλικίας 2-12 μηνών >50 ανά λεπτό. Αξίζει να σημειωθεί πως στη βιβλιογραφία επισημαίνεται η αξία της μέτρησης των αναπνοών επί ένα (τουλάχιστον) λεπτό (60 sec) και όχι η μέτρηση με το ρολόι για μικρότερα χρονικά διαστήματα και αναγωγή στα 60 sec [40].

Επιπλέον, το βρέφος μπορεί να εμφανίσει επιπλέον αδυναμία σίτισης, νωθρότητα, σημεία αφυδάτωσης ή και κυάνωση. Στα περιστατικά οξείας βρογχιολίτιδας και ανάλογα με τον ιογενή αιτιολογικό παράγοντα η θερμοκρασία κυμαίνεται από φυσιολογική έως >38,5°C [41].

Παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με τη βαρύτητα της νόσου είναι [42]:

1. προωρότητα
2. ηλικία <6 μηνών
3. συγγενής καρδιοπάθεια
4. βρογχοπνευμονική δυσπλασία
5. κυστική ίνωση
6. ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος
7. χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο διαβίωσης

8. συνωστισμός και πολυμελής οικογένεια

9. έκθεση στον καπνό του τσιγάρου

10. υποσιτισμός

Αντίστοιχα, παράγοντες που αυξάνουν την επίπτωση της λοίμωξης αποτελούν οι εξής [42]:

1. μικρή ηλικία

2. πολύδυμη κύηση

3. ιστορικό ατοπίας

4. έλλειψη εκπαίδευσης των γονέων

5. πολυμελής οικογένεια

6. απουσία μητρικού θηλασμού

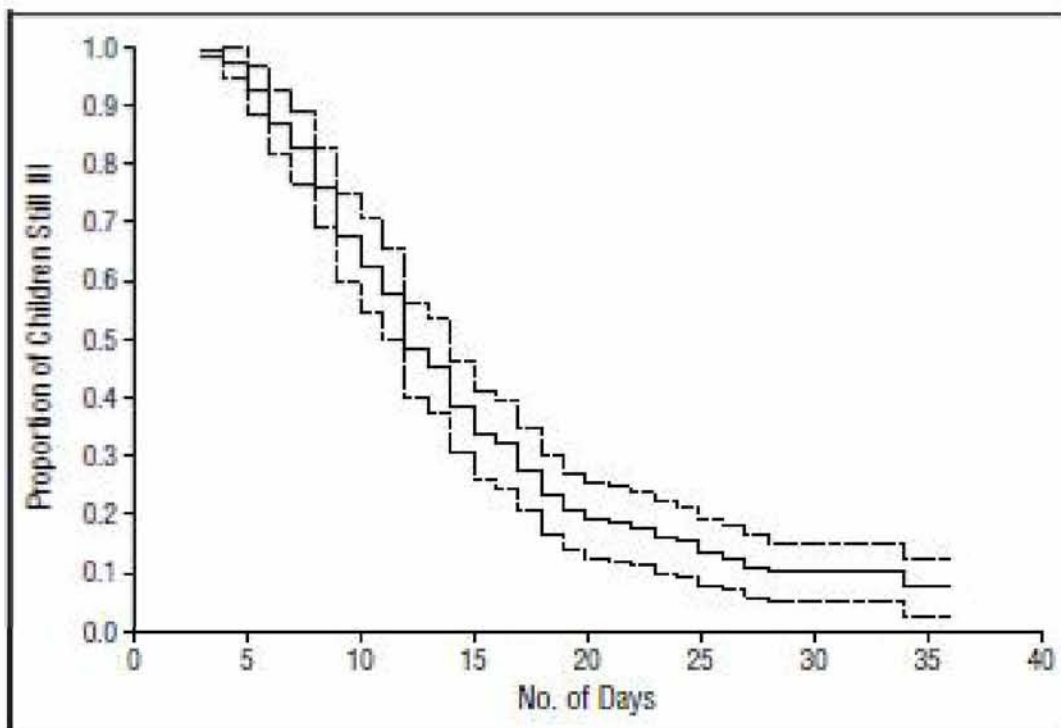
7. ύπαρξη παιδιών σχολικής ηλικίας στην οικογένεια

8. βρεφονηπιακός σταθμός

9. έκθεση σε καπνό τσιγάρου

10. προηγηθείσα νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών και έξοδος από αυτήν μεταξύ Οκτωβρίου και Μαρτίου.

Η διάρκεια της νόσου κυμαίνεται από λίγες ημέρες έως και 2 εβδομάδες, ενώ υπολειμματικά στοιχεία της συμπτωματολογίας μπορεί να υπάρχουν σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών ακόμη και για 4-5 εβδομάδες αργότερα [43] (Σχήμα 4).



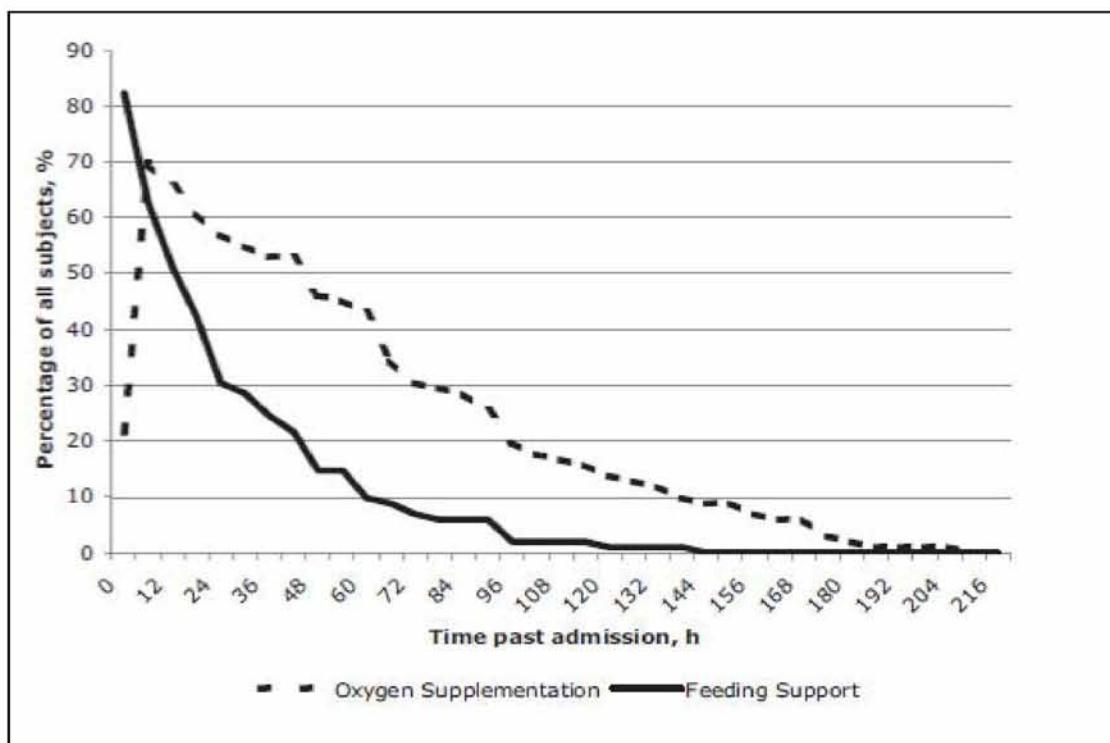
Σχήμα 4: Ποσοστό παιδιών με συμπτωματολογία βρογχιολίτιδας έως και 35 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου [43]

2.5 Αντιμετώπιση

Χρειάστηκε να περάσουν αρκετά χρόνια ώστε να καταλήξει η διεθνής βιβλιογραφία στο συμπέρασμα ότι η βρογχιολίτιδα αποτελεί ένα «μεγάλο» νόσημα με «μικρές» ωστόσο, θεραπευτικές επιλογές και δυνατότητες [44-50].

Τα απαραίτητα μέτρα αντιμετώπισης της βρογχιολίτιδας, για τα οποία υπάρχει πλήρης σύγκλιση στη βιβλιογραφία, αποτελούν η χορήγηση οξυγόνου με ρινικούς σωληνίσκους ή hood, εφόσον το βρέφος παρουσιάζει υποξαιμία, καθώς και η ενδοφλέβια ενυδάτωση ή σίτιση με ρινογαστρικό καθετήρα για αποκατάσταση των προβλημάτων σίτισης που ανακύπτουν από

την ρινική απόφραξη αλλά και από την άλλοτε, άλλου βαθμού αναπνευστική δυσχέρεια του βρέφους. Συνήθως η χορήγηση παρεντερικώς ενυδάτωσης σταματά πολύ νωρίτερα από την χορήγηση οξυγόνου [51] (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Ποσοστό περιστατικών βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα με ανάγκη χορήγησης οξυγόνου και ενδοφλέβιας ενυδάτωσης κατά την διάρκεια νοσηλείας [51]

Παλαιότερα, η εκτίμηση τόσο της βαρύτητας της νόσου γενικά όσο και των αναγκών σε εξωγενώς χορηγούμενο οξυγόνο γινόταν αποκλειστικά με κλινικά κριτήρια. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 και μετά η χρήση της παλμικής οξυμετρίας αποτέλεσε ένα σημαντικό βήμα. Ωστόσο, η γνώση του SpO_2 φαίνεται πως επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τους γιατρούς τόσο στην απόφασή τους για εισαγωγή του βρέφους στο Νοσοκομείο όσο και στην

απόφασή τους για το ποια είναι η ασφαλής χρονική στιγμή εξόδου του από αυτό.

Ορισμένες μελέτες τεκμηριώνουν πιθανό όφελος στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας από τη χορήγηση κάποιων από τα εισπνεόμενα φάρμακα με βρογχοδιασταλτική δράση. Ωστόσο, όπως χαρακτηριστικά επισημαίνεται σε μετα-αναλύσεις, αλλά και στις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στα αποτελέσματα των μελετών, με τις πλέον πρόσφατες να μην υποστηρίζουν τη χρήση άλλης φαρμακευτικής αγωγής πέραν της οξυγονοθεραπείας [13, 46-50].

2.5.1 β2 - αγωνιστές

Υπάρχουν δύο σχετικά πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις [52, 53] οι οποίες καταλήγουν στο ότι τα νεφελοποιημένα βρογχοδιασταλτικά είναι αναποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας, υποστηρίζοντας τις συστάσεις και τις κατευθυντήριες οδηγίες από την Αμερική [47], αλλά και από το Ηνωμένο Βασίλειο [48], που δεν έχουν συμπεριλάβει τη χρήση τους ως συνιστώμενη αγωγή για κάθε περιστατικό οξείας βρογχιολίτιδας. Παρά την ήπια βελτίωση της κλινικής βαθμολογίας βαρύτητας που κάποιες μελέτες ανέδειξαν, όλο και πιο έντονα πλέον διαφαίνεται το ότι τα βρογχοδιασταλτικά δεν είναι σε θέση να βελτιώσουν τον κορεσμό οξυγόνου, ούτε να ελαττώσουν την πιθανότητα εισαγωγής ή την διάρκεια νοσηλείας [47, 50].

2.5.2 Αδρεναλίνη (Επινεφρίνη)

Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα, η νεφελοποίηση με αδρεναλίνη φαίνεται πως είναι η μόνη πιθανόν φαρμακευτική θεραπεία με κάποια, ίσως, αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας. Η χορήγηση της αδρεναλίνης σε εξωτερικούς ασθενείς σε ΤΕΠ ανέδειξε θετικά αποτελέσματα, βελτιώνοντας την κλινική βαθμολόγηση βαρύτητας αλλά και, βραχυπρόθεσμα, τα ποσοστά εισαγωγής στο Νοσοκομείο. Ωστόσο, δεν έχουν παρατηρηθεί ανάλογα οφέλη ως προς την μακροπρόθεσμη πιθανότητα εισαγωγής στο Νοσοκομείο ή τη διάρκεια της νοσηλείας [47, 54, 55]. Δεδομένης της έλλειψης μελετών για τις πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις της, δεν συνιστάται η χορήγηση της αδρεναλίνης ως αγωγή ρουτίνας και δεν πρέπει να χορηγείται ως κατ'οίκον αγωγή [46, 50].

2.5.3 Κορτικοστεροειδή

Τόσο η συστηματική όσο και η «σε μορφή εισπνεόμενων» χρήση των κορτικοστεροειδών έχουν ερευνηθεί ως πιθανό μέτρο αντιμετώπισης της οξείας βρογχιολίτιδας. Τα αποτελέσματα των μελετών έχουν πρόσφατα συνοψιστεί σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις [53, 56, 57] και έχουν αποτυπωθεί σε κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της νόσου [46-48]. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών, τόσο σε συστηματική όσο και σε εισπνεόμενη μορφή, στην πιθανότητα εισαγωγής στο Νοσοκομείο καθώς και στη διάρκεια

νοσηλείας. Επιπλέον, η χρήση τους σε εισπνεόμενη μορφή δεν φαίνεται πως επιφέρει καμία επίδραση στην πρόληψη του μετα-λοιμώδους συριγμού [57].

2.5.4 Συνδυασμός αδρεναλίνης και κορτικοστεροειδών

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη από τον Καναδά από τους Plint και συνεργάτες [58] αναδείχθηκε θετική επίδραση στην πρόληψη της εισαγωγής στο Νοσοκομείο της συνδυασμένης θεραπείας με νεφελτοποιημένη αδρεναλίνη και δεξαμεθαζόνη από το στόμα. Ωστόσο, οι πολύ υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης (1 mg/kg, ακολουθούμενη από 0,6 mg/kg/ημ. για τις επόμενες 5 ημέρες) που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την μελέτη, καθώς και η παρατεταμένη θεραπεία σε μία ηλικιακή ομάδα ιδιαίτερα ευαίσθητη, όπως είναι η βρεφική ηλικία, εγείρει ανησυχίες όσον αφορά στις ενδεχόμενες μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των κορτικοστεροειδών στην νευρογνωστική ανάπτυξη των παιδιών και πιθανόν στην ανάπτυξη νέων κυψελίδων καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα για τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια αυτών των συνδυασμών. Μένει να αποσαφηνιστεί η αποτελεσματικότητα ενός τέτοιου συνδυασμού στο μέλλον [47, 55].

2.5.5 Υπέρτονο διάλυμα NaCl 3%

Τα τελευταία χρόνια, ένα σημαντικό τμήμα της βιβλιογραφίας έχει υποστηρίξει τη χρήση του νεφελτοποιημένου υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% (Hypertonic Saline, HS). Στη δημοσίευση των Mandelberg και Amirav [59] περιγράφονται τυχόν μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δράση του HS, που

περιλαμβάνουν τη μείωση του οιδήματος του τοιχώματος των αεραγωγών, την κάθαρση της βλέννης και την βελτίωση, λόγω ρευστοποίησης, των εκκρίσεων.

Σε κάποιες μελέτες βρέθηκε ότι η χρήση του HS σε νοσηλευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται πως μειώνει την παραμονή τους στο Νοσοκομείο. Επιπλέον, υπάρχει και μελέτη καταγραφής της δράσης του υπέρτονου 5% NaCl, η οποία έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τη νεφελοποίηση με φυσιολογικό ορό, ενώ δεν υπάρχει διαφορά σε σύγκριση με το 3% NaCl [60].

Παρά την έλλειψη ισχυρών αποδεικτικών στοιχείων για να θέσουν τη χρήση του HS ως πρώτης γραμμής θεραπεία στη βρογχολίτιδα, οι μελέτες έδειξαν ότι πρόκειται για ένα μη επεμβατικό, υψηλού προφίλ ασφάλειας θεραπευτικό μέσο, με χαμηλό κόστος. Μελέτη των Ralston και των συν [61] έδειξε ότι είναι ασφαλές ακόμη και όταν χορηγείται μόνο του χωρίς σαλβουταμόλη, αντικρούοντας άλλες μελέτες ότι η χορήγηση του HS θα μπορούσε να προκαλέσει βρογχοσύσπασση και θα πρέπει για τον λόγο αυτό να χορηγείται πάντα από κοινού με βρογχοδιασταλτικά.

Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες στις οποίες δεν κατέστη δυνατόν να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα του HS στη βρογχολίτιδα, αν και ανέδειξαν ελάττωση του ρυθμού εισαγωγής στο νοσοκομείο, η οποία συνέπεσε με μια παροδική βελτίωση της κλινικής σοβαρότητας (κλινική βαθμολόγηση βαρύτητας).

Επιπλέον, νεότερες μελέτες και μετα-αναλύσεις δεν επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα αυτής της αγωγής [62-64].

2.5.6 Αντιβιοτικά

Η χρήση αντιβιοτικών σε παιδιά με οξεία βρογχολίτιδα έχει απασχολήσει τη βιβλιογραφία. Οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση των αντιβιοτικών μόνο όταν μια βακτηριακή λοίμωξη συνυπάρχει ή βάσιμα πιθανολογείται σε βρέφος με οξεία βρογχολίτιδα [46-50]. Σε ανασκόπηση της βάσης Cochrane [65] αναδείχθηκαν ελάχιστα στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση των αντιβιοτικών στην οξεία βρογχολίτιδα και κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα σε υποομάδες ασθενών που δυνητικά θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη χορήγηση τους (όπως σε ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια ή καρδιοπάθεια ή σε βρέφη που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας). Έχει επίσης προταθεί ότι οι μακρολίδες μπορεί να αποβούν χρήσιμες στη θεραπεία της οξείας βρογχολίτιδας, λόγω πιθανόν της, τεκμηριωμένα, αντιφλεγμονώδους και ανοσοτροποποιητικής δράσης τους. Ωστόσο, πρόσφατες τυχαίοποιημένες μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν κανένα όφελος από τις μακρολίδες σε παιδιά με οξεία βρογχολίτιδα και, κατά συνέπεια, δεν τις συνιστούν, ιδίως λαμβανομένου υπόψη του προβλήματος της αύξησης της αντοχής στα αντιβιοτικά, συνολικά, όταν υπάρχει κατάχρηση [66-68].

2.5.7 Αντι-ιικά μέσα

Η ριμπαβιρίνη, ένα συνθετικό ανάλογο της γουανοσίνης, είναι το μόνο αντι-ιικό φάρμακο που έχει μελετηθεί για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχολίτιδας. Η χρήση της δεν συνιστάται από τις τρέχουσες

κατευθυντήριες οδηγίες [46-50]. Σύμφωνα με μια ανασκόπηση Cochrane [69], δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την διεξαγωγή αξιόπιστων εκτιμήσεων σχετικά με την επίδραση των αντι-ιικών στην οξεία βρογχολίτιδα. Δεδομένης της αβεβαιότητας σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ριμπαβιρίνης και της έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια της αυτή η επιλογή θεραπείας αφορά περισσότερο σε παιδιά με ιδιαίτερα σοβαρή νόσο ή υποκείμενο νόσημα, που τα προδιαθέτουν για πιο σοβαρή μορφή βρογχολίτιδας, όπως π.χ σε ανοσοανεπάρκειες, χρόνια πνευμονική νόσο ή αιμοδυναμικά σημαντικά καρδιακά νοσήματα [44].

2.5.8 Άλλες φαρμακευτικές επιλογές

Παρά το γεγονός πως έχουν εντοπιστεί υψηλές συγκεντρώσεις των λευκοτριενίων στα ούρα και στις αναπνευστικές εκκρίσεις των παιδιών με βρογχολίτιδα, γεγονός που υποδηλώνει έναν παθολόγο ρόλο αυτών των διαμεσολαβητών [69], έχουν δημοσιευτεί αντικρουόμενα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα των αντιλευκοτριενίων, όπως της μοντελουκάστης, και δεν έχουν δημοσιευτεί συστηματικές ανασκοπήσεις μέχρι στιγμής [70, 71]. Απομένει να αποσαφηνιστεί στο μέλλον ο πιθανός ρόλος της μοντελουκάστης στην πρόληψη επαναλαμβανόμενων αναπνευστικών συμπτωμάτων μετά από ένα επεισόδιο βρογχολίτιδας [73-76].

2.5.9 Ρινικό CPAP (Nasal Continuous Positive Airway Pressure)

Για πρώτη φορά, σε μελέτη του 1981, περιγράφεται η χρήση του ρινικού CPAP σε οξεία βρογχιολίτιδα σοβαρού βαθμού προκειμένου να υποστηριχτεί η αναπνευστική τους λειτουργία και να αποφευχθεί η διασωλήνωση [77]. Το CPAP λειτουργεί με σκοπό τη διατήρηση της βατότητας των αεραγωγών, την κάθαρση της βλέννης, τη βελτίωση της ανταλλαγής αερίων και τη μείωση του έργου της αναπνοής [78-80]. Δύο μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει την επίδραση του CPAP στη μείωση της μερικής πίεσης του CO₂ (PaCO₂) [81, 82]. Επιπλέον, παρά το γεγονός πως μελέτες παρατήρησης έχουν κατά καιρούς δημοσιευτεί [77-80, 83], καμία μελέτη δεν έχει αποδείξει ότι η χρήση του CPAP ελαττώνει την ανάγκη για μηχανικό αερισμό σε παιδιά με σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα. Μία πρόσφατη ανασκόπηση, των Donlan και συν [79] κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, παρά την αυξανόμενη χρήση του CPAP στην οξεία βρογχιολίτιδα, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η χρήση του ελαττώνει την ανάγκη για διασωλήνωση. Κατά συνέπεια, εξακολουθεί να υπάρχει η ανάγκη για τον σχεδιασμό τυχαιοποιημένων μελετών σε παιδιά με οξεία βρογχιολίτιδα με στόχο την έρευνα της αποτελεσματικότητας του ρινικού CPAP, ιδιαίτερα κατά τα πρώτα στάδια της νόσου, ως προς την ελάττωση της πιθανότητας για διασωλήνωση ή τη συνολικότερη βελτίωση της έκβασης της νόσου.

2.6 Πρόληψη και προφύλαξη

Η απουσία αποτελεσματικής θεραπείας για τη βρογχολίτιδα στα βρέφη, πλην φυσικά της χορήγησης οξυγόνου και της υποστήριξης της σίτισης και της ενυδάτωσης, καθιστά την πρόληψη ως την καλύτερη επιλογή για την ελάττωση των περιστατικών της νόσου και των επιπτώσεών της [84]. Τα τελευταία χρόνια, η καθιέρωση της ανοσοπροφύλαξης με παλιβιζουμάμπη (palivizumab), ενός εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος ικανού να εξουδετερώνει τον RSV, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην μείωση των ποσοστών νοσηλευόμενων με βρογχολίτιδα από αυτόν [85-88].

Οι τρέχουσες συστάσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας της Παιδιατρικής (AAP), λόγω του υψηλού κόστους από την μαζική εφαρμογή ενός τέτοιου θεραπευτικού μέσου, προσδιορίζουν συγκεκριμένες ομάδες παιδιών για τις οποίες έχει τεκμηριωθεί ευνοϊκός δείκτης κόστους/οφέλους από την ανοσοπροφύλαξη με παλιβιζουμάμπη σε συγκεκριμένο αριθμό δόσεων ανά ειδική ομάδα (Πίνακας 2), αλλά και ανάλογα με την ηλικία του βρέφους κατά την έναρξη της περιόδου των αναπνευστικών λοιμώξεων [88].

Ομάδες παιδιών στις οποίες ενδείκνυται η χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του RSV (AAP)	
Παιδιά < 24 μηνών με:	
1	Συγγενή καρδιοπάθεια που έλαβαν αγωγή για αυτή τους προηγούμενους 6 μήνες από την RSV αναπνευστική περίοδο
2	Συγγενή καρδιοπάθεια για την οποία απαιτείται συνέχιση αγωγής (προφύλαξη με palivizumab) και την 2η RSV αναπνευστική περίοδο
Παιδιά που γεννήθηκαν πριν από τις 28 εβδομάδες κύησης	
Παιδιά που γεννήθηκαν μεταξύ 29ης και 32ης εβδομάδας κύησης και είναι ηλικίας < 6 μηνών στην έναρξη της RSV αναπνευστικής περιόδου	
Παιδιά που γεννήθηκαν μεταξύ 32ης και 35ης εβδομάδας κύησης και είναι ηλικίας < 6 μηνών στην έναρξη της RSV αναπνευστικής περιόδου και με ≥ 2 από τους παράγοντες κινδύνου:	
1	Παρακολούθηση παιδικού σταθμού
2	Αδέρφια σχολικής ηλικίας στο σπίτι
3	Έκθεση στη μόλυνση του περιβάλλοντος
4	Υποκείμενη πνευμονοπάθεια
5	Υποκείμενο νευρομυϊκό νόσημα

Πίνακας 2: Ενδείξεις χορήγησης παλιβιζουμάμπης ως προφύλαξη από τον RSV (AAP) [88]

Δυνητικά, πρόσθετες ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου οι οποίες θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος είναι τα παιδιά με κυστική ίνωση ή ανοσοανεπάρκεια [89, 90].

Πρώτης γραμμής θεραπευτικά μέσα, αναμφίβολα, θα πρέπει να είναι η προσοχή των γονέων αλλά και των μεγαλύτερων παιδιών στην οικογένεια κατά την έναρξη της περιόδου των αναπνευστικών λοιμώξεων καθώς αυτά αποτελούν και την κυριότερη πηγή μετάδοσης των ιών που προκαλούν βρογχολίτιδα μέσω των εκκρίσεων του αναπνευστικού [91]. Αντίστοιχα, πρώτης γραμμής παρέμβαση για τους γιατρούς αποτελεί το πλύσιμο των χεριών, μεταξύ της κλινικής εξέτασης ενός ασθενή σε μία κλίνη και της επόμενης εξέτασης. Επιπλέον, παράγοντες που φαίνεται πως συμβάλλουν στην προφύλαξη από την βρογχολίτιδα είναι η αποφυγή έκθεσης των βρεφών στον καπνό τσιγάρου, η καθιέρωση του μητρικού θηλασμού, μέτρα τα οποία αποδεδειγμένα είναι αποτελεσματικά για την προστασία των βρεφών και των παιδιών από λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος γενικότερα [38, 47, 91].

2.7 Κατευθυντήριες οδηγίες

Στη βιβλιογραφία, η αντιμετώπιση της βρογχολίτιδας αποτελεί πρόκληση λόγω των αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων των διάφορων μελετών, αλλά και των διαφορετικών, εν μέρει, απόψεων από χώρα σε χώρα. Τόσο από τη Σκωτία (Scottish Intercollegiate College Network, SIGN, 2006) [46], όσο και από τις Η.Π.Α (Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, AAP, 2014) [47] αλλά και από το Ηνωμένο Βασίλειο (National Institute for Health and Care

Excellence, NICE, 2015) [48] έχουν ανακοινωθεί συστάσεις – κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας στα βρέφη με αρκετές ομοιότητες και ελάχιστες διαφορές, όπως καταγράφεται σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ανασκόπησης των Caffrey Osvald και συν [49] (Πίνακας 3).

	SIGN 2006	AAP 2014	NICE 2015
Χορήγηση οξυγόνου	SpO ₂ <92%	SpO ₂ <90%	SpO ₂ <92%
Αναπνευστική φυσικοθεραπεία	Σε ασθενείς στη ΜΕΘ	Δεν συστήνεται	Σε ασθενείς με υποκείμενο νόσημα
Φαρμακευτική παρέμβαση	Δεν συνιστώνται: αντι-ιικά, κορτικοστεροειδή, βρογχοδιασταλτικά, αδρεναλίνη ή μοντελουκάστη Καμία θέση για HS	Δεν συνιστώνται: κορτικοστεροειδή, βρογχοδιασταλτικά, αδρεναλίνη ή μοντελουκάστη. Υπό συζήτηση η πιθανή χορήγηση του HS και μόνο σε νοσηλεύομενους ασθενείς.	Δεν συνιστώνται: κορτικοστεροειδή, βρογχοδιασταλτικά, αδρεναλίνη ή μοντελουκάστη, HS
Ρινικές αναρροφήσεις	Σε παιδιά με αναπνευστική δυσχέρεια λόγω ρινικής απόφραξης	Δεν συνιστώνται	Σε παιδιά με άπνοιες, αναπνευστική δυσχέρεια ή δυσκολία στη σίτιση λόγω εκκρίσεων
Σίτιση/ενυδάτωση	Σκέψη για στοματογαστρικό ή ρινογαστρικό καθετήρα ή in χορήγηση υγρών	Ρινογαστρικός καθετήρας ή in χορήγηση υγρών	Αρχικά με στοματογαστρικό ή ρινογαστρικό καθετήρα
Στρατηγική πρόληψης	Πλύσιμο χεριών και ανοσοποίηση με palivizumab	Πλύσιμο χεριών και ανοσοποίηση με palivizumab	Δεν περιλαμβάνεται στη συζήτηση

Πίνακας 3: Ανασκόπηση των κατευθυντήριων οδηγιών [49]

SIGN (Scottish Intercollegiate College Network, 2006) [46]

AAP (American Academy of Pediatrics, 2014) [47]

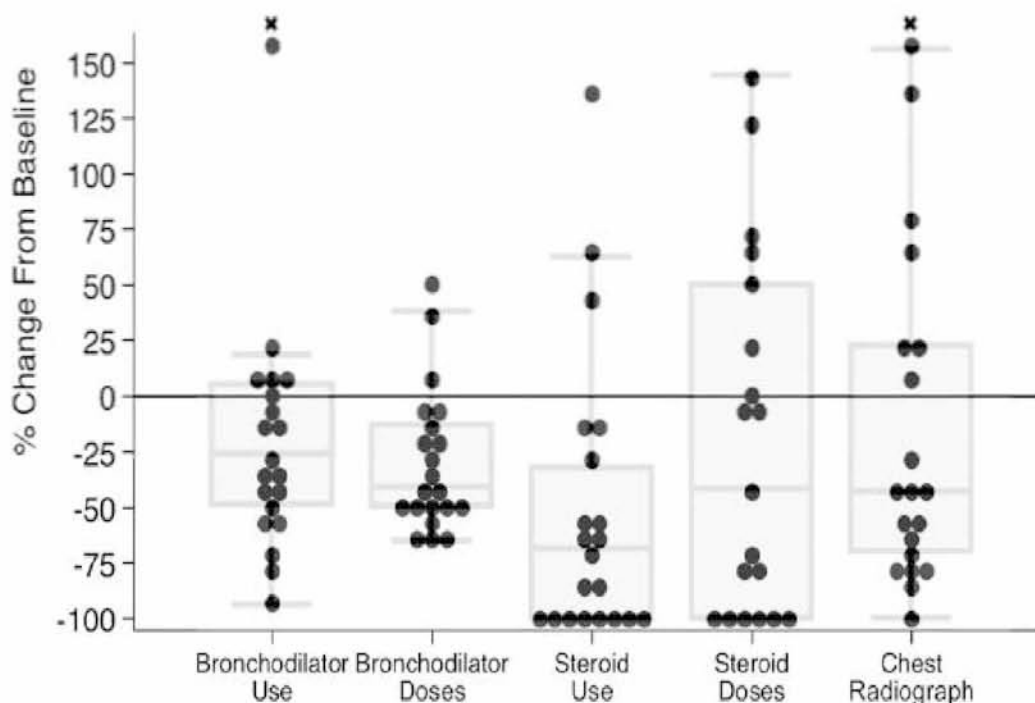
NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2015) [48]

2.8 Αλλαγές και τάσεις διαχρονικά

Συνολικά, μεταξύ των χωρών, αλλά και μεταξύ Παιδιατρικών Τμημάτων μέσα στην ίδια χώρα σημειώνονται σημαντικές διαφορές ως προς τα μέτρα αντιμετώπισης της οξείας βρογχιολίτιδας. Στη μελέτη των Florin T και συν [92] από το Cincinnati, επί συνόλου 64.994 βρεφών ηλικίας <12 μηνών, που νοσηλεύτηκαν με οξεία βρογχιολίτιδα σε 42 Νοσοκομεία των Η.Π.Α την περίοδο 2007-2012, παρατηρήθηκε μεγάλη ετερογένεια ως προς τα ποσοστά χρήσης διάφορων μέτρων αντιμετώπισης: για την εισπνεόμενη σαλβουταμόλη διάμεση τιμή: 52,4%, εύρος: 3,5%-81%, για την εισπνεόμενη αδρεναλίνη διάμεση τιμή: 20,1%, εύρος: 0,6%-78,8%, και για την ακτινογραφία θώρακα διάμεση τιμή: 54,9%, εύρος: 24,1%-76,7%. Με την πάροδο των ετών δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη χρήση όλων των θεραπευτικών μέτρων, πλην μίας μικρής ελάττωσης της χρήσης των κορτικοστεροειδών κατά 3,3% και της διενέργειας ακτινογραφίας θώρακα κατά 8,6%, αντίστοιχα.

Αντίθετα, στη μελέτη των Ralston και συν [93], από τις Η.Π.Α, αναφέρονται σημαντικές αλλαγές που έλαβαν χώρα μετά την ανακοίνωση των κατευθυντήριων οδηγιών από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής για την διάγνωση και την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας στα βρέφη. Σε συνολικά 21 κέντρα – Νοσοκομεία κάποιων από τις Πολιτείες των Η.Π.Α που συμμετείχαν στον σχεδιασμό της μελέτης, διοργανώθηκε και έλαβε χώρα σχέδιο παρέμβασης - εκπαίδευσης με στόχο την αλλαγή στον τρόπο που αντιμετωπίζονται τα περιστατικά βρογχιολίτιδας. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 995 περιστατικά βρογχιολίτιδας που νοσηλεύτηκαν κατά τους μήνες Ιανουάριο, Φεβρουάριο, Μάρτιο του έτους 2013, και συγκρίθηκαν με 874

περιστατικά των αντίστοιχων μηνών του έτους 2014, που εισήχθησαν στη μελέτη μετά την παρέμβαση εκπαίδευσης και τροποποίησης του τρόπου αντιμετώπισης της οξείας βρογχολίτιδας. Παρατηρήθηκε ελάττωση στη χρήση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων μεταξύ των 2 χρονικών περιόδων κατά 29% ($p=0,03$) και κατά 45% στον αριθμό των δόσεων βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου ανά περιστατικό. Επιπρόσθετα, μετά την εφαρμογή του σχεδίου παρέμβασης παρατηρήθηκε ελάττωση στη χρήση των κορτικοστεροειδών κατά 68% ($p<0,01$) και κατά 35% ($p=0,04$) στον αριθμό των δόσεων κορτικοστεροειδών ανά περιστατικό. Τέλος, υπήρξε ελάττωση, αλλά όχι στατιστικά σημαντική ($p=0,05$), κατά 44% στην διενέργεια ακτινογραφίας θώρακα (Σχήμα 6).

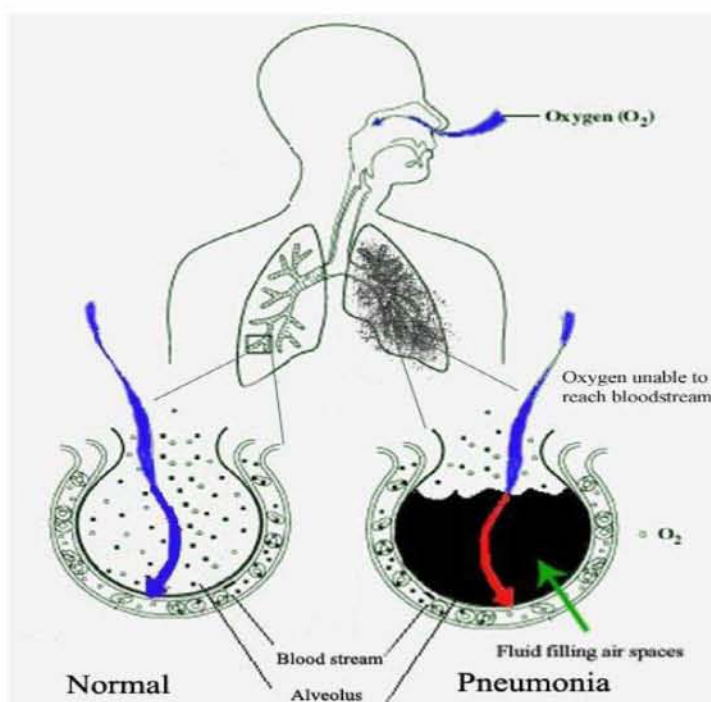


Σχήμα 6: Ελάττωση της χρήσης των βρογχοδιασταλτικών, των κορτικοστεροειδών και, σε μικρότερο βαθμό, της διενέργειας ακτινογραφίας θώρακα (Η.Π.Α) [93]

3. Πνευμονία

3.1 Εισαγωγή

Η πνευμονία είναι φλεγμονώδης νόσος του πνευμονικού παρεγχύματος. Διάφοροι λοιμογόνι παράγοντες, είτε μέσω του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ή μέσω βακτηριαιμίας, υπερνικώντας τους φραγμούς άμυνας, φτάνουν στους πνεύμονες και προσβάλλουν τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών και τις κυψελίδες. Η εισβολή αυτών των λοιμογόνων παραγόντων προκαλεί την απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού μέσω της δράσης των λευκών αιμοσφαιρίων (κυρίως των μονοπύρηνων). Η δράση αυτή κυρίως ευθύνεται για την εικόνα της φλεγμονής, δηλαδή την ύπαρξη «φλεγμονώδους» υγρού στο εσωτερικό των μικρών αεροφόρων κοιλοτήτων (κυψελίδες) [94, 95] (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Φλεγμονώδης διήθηση των κυψελίδων σε πνευμονία [94, 95]

Η πνευμονία είναι γνωστή από αρχαιοτάτων χρόνων. Ακόμη και στα γραπτά του ο Ιπποκράτης (460π.Χ - 370π.Χ) αναφέρεται χαρακτηριστικά σε αυτήν, ως «νόσημα γνωστό από παλαιότερα» [96, 97].

Ο Ιπποκράτης περιγράφει αναλυτικά την κλινική εικόνα της πνευμονίας «.....θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της περιπνευμονίας και των πλευριτικών παθήσεων: αν ο πυρετός είναι υψηλός και αν εκδηλωθεί πόνος στο ένα ή και στα δύο πλευρά ο οποίος σταματά με την παρουσία βήχα και η απόχρεμψη ή τα πτύελα έχουν κίτρινο ή κιτρινοπράσινο χρώμα ή είναι επίσης λεπτά, αφρώδη και ροδόχροα ή φέρουν οποιοδήποτε άλλο χαρακτηριστικό διαφορετικό από τα συνήθη χαρακτηριστικά...». Επιπλέον, ο Ιπποκράτης περιέγραψε και την αντιμετώπιση με παροχέτευση πυώδους συλλογής υγρού από τον υπεζωκοτικό χώρο σε ασθενή με «περιπνευμονία», άρα ασθενούς που έπασχε από πνευμονία με συνοδό εμπύημα [96, 97].

Επτά αιώνες αργότερα, ο Μαϊμονίδης (1135-1204 μ.Χ.) στα γραπτά του αναφέρει: «...τα βασικά συμπτώματα που εκδηλώνονται πάντα στην πνευμονία είναι τα εξής: υψηλός πυρετός, εντοπισμένος πλευριτικός πόνος, σύντομες ταχείες αναπνοές, ακανόνιστος σφυγμός και βήχας». Η κλινική αυτή περιγραφή θυμίζει κατά πολύ ορισμούς της πνευμονίας σύγχρονων εγχειριδίων Ιατρικής.

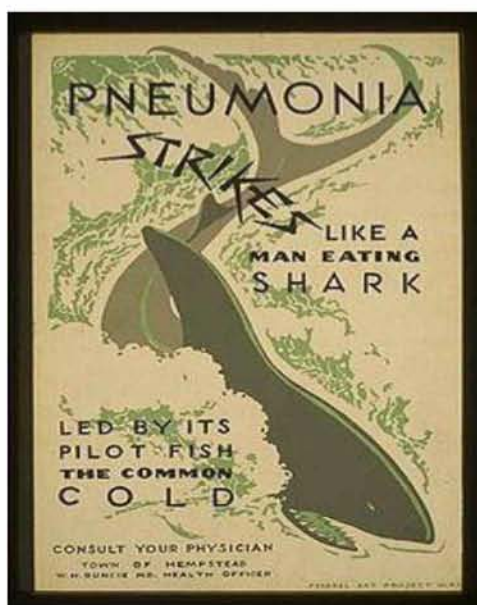
Έκτοτε, κάθε μελέτη που αφορούσε στην αναγνώριση και περιγραφή της πνευμονίας αποτέλεσε και ένα σημαντικό βήμα τόσο στην Ιατρική συνολικά όσο και σε ειδικούς τομείς της, π.χ στη Μικροβιολογία.

Ο Edwin Klebs το 1875 ήταν ο πρώτος που εντόπισε βακτήρια στους αεραγωγούς ατόμων που πέθαναν από πνευμονία [98].

Οι Carl Friedländer και Albert Fränkel το 1882 και 1884, αντίστοιχα, προσπάθησαν να περιγράψουν δύο βασικούς παθογόνους μικροοργανισμούς που προκαλούν πνευμονία: τον «Πνευμονικό στρεπτόκοκκο» και την "*Klebsiella ozaenae pneumoniae*", που ουσιαστικά δεν ήταν άλλα από τα γνωστά πλέον βακτήρια: *Streptococcus pneumoniae* και *Klebsiella pneumoniae* [99, 100].

Η αρχική έρευνα του Friedländer και, στη συνέχεια, το έργο του Christian Gram, καθιέρωσαν τη χρώση «κατά Gram», έναν θεμελιώδη εργαστηριακό έλεγχο που χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα για τον εντοπισμό και την ταξινόμηση των βακτηρίων «κατά Gram». Η μελέτη του Christian Gram, που το 1884 περιέγραψε τη διαδικασία, έδειξε ότι η πνευμονία θα μπορούσε να προκληθεί από περισσότερους του ενός μικροοργανισμούς [101].

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, το 1918, ο William Osler, γνωστός ως «ο πατέρας της σύγχρονης Ιατρικής», αποτιμώντας τις επιπλοκές της πνευμονίας, χαρακτήρισε τη νόσο ως «Captain of the Men of Death» [102] (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Καλλιτεχνική απόδοση του κινδύνου από τις επιπλοκές της «πνευμονίας»

(William Osler) [102]

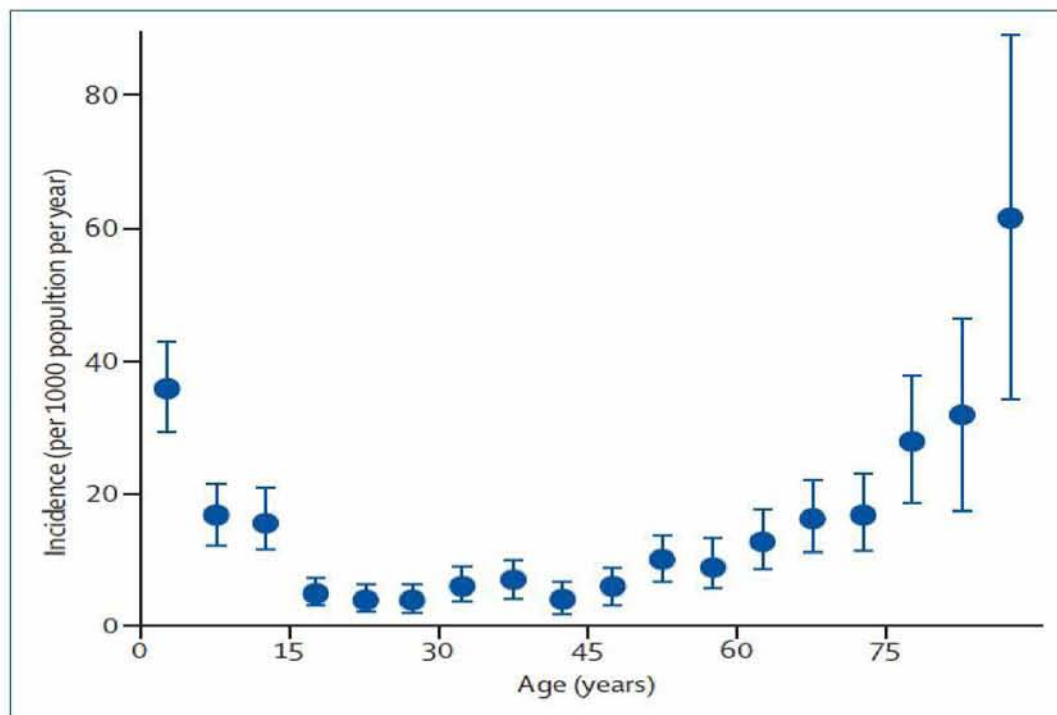
Ο 20^{ος} αιώνας αποτέλεσε σταθμό για την Ανθρωπότητα και την Ιατρική, αφού η έλευση της πενικιλίνης, των αντιβιοτικών γενικότερα, αλλά και των νέων μεθόδων διάγνωσης και αντιμετώπισης των λοιμώξεων, συνέβαλαν στη δραματική μείωση των υψηλών ποσοστών θνησιμότητας που χαρακτήριζαν έως τότε νοσήματα όπως η πνευμονία [103].

Ο εμβολιασμός των βρεφών κατά του *Haemophilus influenzae* τύπου b, στα τέλη της δεκαετίας του '90, και, λίγο αργότερα, ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου (*Streptococcus pneumoniae*) οδήγησε σε σημαντική ελάττωση των περιστατικών πνευμονίας [104].

Παρόλα αυτά, ακόμη και στις μέρες μας, στον 21^ο αιώνα, η πνευμονία εξακολουθεί να αποτελεί την λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού με το μεγαλύτερο ενδιαφέρον τόσο όσον αφορά στην επιδημιολογία της όσο και στην αντιμετώπισή της.

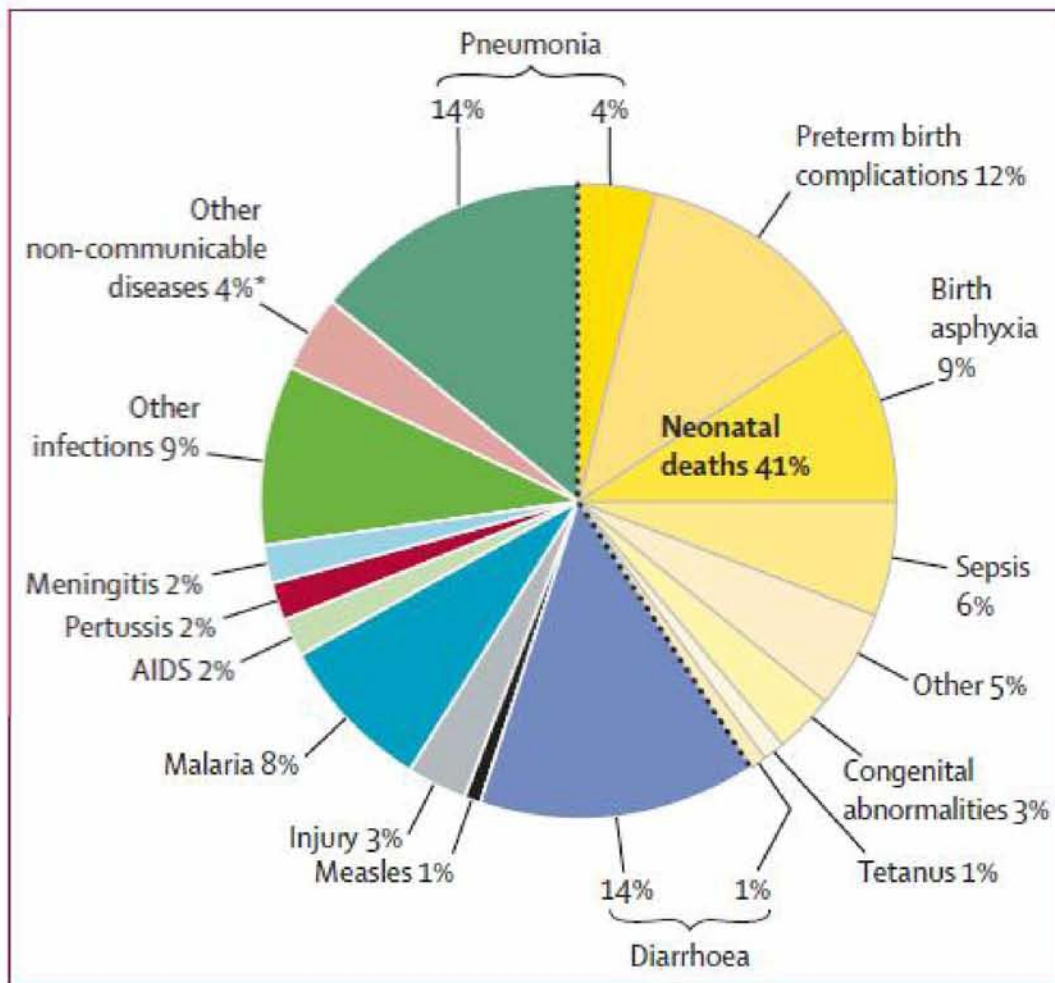
3.2 Επιδημιολογία

Η καταγραφή της επιδημιολογίας της πνευμονίας έδειξε στους μελετητές, εδώ και αρκετές δεκαετίες, ότι η πνευμονία επικρατεί σε δύο ηλικιακές ομάδες: στα παιδιά και στους υπερήλικες [105] (Σχήμα 7).



Σχήμα 7: Ηλικιακή κατανομή περιστατικών πνευμονίας [105]

Η πνευμονία της κοινότητας αποτελεί νόσο με σημαντική επιβάρυνση των παιδιών στις αναπτυσσόμενες, αλλά και στις αναπτυγμένες χώρες [106]. Αποτελεί μαζί με την διάρροια τις κύριες αιτίες θνησιμότητας σε παιδιά ηλικίας <5 ετών [107] (Σχήμα 8). Συγκεκριμένα, 1.600.000 παιδιά <5 ετών πέθαναν από πνευμονία το 2008.



Σχήμα 8: Αίτια θανάτου σε νεογνά βρέφη και παιδιά <5 ετών, 2008 [107]

Η πνευμονία αποτελεί την πιο συχνή σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη σε παιδιά με πυρετό που εξετάζονται είτε στο Ιατρείο ή στο ΤΕΠ. Παρά το γεγονός ότι αποτελεί νόσημα με υψηλά ποσοστά συχνότητας, νοσηρότητας και θνητότητας, υπάρχουν λίγες μόνο προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες διαθέσιμες για την επιδημιολογία και την αντιμετώπισή της στις δυτικές χώρες, κυρίως από τη δεκαετία του 1970 και του 1980 [107].

Τα ποσοστά εμφάνισης της πνευμονίας ανά ηλικιακή ομάδα είναι: 35-40/1000 παιδιά ηλικίας <5 ετών, περίπου 20/1000 παιδιά ηλικίας 5-10 ετών και 10/1000 παιδιά ηλικίας >10 ετών και φαίνεται πως είναι παρόμοια τόσο

στις μελέτες από το Ηνωμένο Βασίλειο όσο και από τη Φινλανδία. 50% των παιδιών ηλικίας <5 ετών θα χρειαστεί να νοσηλευτεί, ενώ τα ποσοστά νοσηλείας για τις ηλικιακές ομάδες 5-10 ετών και >10 ετών είναι 20% και 10%, αντίστοιχα [106, 108, 109].

Τα επιδημιολογικά στοιχεία από τις αναπτυσσόμενες χώρες είναι υψηλότερα, καθώς οι μελέτες στηρίζονται στα κλινικά κριτήρια που όρισε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ) για τον ορισμό της πνευμονίας.

Ως «πνευμονία», σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ, θεωρείται η νόσος που χαρακτηρίζεται από βήχα ή δυσκολία στην αναπνοή και ταχύπνοια, ανάλογα με την ηλικία. Ως «σοβαρή πνευμονία» ορίζεται η νόσος κατά την οποία, μαζί με την ταχύπνοια, υπάρχουν και εισολκές μεσοπλευρίων με/ή τρίζοντες στην ακρόαση των πνευμόνων. Οι ορισμοί αυτοί καθιερώθηκαν για την αναγνώριση των περιστατικών πνευμονίας με κλινικά κριτήρια σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου. Επιπλέον, δεν διαφέρει ο ορισμός της πνευμονίας από τον ορισμό της βρογχολίτιδας του Π.Ο.Υ. [110, 111].

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της πνευμονίας σε παιδιά των PIDS και IDSA, ως «απλή πνευμονία» χαρακτηρίζεται κάθε περιστατικό είτε με βρογχοπνευμονία στην ακτινογραφία θώρακα (συμμετοχή κυρίως των βρόγχων και του διάμεσου δικτύου) ή με λοβώδη πνευμονία [112].

3.3 Κλινική εικόνα και διάγνωση

Επειδή η πνευμονία αποτελεί την πιο συχνή αιτία θνησιμότητας στα παιδιά <5 ετών στις αναπτυσσόμενες χώρες και από τις πιο συχνές αιτίες

νόσησης στα παιδιά στις αναπτυσσόμενες χώρες, η έγκαιρη αναγνώριση και διάγνωση της πνευμονίας σε παιδιά αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην διεθνή βιβλιογραφία [113-115].

Η διαγνωστική προσέγγιση παιδιού με πιθανή πνευμονία αρχικά περιλαμβάνει την κλινική εξέταση και, στη συνέχεια, εργαστηριακό έλεγχο και ακτινογραφία θώρακα προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της. Το ερώτημα που κυριαρχεί στη διεθνή βιβλιογραφία είναι: υπάρχουν ασφαλή κλινικά κριτήρια που θα μπορούσαν να διαχωρίσουν τα παιδιά με πνευμονία μεταξύ εκείνων που προσκομίζονται λόγω πυρετού και βήχα; [106, 109, 116].

Στόχοι κατά τη φυσική εξέταση είναι η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των παιδιών που έχουν πνευμονία από το σύνολο των παιδιών που προσκομίζονται με την ίδια συμπτωματολογία και στη μεγάλη πλειονότητα των οποίων αφορά σε μία αυτοπεριοριζόμενη λοίμωξη του αναπνευστικού [117-119].

Από την βιβλιογραφία φαίνεται ότι υπάρχει δυσκολία στην κλινική διάγνωση, κυρίως των ήπιων και μέτριων περιπτώσεων πνευμονίας της κοινότητας. Αντίθετα, η κλινική εικόνα και η διαγνωστική προσέγγιση είναι πιο ξεκάθαρες στις σοβαρές περιπτώσεις.

Η διενέργεια της ακτινογραφίας αποτελεί την «χρυσή σταθερά», αλλά τόσο η ανάγκη για ελάττωση της έκθεσης των παιδιών στην ακτινοβολία όσο και η έλλειψη δυνατότητας ευρείας χρήσης αυτής της εξέτασης στις αναπτυσσόμενες χώρες κατέστησε αναγκαία την αναζήτηση άλλων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων για την αναγνώριση των περιστατικών πνευμονίας μεταξύ του πλήθους των παιδιών που αναφέρουν συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα [120].

Όσο για την πρόταση να γίνεται σε όλα τα παιδιά ακτινογραφία θώρακα όταν υποψιαζόμαστε πνευμονία, θα πρέπει κανείς να γνωρίζει ότι στο 20% των περιπτώσεων ήπιας ή μέτριας πνευμονίας δεν θα έχουμε ακτινολογικά ευρήματα, ενώ πολλά παιδιά θα εκτεθούν σε ακτινοβολία [118, 119].

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών είναι χαρακτηριστική. Κάποιες από αυτές ασχολούνται με την έγκαιρη διάγνωση της ακτινολογικά επιβεβαιωμένης πνευμονίας μόνο με βάση την παρουσία των κριτηρίων που χρησιμοποιεί ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ) δηλαδή την ταχύπνοια, τις εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων ή/και τον βήχα. Κάποιες άλλες χρησιμοποιούν μερικά από τα άλλα σημεία ή συμπτώματα από αυτά που εκδηλώνονται επί πνευμονίας, π.χ γογγυσμός, πυρετός, αναπέταση ρινικών πτερυγίων, τρίζοντες ή σωληνώδες φύσημα από την ακρόαση των πνευμόνων [121-133].

Σε μελέτη από το Πακιστάν, πνευμονία επιβεβαιώθηκε ακτινολογικά μόνο στο 14% και λοβώδης πνευμονία μόνο σε <2% από 1500 παιδιά ηλικίας <5 ετών, που τεκμαίρεται ότι είχαν πνευμονία με τα κριτήρια του WHO [134].

Στην μετα-ανάλυση των Rambaud-Althaus και συν [135], αξιολογήθηκαν 18 μελέτες και καταγράφηκε η ευαισθησία κάθε ενός από τα κλινικά σημεία ή ευρήματα από το ιστορικό των παιδιών με πνευμονία και προέκυψε με σαφήνεια ότι, από τα κριτήρια που χρησιμοποιεί ο Π.Ο.Υ, η ταχύπνοια και οι εισολκές των κατώτερων μεσοπλευρίων διαστημάτων χαρακτηρίζονται από χαμηλή ευαισθησία. Χαρακτηριστικά, υψηλότερη θετική προγνωστική αξία είχαν: η συχνότητα των αναπνοών >50/min [OR (95%CI) 1,90, CI 1,45-2,48], ο γογγυσμός [OR (95%CI) 1,78, CI 1,10-2,88], οι εισολκές των μεσοπλευρίων διαστημάτων [OR (95%CI) 1,76, CI 0,86-3,58] και η αναπέταση των ρινικών πτερυγίων [OR (95%CI) 1,75, CI 1,20-2,56].

Οι μελετητές καταλήγουν στο ότι τα κριτήρια του Π.Ο.Υ για την κλινική διάγνωση της πνευμονίας δεν έχουν ικανοποιητική ειδικότητα και ευαισθησία ώστε να χρησιμεύσουν στη διάγνωση της πνευμονίας στο ΤΕΠ σε αναπτυγμένες χώρες. Η χρήση των κριτηρίων του Π.Ο.Υ θα οδηγούσε αυτόματα σε κατάχρηση των αντιβιοτικών και αύξηση της αντοχής των μικροβίων σε αυτά, ένα πρόβλημα με τεράστιες επιπτώσεις σε παγκόσμιο επίπεδο.

Στη μελέτη των Korppi και συν [136] μελετήθηκαν 101 παιδιά με πνευμονία και βρέθηκε ότι τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν ο βήχας (89%) και ο πυρετός (88%). Η μέση διάρκεια του πυρετού πριν από την εισαγωγή ήταν 3,1 ημέρες (εύρος <1-10 ημέρες).

Από τα υπόλοιπα συμπτώματα: 28% ήταν ρινίτιδα, 18% δύσπνοια και 15% το θωρακικό άλγος - πλευροδυνία. Από τα παιδιά ηλικίας <24 μηνών 100% ανέφερε ≥ 1 από τα συμπτώματα, ενώ στις ηλικιακές ομάδες 2-4 και ≥ 5 ετών το ποσοστό των παιδιών με ≥ 1 σύμπτωμα από το αναπνευστικό ήταν 91% και 71% αντίστοιχα. Όσον αφορά στην συμπτωματολογία από το γαστρεντερικό σύστημα των παιδιών με πνευμονία: 30% παρουσίαζε εμέτους, 28% άρνηση λήψης τροφής και 25% κοιλιακό άλγος. Τα πιο συχνά ευρήματα από την κλινική εξέταση και ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς ήταν οι τρίζοντες ήχοι από την ακρόαση των πνευμόνων (49%), καθώς και η ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος (58%).

Στον Πίνακα 4 καταγράφονται τα ποσοστά ανά ηλικιακή ομάδα των συμπτωμάτων της πνευμονίας, καθώς και η στατιστική ανάλυσή τους. Στην ηλικιακή ομάδα των παιδιών ≥ 5 ετών τα συμπτώματα τόσο του θωρακικού άλγους όσο και των εμέτων εμφανίζονταν με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι

στα <5 ετών, ενώ, χαρακτηριστικά, η ηλικιακή ομάδα με το υψηλότερο ποσοστό παιδιών με όψη πάσχοντος ήταν αυτή των 2-4 ετών [136].

Σύμπτωμα	0-23 μην (n=19) %	2-4 ετών (n=44) %	≥ 5 ετών (n=38) %	p*
Πυρετός, μέση τιμή	38.6 (1.3)	38.7 (1.3)	38.7 (0.8)	0.97
Πυρετός >39.5°C	26.3	22.7	10.5	0.22
Βήχας	94.7	86.4	89.5	0.71
Δύσπνοια	26.3	20.5	10.5	0.28
Θωρακικό άλγος	0	9.1	28.9	0.0049
Έμετοι	5.3	31.8	39.5	0.0184
Κοιλιακό άλγος	5.3	29.5	28.9	0.0818
Όψη πάσχοντος	47.4	50	23.7	0.0381

*Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα: $p < 0,05$

Πίνακας 4: Συμπτώματα ανά ηλικιακή ομάδα σε παιδιά με επιβεβαιωμένη ακτινολογικά πνευμονία [136]

Στην μελέτη των Ayalon και συν [137] από το Tel Aviv, για το χρονικό διάστημα 2007 - 2010, αναλύθηκαν η συμπτωματολογία και τα ευρήματα σε 525 παιδιά ηλικίας 1 μηνός – 16 ετών, στα οποία διενεργήθηκε ακτινογραφία θώρακα λόγω πιθανής πνευμονίας. Στα 181 (34%) υπήρχαν ευρήματα συμβατά με πνευμονία. Σε 34 παιδιά με ακτινολογικά ευρήματα πνευμονίας, αν ανέτρεχε κανείς στο ιστορικό, δεν αναγνωρίστηκαν άλλα συμπτώματα πλην του πυρετού. Στην ηλικιακή ομάδα >6 ετών η διάγνωση της πνευμονίας ήταν ευκολότερη. Στον Πίνακα 5 καταγράφονται τα αποτελέσματα από την πολυπαραγοντική ανάλυση των ευρημάτων και των συμπτωμάτων που παραπέμπουν σε πνευμονία. Η όψη πάσχοντος, ο χαμηλός κορεσμός SpO₂, η χρήση των επικουρικών μυών, καθώς και η ανεύρεση τριζόντων ήχων από την ακρόαση αυξάνουν την πιθανότητα διάγνωσης της πνευμονίας.

Συμπτώματα/σημεία	<i>p</i>	OR (95% CI)
Μεγαλύτερη ηλικία	0.02	1.09 (1.013-1.164)
Υψηλός πυρετός	0.001	2.14 (1.208-2.138)
Όψη πάσχοντος	0.0009	2.3 (1.406-3.781)
Χαμηλότερο SpO ₂	0.04	2.4 (1.035-5.645)
Χρήση επικουρικών μυών	0.02	2.17 (1.126-4.203)
Επιπρόσθετοι ήχοι από την ακρόαση των πνευμόνων	0.03	1.96 (1.046-3.683)
Τρίζοντες από την ακρόαση των πνευμόνων	0.003	2.2 (1.312-3.694)
Ελαττωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα	0.0013	2.18 (1.355-3.504)

Πίνακας 5: Συσχέτιση κλινικών χαρακτηριστικών με τον κίνδυνο πνευμονίας σε παιδιά [137]

Στην μελέτη των Mahabee-Gittens και συν [138] από το Children's Hospital Medical Center στο Cincinnati του Ohio, για το χρονικό διάστημα 2000-2002, από τα 510 παιδιά ηλικίας 2-59 μηνών που προσκομίσθηκαν στο ΤΕΠ λόγω βήχα και ≥ 1 από τα συμπτώματα: γρήγορη ή θορυβώδης αναπνοή, θωρακικό ή κοιλιακό άλγος και πυρετός, τελικά τεκμηριώθηκε πνευμονία σε 44 (8,6%). Τα χαρακτηριστικά που μπορούσαν να προβλέψουν καλύτερα την πνευμονία ήταν: η ηλικία >12 μηνών, η αναπνευστική συχνότητα ≥ 50 αναπνοές/min, ο $SpO_2 < 96\%$ και η αναπέταση ρινικών πτερυγίων σε παιδιά <12 μηνών (Πίνακας 6).

Χαρακτηριστικά	Πνευμονία (n=44)	Χωρίς πνευμονία (n=466)	p*
Ηλικία (μήνες)	20.9 ± 17.2	14.8 ± 13.4	0.005
Αριθμός αναπνοών/min	49.8 ± 14.2	42.7 ± 13.3	0.001
SatO ₂	95.5 ± 2.0	97.8 ± 2.2	0.001
Θερμοκρασία	38.2 ± 1.2	37.8 ± 1.2	0.1

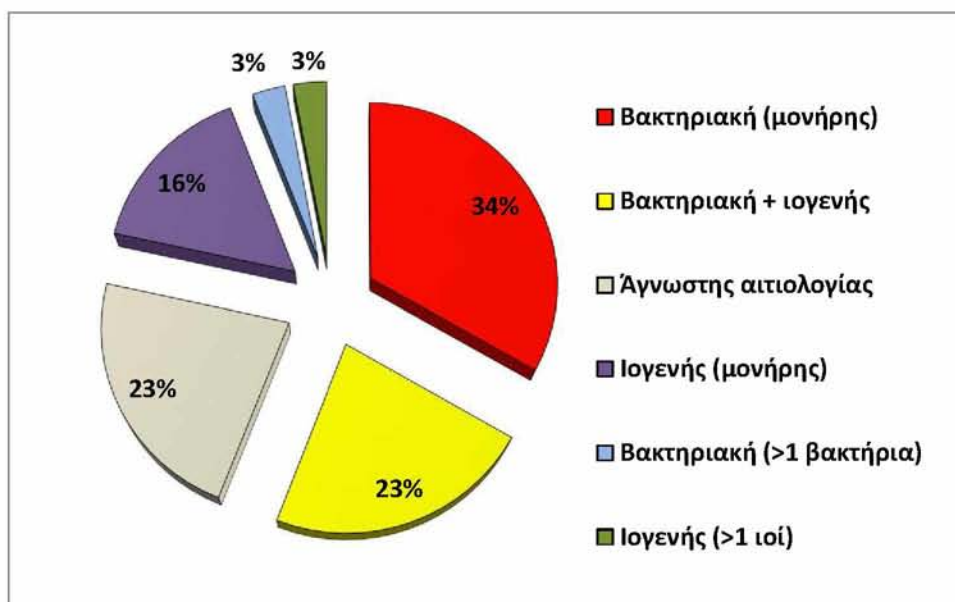
*Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα: $p < 0,05$

Πίνακας 6: Κλινικά χαρακτηριστικά και πρόβλεψη πνευμονίας στα παιδιά [138]

3.4 Αιτιολογικοί παράγοντες

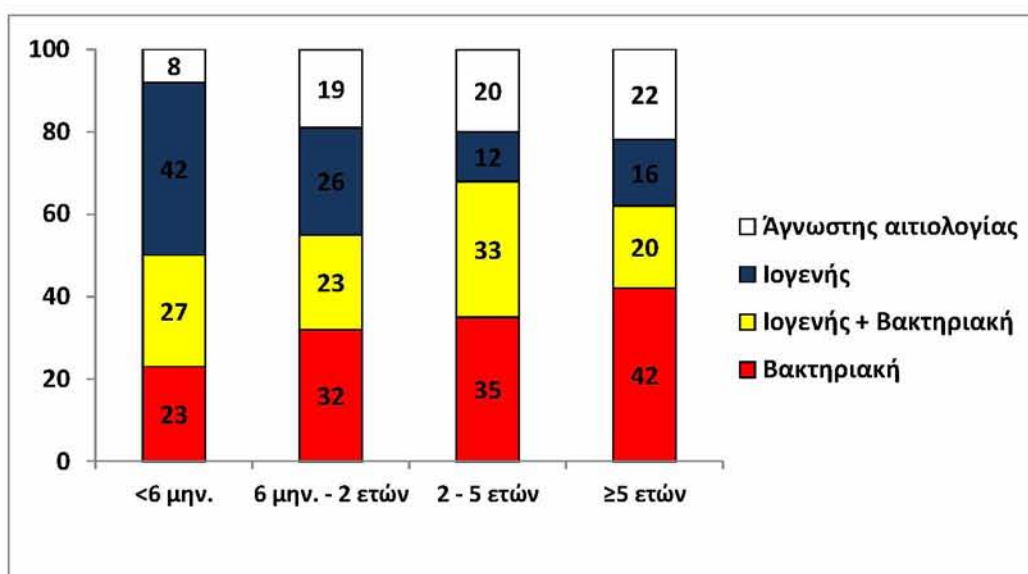
Πολλοί λοιμογόνιοι παράγοντες ευθύνονται για την πνευμονία της κοινότητας στα παιδιά. Ανάλογα με την ηλικία, ιοί, βακτήρια ή και άτυποι παθογόνοι μικροοργανισμοί ευθύνονται για την πνευμονία σε άλλοτε άλλο βαθμό επικράτησης [139-141].

Από το 2000 και έπειτα, είχαν δημοσιευτεί, ως πρότινος, 3 μελέτες με αριθμό περιστατικών μεγαλύτερο των 100, και με τη χρήση μεθόδων ανίχνευσης τόσο για τους ιούς όσο και για τα κοινά ή τα άτυπα βακτήρια [139-141]. Από όλες τις καταγραφές αυτές γίνεται πλέον σαφές ότι υπάρχουν αμιγώς ιογενείς ή βακτηριακές πνευμονίες αλλά είναι σημαντικό και το ποσοστό των μικτών λοιμώξεων, δηλαδή βακτήρια και ιοί μαζί [140] (Σχήμα 9).



Σχήμα 9: Αιτιολογία πνευμονίας σε 154 παιδιά ηλικίας 2 μηνών – 17 ετών, Ιανουάριος 1999 – Μάρτιος 2000, Dallas, USA [140]

Η ηλικία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα του αιτίου της πνευμονίας. Χαρακτηριστικά, στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες (βρέφη και παιδιά ηλικίας <2 ετών) οι ιοί αποτελούν το πιο συχνό αίτιο της πνευμονίας, ενώ τα μικρόβια, κοινά και άτυπα, αποτελούν τους παθογόνους μικροοργανισμούς που επικρατούν στα μεγαλύτερα παιδιά [140] (Σχήμα 10).



Σχήμα 10: Αίτια πνευμονίας ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα σε 154 παιδιά ηλικίας 2 μηνών – 17 ετών, Ιανουάριος 1999 – Μάρτιος 2000, Dallas, USA [140]

Στον Πίνακα 7 από τις τρεις αυτές μελέτες με αριθμό περιστατικών >100, καταγράφεται συνολικά το ποσοστό συμμετοχής τόσο των κοινών βακτηρίων όσο και των άτυπων παθογόνων μικροοργανισμών, αλλά και των ιών, ως αιτίων της πνευμονίας στα παιδιά στη Φινλανδία, στις Η.Π.Α και στην Ιταλία [139-141].

Μελέτη	Έτος	Χώρα	n	% με γνωστό αίτιο	Πνευμονιόκοκκος %	Μυκόπλασμα %	RSV %
Juven et al	2000	Φινλανδία	254	85	37	7	29
Michelow et al	2004	Η.Π.Α	154	79	44	14	13
Don et al	2005	Ιταλία	101	74	18	27	17

Πίνακας 7: Τεκμηριωμένα αίτια πνευμονίας (%) σε παιδιά σε Φινλανδία, Η.Π.Α και Ιταλία [139-141]

Σε μελέτες που αφορούν νοσηλευόμενους παιδιατρικούς ασθενείς με πνευμονία, ο πνευμονιόκοκκος έχει τεκμηριωθεί ως το πιο συχνό αίτιο στο 37-44% του συνόλου, το μυκόπλασμα της πνευμονίας στο 7-14% αντίστοιχα και τα χλαμύδια της πνευμονίας στο 3-9% των παιδιών [139, 140]. Σε παιδιά με πνευμονία στο Ντάλας των Η.Π.Α ο πνευμονιόκοκκος ανιχνεύτηκε με PCR (Polymerase Chain Reaction) σε ολικό αίμα, πλάσμα ή ίζημα πολυμορφοκυττάρων που έχουν ληφθεί μετά από φυγοκέντρηση (buffy coat) στο 44% των περιπτώσεων, τονίζοντας έτσι το ρόλο του πνευμονιόκοκκου στην πνευμονία στους παιδιατρικούς πληθυσμούς, αλλά επιπλέον και την δυνατότητα των νεότερων μοριακών μεθόδων στην τεκμηρίωση της αιτιολογίας της πνευμονίας [142].

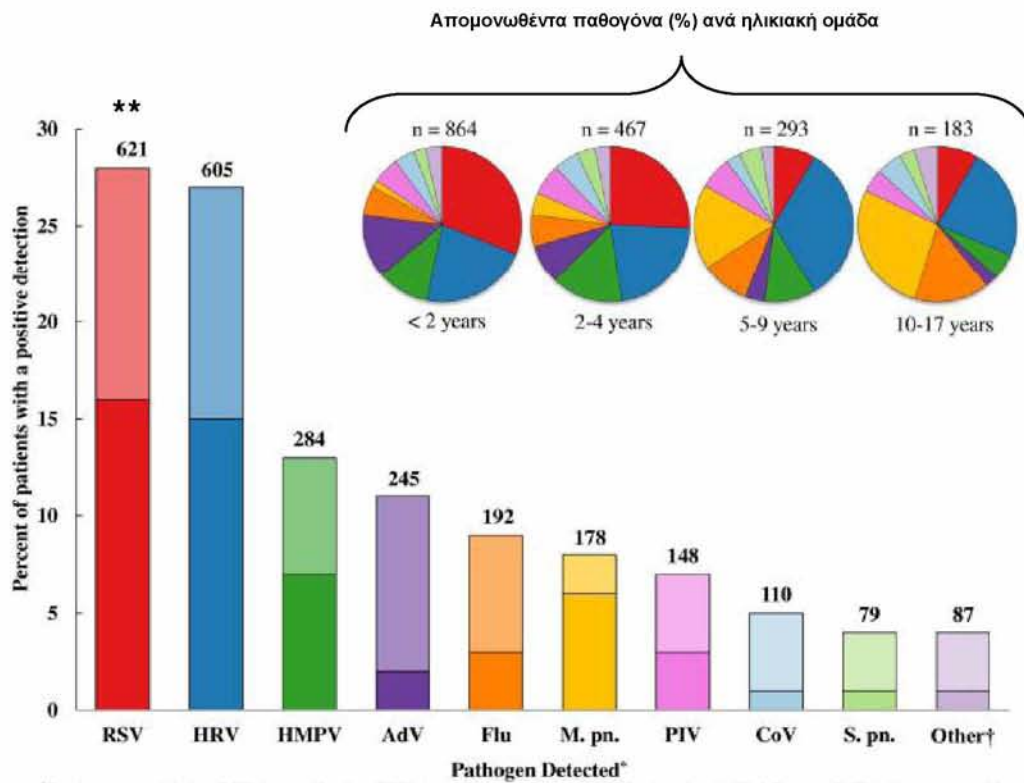
Το μυκόπλασμα της πνευμονίας (*Mycoplasma pneumoniae*) φαίνεται ότι αποτελεί τον συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα που τεκμηριώνεται σε παιδιά με πνευμονία ηλικίας >5 ετών, και το χλαμύδιο της πνευμονίας (*Chlamydia pneumoniae*) σε παιδιά ηλικίας >10 ετών, αντίστοιχα [106].

Τόσο οι ανοσοενζυμικές μέθοδοι (Enzyme Immunoassay) (EIA) όσο και η μέθοδος καθήλωσης του συμπληρώματος (Complement Fixation) (CF) είναι ευαίσθητες και ειδικές για το μυκόπλασμα της πνευμονίας και ορισμένους αναπνευστικούς ιούς. Αντίθετα, η διάγνωση του χλαμυδίου της πνευμονίας αποτελεί μία πραγματική πρόκληση [143].

Όταν χρησιμοποιούνται από κοινού μέθοδοι, όπως μικροανοσοφθορισμού (Microimmunofluorescence, MIF) και ανοσοενζυμικές (EIA), το μυκόπλασμα αναδεικνύεται ως αίτιο σε >50% των περιπτώσεων πνευμονίας της κοινότητας σε παιδιά >5 ετών, ενώ το μυκόπλασμα της πνευμονίας ή το χλαμύδιο της πνευμονίας σε >75% των περιπτώσεων σε παιδιά ηλικίας > 10 ετών [144].

Όσον αφορά στην ανίχνευση των ιών, σε αρκετά Νοσοκομεία αποτελεί ρουτίνα η αναζήτηση των αντιγόνων των ιών αλλά και η PCR σε ρινικά επιχρίσματα ή δείγματα από έκπλυση και αναρρόφηση ρινοφάρυγγα. Ωστόσο, η ανίχνευση των ιών στις εκκρίσεις του αναπνευστικού δεν τεκμηριώνει τη συμμετοχή τους στην παθογένεση της πνευμονίας. Επιπλέον, λόγω των υψηλών ποσοστών μεικτού τύπου λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού φαίνεται πως κάποια ιογενής λοίμωξη προηγείται της βακτηριακής, άρα οι ιοί «ανοίγουν το δρόμο» ώστε τα βακτήρια να προκαλέσουν πνευμονία [145].

Σε πολύ πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη των Jain και συνεργατών [146] αναλύονται τα παθογόνα (ιοί και βακτήρια) που απομονώθηκαν, στο σύνολό τους αλλά και ανά ηλικιακή μάδα, επί συνόλου 2222 παιδιών <18 ετών που νοσηλεύτηκαν με πνευμονία σε Νοσοκομεία των Tennessee και Utah, στις Η.Π.Α, κατά την περίοδο Ιανουάριος 2010 - Ιούνιος 2012 (Σχήμα 11).



** Κάθε στήλη αντιστοιχεί σε ένα παθογόνο (αρ. περιστατικών στα οποία απομονώθηκε) με την σκούρα απόχρωση της να αντιπροσωπεύει τα περιστατικά που απομονώθηκε μόνο του το παθογόνο αυτό και την ανοιχτόχρωμη τα περιστατικά στα οποία συνυπήρχε με άλλα.

Σχήμα 11: Ιοί και βακτήρια που απομονώθηκαν σε 2222 παιδιά <18 ετών που νοσηλεύτηκαν με πνευμονία σε μεγάλα νοσοκομεία των πολιτειών Tennessee και Utah, Η.Π.Α, κατά την περίοδο: Ιανουάριος 2010 - Ιούνιος 2012 [146]

Σε αρκετές μελέτες έγινε προσπάθεια θέσπισης κριτηρίων, κλινικών ή εργαστηριακών, με τα οποία θα μπορούσε κάποιος να διακρίνει την ιογενή από τη βακτηριακή πνευμονία. Συνολικά, στις βακτηριακές πνευμονίες φαίνεται πως η εγκατάσταση της νόσου είναι ταχύτερη, απουσιάζουν τα κλινικά σημεία ιογενούς λοίμωξης, οι τιμές των δεικτών φλεγμονής τείνουν να είναι πιο υψηλές και υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να ανευρεθούν κυψελιδικού τύπου βλάβες (τμηματική ή λοβώδης πνευμονία) στην απλή

ακτινογραφία θώρακα. Οι διάμεσου τύπου διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα, συχνά αμφοτερόπλευρα, τείνουν να απαντώνται πιο συχνά σε ιογενούς αιτιολογίας πνευμονία ή σε πνευμονία από άτυπους παθογόνους μικροοργανισμούς π.χ μυκόπλασμα της πνευμονίας [147-150]. Επιπλέον, η ηλικία του ασθενούς βοηθά στην πιθανολόγηση του αιτίου της πνευμονίας, αφού στα μικρά παιδιά (βρέφη, προνήπια και νήπια) η πιθανότητα να πρόκειται για ιογενούς αιτιολογίας πνευμονία είναι αυξημένη.

3.4.1 Ιογενείς πνευμονίες: κύρια χαρακτηριστικά και επιδημιολογία

Από τους ιογενείς παράγοντες της πνευμονίας ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) και οι ρινοϊοί είτε μόνοι ή σε συνδυασμό με βακτήρια, αποτελούν τους πιο συχνούς αιτιολογικούς παράγοντες της πνευμονίας της κοινότητας σε παιδιά ηλικίας <2 ετών [146]. Άλλοι ιοί που ευθύνονται για πνευμονία, είτε ως μοναδικό παθογόνο ή ως αίτιο συν-λοίμωξης, είναι οι ρινοϊοί, οι ιοί της ινφλουέντζας Α,Β,С, οι ιοί της παραϊνφλουέντζας 1,2,3,4, οι αδενοϊοί, οι ιοί Corona, ο μεταπνευμονοϊός και ο ιός Boca [105].

Οι δύο τελευταία αναφερθέντες ιοί αναγνωρίστηκαν μόλις πριν από λίγα χρόνια και η συμμετοχή τους, τόσο στην πνευμονία της κοινότητας στα παιδιά όσο και σε άλλους κλινικούς φαινότυπους τους οποίους και προκαλούν (π.χ βρογχιολίτιδα, ασθματικός παροξυσμός), έλκει το ενδιαφέρον των μελετητών ολοένα και περισσότερο.

Στον Πίνακα 8 αναλύονται οι ιοί που ανιχνεύτηκαν σε 649 παιδιά από σύνολο 884 παιδιών ηλικίας <14 ετών που νοσηλεύτηκαν με πνευμονία

στην Ισπανία (Σεπτέμβριος 2004 - Ιούλιος 2010) [151] και αναδεικνύονται οι διαφορές μεταξύ των παιδιών ανάλογα με το αν ήταν <18 μηνών ή ≥18 μηνών. Σε σημαντικό ποσοστό παιδιών ανιχνεύτηκαν >1 ιοί.

	<18 μηνών (n=284)	≥18 μηνών (n=365)	p
Ανίχνευση ≥1 ιός	83%	67%	<0,001
RSV	170 (59,8%)	100 (27,3%)	<0,001
Rhinovirus	56 (19,7%)	114 (31,2%)	0,002
Human bocavirus	59 (19,7%)	57 (15,6%)	0,060
Adenovirus	46 (16,1%)	70 (19,1%)	0,436
Metapneumovirus	26 (9%)	20 (5,4%)	0,078
Parainfluenza virus	22 (7,7%)	30 (8,2%)	0,499
Influenza virus	13 (4,5%)	32 (8,7%)	0,035
Coronavirus	5 (1,7%)	7 (1,9%)	0,875
CMV	0 (0 %)	2 (0,5%)	0,1210

Πίνακας 8: Ποσοστά ανιχνευθέντων ιών σε πνευμονία ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα [151]

Στην μελέτη των Esposito και συν [152] μελετήθηκε η πνευμονία σε νοσηλευόμενα παιδιά ηλικίας 1 μηνός - 14 ετών (μέση ηλικία = 3 ± 3,2 ετών) στην Ιταλία (κατά το διάστημα 1 Νοεμβρίου - 30 Απριλίου για 4 συνεχόμενες περιόδους «χειμώνα και αρχή της άνοιξης», 2007-2011) και στα 435 ανιχνεύτηκε τουλάχιστον 1 ιός. Οι συν-λοιμώξεις από >1 ιούς ήταν συχνό φαινόμενο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 9).

	<1 ετών		1-3 ετών		4 -14 ετών		Σύνολο	
	% συνόλου	Συν-λοίμωξη	% συνόλου	Συν-λοίμωξη	% συνόλου	Συν-λοίμωξη	% συνόλου	Συν-λοίμωξη
RSV	11,1	40,9	17,7	41,9	2,9	29,4	31,7	40,4
Rhinovirus	6,9	63,4*	11,6	47,8*	5,8	20,6	24,3	45,8
Bocavirus	2,0	91,7	7,6	68,9	0,5	100,0	10,1	75,0
Influenza	2,2	30,8*	4,4	15,4*	3,0	5,6	9,6	15,8
Coronavirus	2,2	100,0*	2,4	78,6*	1,0	33,3	5,6	78,8
Adenovirus	0,5	100,0	1,2	28,6	0,1	100,0	1,8	54,5
Enterovirus	0,8	40,0	2,2	61,5	0,5	33,3	3,5	52,4
Parainfluenza	0,1	100,0	1,5	44,4	0,1	100,0	1,8	54,5

Πίνακας 9: Ιοί ανιχνευθέντες σε παιδιά με πνευμονία, είτε ως μοναδικό αίτιο ή ως συν-λοίμωξη [152]

3.4.2 Ο πνευμονιόκοκκος ως αίτιο πνευμονίας στα παιδιά

Ο πνευμονιόκοκκος, πέραν της νεογνικής ηλικίας, αποτελεί το πιο συχνό βακτηριακό αίτιο πνευμονίας σε βρέφη και παιδιά έως την ηλικία των 10 ετών και φαίνεται να κατέχει τη 2η θέση στα παιδιά ηλικίας >10 ετών. Το κύτταρο του πνευμονιόκοκκου περιβάλλεται από λιποπολυσακχαριδική κυτταροπλασματική μεμβράνη και από κυτταρικό τοίχωμα. Ο πνευμονιόκοκκος είναι εξωκυττάριος Gram + κόκκος με καθοριστικό δομικό και αντιγονικό χαρακτηριστικό το πολυσακχαριδικό του έλυτρο, δηλαδή το έλυτρο που καλύπτει την μεμβράνη και το κυτταρικό τοίχωμα του. Το πολυσακχαριδικό έλυτρο ευθύνεται για τη χαρακτηριστική δομή του

πνευμονιόκοκκου, προσδιορίζει τον ορότυπο και καθορίζει την παθογονικότητα του στελέχους [153, 154].

90 διακριτοί τύποι πνευμονιόκοκκου είχαν αναγνωρισθεί έως το 1995 με βάση τις αντιγονικές διαφορές των πολυσακχαριτών του ελύτρου τους. Οι 90 ορότυποι του πνευμονιόκοκκου κατατάσσονται σε 25 ατομικούς ορότυπους και σε 65 ορότυπους που ομαδοποιούνται σε 21 οροομάδες (κάθε οροομάδα περιλαμβάνει 2 έως 5 ορότυπους) [155].

Ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί παθογόνο που προσβάλλει αποκλειστικά τον άνθρωπο. Σε ποσοστό 20-40% αποικίζει τον ρινοφάρυγγα των υγιών παιδιών. Όταν για οποιονδήποτε λόγο οι προστατευτικοί μηχανισμοί αποτύχουν να εμποδίσουν την είσοδο των πνευμονιόκοκκων στις κυψελίδες, αυτοί θα προσβάλουν τους πνεύμονες και θα γίνει πλήρωση των κυψελίδων με φλεγμονώδες υγρό. Ακτινολογικά το αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας θα είναι μία αδιαφανής περιοχή που απεικονίζεται με «σκίαση» στην ακτινογραφία θώρακα [153, 154].

Στην Ελλάδα, όπως παρατηρήθηκε και σε άλλες χώρες και για πολλά βακτήρια, από τα μέσα της δεκαετίας του '90 σημειώθηκε μία αυξανόμενη αντοχή του πνευμονιόκοκκου, τόσο των στελεχών που απομονώνονται από το ρινοφάρυγγα υγιών φορέων όσο και των κλινικών στελεχών [155-160].

Ο πνευμονιόκοκκος μπορεί να έχει αντοχή σε πολλές διαφορετικές ομάδες αντιβιοτικών και χαρακτηρίζεται ως «πολυανθεκτικός» στην περίπτωση που εμφανίζει αντοχή σε 3 ή περισσότερες ομάδες. Το ενδιαφέρον των περισσότερων μελετητών στρέφεται κυρίως στην αντοχή του πνευμονιόκοκκου στην πενικιλίνη και στην ερυθρομυκίνη, επειδή αποτελούν δύο κλασικά αντιπνευμονιοκοκκικά αντιβιοτικά και αντιπροσωπεύουν δύο

μεγάλες ομάδες αντιμικροβιακών παραγόντων, τις πενικιλλίνες και τις μακρολίδες αντίστοιχα. Τα στελέχη του πνευμονιόκοκκου ταξινομούνται σε αυτά που έχουν ενδιάμεση αντοχή και σε αυτά που έχουν πλήρη αντοχή. Η αντοχή του πνευμονιόκοκκου στην πενικιλλίνη είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες, όπως η Ισπανία και η Γαλλία [161].

Τα στελέχη του πνευμονιόκοκκου με μερική ή πλήρη αντοχή στην πενικιλλίνη εμφανίζουν μικρότερη αντοχή στην αμπικιλλίνη και την αμοξυκιλλίνη. Στη μελέτη των Reinert και συν [162] που αφορούσε σε 8 ευρωπαϊκές χώρες η μερική ή πλήρης αντοχή του πνευμονιόκοκκου στην πενικιλλίνη ήταν 24,6%, ενώ στην αμοξυκιλλίνη 2,2% [161]. Από τις κεφαλοσπορίνες, η κεφουροξίμη αποτελεί την κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς με την σχετικά καλύτερη δράση έναντι των στελεχών του πνευμονιόκοκκου με μερική ή πλήρη αντοχή στην πενικιλλίνη.

Οι κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς δρουν σε διαφορετικές πενικιλλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες του πνευμονιόκοκκου από εκείνες στις οποίες δρουν οι πενικιλλίνες και οι κεφαλοσπορίνες 1ης και 2ης γενιάς [163]. Η ιδιαιτερότητά τους αυτή τους παρέχει τη δυνατότητα να είναι δραστικότερες από τις άλλες παρεντερικές πενικιλλίνες και τις κεφαλοσπορίνες 1ης και 2ης γενιάς. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι η αμπικιλλίνη παραμένει περισσότερο δραστική και από τις κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς, οπότε στις πνευμονίες όπου απαιτείται παρεντερική αγωγή, η αμπικιλλίνη σε υψηλή δόση (200-250 mg/kg/ημέρα IV) θεωρείται ότι καλύπτει επιτυχώς τα περισσότερα στελέχη του πνευμονιόκοκκου με ενδιάμεση αντοχή στην πενικιλλίνη.

Λόγω των λοιμώξεων που μπορεί να προκαλέσει ο πνευμονιόκοκκος (διδεισδυτικές και μη-διδεισδυτικές) από πολύ νωρίς, ήδη από το 1911,

ξεκίνησαν οι πρώτες κλινικές δοκιμές για την παρασκευή αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολίου. Οι πρώτες προσπάθειες αφορούσαν στην παρασκευή ολοκυτταρικών εμβολίων και, στη συνέχεια, συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων. Τα τελευταία πλέον χρόνια τα εμβόλια για τον πνευμονιόκοκκο αποτελούνται από κεκαθαμένα πολυσακχαριδικά αντιγόνα συνδεδεμένα με πρωτεΐνη - φορέα.

Τον Φεβρουάριο του 2000, ένα επταδύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV7) πήρε έγκριση στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Τα υγιή παιδιά λάμβαναν μια αρχική σειρά από εμβολιασμούς σε ηλικία 2, 4 και 6 μηνών, που ακολουθούνταν από μια επαναληπτική δόση σε ηλικία 12 έως 15 μηνών. Το PCV7 συγκροτείται από τους πολυσακχαρίτες του ελύτρου που προέρχονται από επτά πνευμονιοκοκκικούς ορότυπους (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) συνδεδεμένους με μία πρωτεΐνη φορέα. Οι ορότυποι που περιέχονται στο επταδύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο ήταν αυτοί που σχετίζονταν πιο συχνά με την εμφάνιση πνευμονιοκοκκικής νόσου, άρα και πνευμονίας στα παιδιά [164].

Πολύ σύντομα μετά την εφαρμογή του PCV7 φάνηκε η ελάττωση τόσο των περιστατικών της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου όσο και αυτών της πνευμονίας, γενικότερα. Η αποτελεσματικότητα των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων στην πρόληψη της πνευμονιοκοκκικής νόσου από ορότυπους που περιέχονται στο εμβόλιο οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ελάττωση του αποικισμού του ρινοφάρυγγα των εμβολιασμένων παιδιών με τους ορότυπους του εμβολίου. Αφού τα παιδιά αποτελούν την κύρια πηγή μετάδοσης των πνευμονιόκοκκων, ο εμβολιασμός τους με τα συζευγμένα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της φορέας και

της πνευμονιοκοκκικής νόσου από ορότυπους του εμβολίου, τόσο στα ανεμβολίαστα παιδιά όσο και στους ενήλικες της κοινότητας (ανοσία της κοινότητας - herd immunity) [165].

Στην Ελλάδα το PCV7 κυκλοφόρησε τον Οκτώβριο του 2004, ενσωματώθηκε στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού για όλα τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών τον Ιανουάριο του 2006 και το κόστος του καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία από τον Ιούνιο του 2006.

Μετά την ευρεία εφαρμογή του PCV7, υπήρξε στενή επιτήρηση από τους ερευνητές των ορότυπων που προκαλούσαν λοίμωξη στην μετά-PCV εποχή και μελέτη για αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο με ευρύτερη κάλυψη παθογόνων στελεχών. Έτσι, το 2009 διεθνώς, αλλά και στον ελλαδικό χώρο, κυκλοφόρησε το δεκαδύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV10) με τρεις επιπλέον ορότυπους. Από τον Ιούνιο του 2010 κυκλοφορεί στην Ελλάδα, το πιο πρόσφατα εφαρμοζόμενο, διεθνώς, πολυσακχαριδικό εμβόλιο, το 13-δύναμο (PCV13) με 6 πρόσθετους ορότυπους, συγκριτικά με το PCV7 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Από την Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμού συνιστάται πλήρες σχήμα με τρεις δόσεις στον 1ο χρόνο ζωής (2, 4, 6 μηνών) και επαναληπτική δόση σε ηλικία 12-15 μηνών.

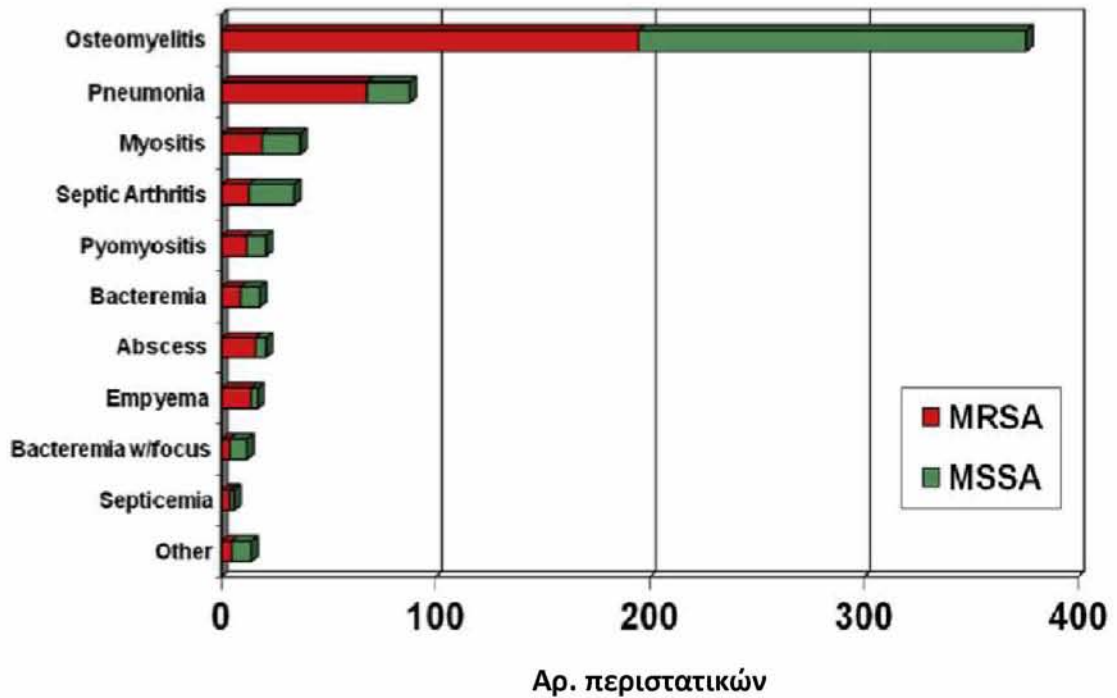
3.4.3 Πνευμονία από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο

Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος είναι σημαντικό παθογόνο, υπεύθυνο για ευρύ φάσμα λοιμώξεων στον άνθρωπο με την πνευμονία να είναι μία από τις πιο σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή.

Εκτιμάται ότι ευθύνεται για 1-10% των περιστατικών πνευμονίας της κοινότητα στα παιδιά. Οι σταφυλοκοκκικές πνευμονίες αφορούν κυρίως μικρά βρέφη [166-168]. Οι Chartrand και McCracken το 1982 ανέφεραν χαρακτηριστικά ότι η διάμεση ηλικία των σταφυλοκοκκικών πνευμονιών, σε παιδιά, ήταν 6 μηνών [169].

Η αύξηση των στελεχών χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου που είναι ανθεκτικά στη μεθικιλίνη (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus, MRSA), τις τελευταίες δύο δεκαετίες, αφορά όχι μόνο σε λοιμώξεις του δέρματος, των μαλακών μορίων και του μυοσκελετικού συστήματος, αλλά και σε περιστατικά πνευμονίας [167]. Σε καταγραφή 309 κλινικών στελεχών *S. aureus* στην Κεντρική Ελλάδα κατά την περίοδο 2003-2009, φάνηκε η επικράτηση όλο και περισσότερων στελεχών MRSA [170].

Στην μελέτη των Karlan και συν [171] από τις Η.Π.Α, καταγράφηκε η χαρακτηριστική υπεροχή των MRSA στελεχών στα περιστατικά οστεομυελίτιδας αλλά και στα περιστατικά πνευμονίας των παιδιών [Σχήμα 12].



Σχήμα 12: Ποσοστά MRSA σε ποικίλους τύπους λοίμωξης στις Η.Π.Α [171]

3.5 Εργαστηριακός έλεγχος

3.5.1 Καλλιέργεια και PCR αίματος

Η καλλιέργεια αίματος αποτελεί την πιο κοινή διαγνωστική εξέταση που διαθέτουμε για την ανεύρεση του αιτίου της λοίμωξης και ο πνευμονιόκοκκος είναι ο μικροοργανισμός που απομονώνεται πιο συχνά. Η καλλιέργεια αίματος θετικοποιείται μόνο στο 10-30% των ασθενών με πνευμονία και μόνο στην περίπτωση που η πνευμονία συνδυάζεται με βακτηραιμία [172]. Η βακτηραιμία αυτή είναι συνήθως παροδική, οπότε είναι πολύ πιθανό να μην τεκμηριωθεί εάν ληφθεί η καλλιέργεια αίματος τη δεδομένη στιγμή που το βακτήριο δεν κυκλοφορεί. Σε μελέτη στο Ohio, που περιλάμβανε όλα τα

νοσηλεύόμενα παιδιά με πνευμονία, το ποσοστό θετικής καλλιέργειας αίματος ήταν 7,4% [173]. Το ποσοστό θετικής καλλιέργειας για πνευμονιόκοκκο σε παιδιά που δεν είχαν λάβει καμία δόση αντιβιοτικού ήταν 6,4%, ενώ ήταν μόνο 2,7% μεταξύ αυτών που είχαν λάβει κάποια αντιμικροβιακή αγωγή.

Λόγω του χαμηλού ποσοστού απομόνωσης των παθογόνων βακτηρίων από την καλλιέργεια αίματος σήμερα στην προσπάθεια μας να τεκμηριώσουμε το αίτιο της πνευμονίας, διαθέτουμε και άλλες νεότερες μεθόδους, όπως η PCR. Με αυτήν αναγνωρίζεται γονιδίωμα διαφόρων βακτηρίων στο αίμα. Η PCR (ανίχνευση γονιδίου πνευμονολυσίνης) αίματος μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ολικό αίμα ή πλάσμα ή ίζημα πολυμορφοπυρήνων που έχουν ληφθεί μετά από φυγοκέντρηση (buffy coat), με διαφορετική ευαισθησία και ειδικότητα ανάλογα με το δείγμα [143].

Υπάρχουν, ωστόσο, μελέτες από δύο ακόμη σημαντικές ομάδες ερευνητών που έχουν ασχοληθεί ιδιαίτερα με τις λοιμώξεις του αναπνευστικού, την ομάδα του Dagan και συν από το Ισραήλ [172] και εκείνη του Ruuskanen και συν από τη Φινλανδία [173], οι οποίες αναφέρουν λιγότερο ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την κλινική αξία της PCR αίματος σε παιδιά με πνευμονία.

3.5.2 Συγκολλητινοαντίδραση Latex ούρων

Η διάγνωση των πνευμονιοκοκκικών πνευμονιών, στην εποχή της αυξημένης αντοχής του πνευμονιόκοκκου στα αντιβιοτικά, δημιούργησε την ανάγκη να βρεθούν ταχείς και αξιόπιστοι τρόποι που να συμβάλλουν στην τεκμηρίωσή του ως αιτίου λοίμωξης. Η ανίχνευση του πολυσακχαριδικού

αντιγόνου C στα ούρα, που υπάρχει σε όλους τους ορότυπους του πνευμονιόκοκκου, γίνεται με το Binax NOW (Binax, Portland, ME), ταχεία μέθοδο με ανοσοχρωματογραφική μεμβράνη. Η μέθοδος εγκρίθηκε το 1999 από τον FDA (Food and Drug Administration) της Αμερικής, ωστόσο οι μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς δεν έχουν δείξει όλες υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας. Οι Neuman και Harper [174] διαπίστωσαν ότι η μέθοδος έχει υψηλή ευαισθησία σε παιδιά με αποδεδειγμένη διεισδυτική λοίμωξη από πνευμονιόκοκκο (βακτηραιμία και τμηματική πνευμονία). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από τους Michelow και συνεργάτες [143] σε παιδιά με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Επιπλέον, από άλλους μελετητές αναφέρεται πως είναι άγνωστο σε ποιο βαθμό ο αποικισμός του ρινοφάρυγγα επηρεάζει το αποτέλεσμα της εξέτασης [175-177].

Συμπερασματικά, σύμφωνα και με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες από PIDS (Pediatric Infectious Diseases Society) και IDSA (Infectious Diseases Society of America), για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας σε παιδιά ηλικίας >3 μηνών, τονίζεται πως η ανίχνευση του αντιγόνου του πνευμονιόκοκκου στα ούρα σε παιδιά με λοίμωξη του αναπνευστικού είναι ένας έμμεσος δείκτης για το αίτιο της λοίμωξης, αλλά δεν μπορεί από μόνος του να τον τεκμηριώσει ως αίτιο της πνευμονίας [112].

3.6 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές της πνευμονίας περιλαμβάνουν: α) πνευμονικές επιπλοκές, β) επιπλοκές λόγω δευτεροπαθούς εντόπισης σε άλλα συστήματα

π.χ το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ), το καρδιαγγειακό, το μυοσκελετικό και γ) συστηματικές [112] (Πίνακας 10).

<p>Πνευμονικές</p> <ul style="list-style-type: none">Υπεζωκοτική συλλογή ή εμπύημαΠνευμοθώρακαςΑπόστημα πνεύμοναΒρογχοπνευμονικό συρίγγιοΝεκρωτική πνευμονίαΟξεία αναπνευστική ανεπάρκεια
<p>Δευτεροπαθείς εντοπίσεις</p> <ul style="list-style-type: none">ΜηνιγγίτιδαΑπόστημα Κ.Ν.ΣΠερικαρδίτιδαΕνδοκαρδίτιδαΟστεομυελίτιδαΣηπτική αρθρίτιδα
<p>Συστηματικές</p> <ul style="list-style-type: none">Σηψαιμία ή σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS)Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο

Πίνακας 10: Επιπλοκές πνευμονίας σε παιδιά [112]

3.6.1 Υπεζωκοτική συλλογή ή εμπύημα

Στο σύνολο των επιπλοκών της πνευμονίας, αυτές που εντοπίζονται στο θώρακα (πνευμονικές ή παραπνευμονικές) με κύριους εκπροσώπους την

υπεζωκοτική συλλογή και το εμπύημα, είναι οι συχνότερες και συγκεντρώνουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον των μελετητών [178-180].

Παρά το γεγονός ότι η πνευμονία επιπλέκεται από υπεζωκοτική συλλογή ή εμπύημα σε σχετικά χαμηλό ποσοστό (περίπου 1%) [112, 181], η υψηλή συχνότητα της πνευμονίας σε παιδιά κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες καθιστά πολύτιμες τις μελέτες που καταγράφουν την επίπτωση αυτών των επιπλοκών. Επιπλέον, από τη δεκαετία του 1990 σημειώνεται μία αύξηση των περιστατικών εμπυήματος [182]. Φαίνεται πως η συχνότητα της υπεζωκοτικής συλλογής/εμπυήματος στα παιδιά κυμαίνεται ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή μεταξύ 3,5 - 12,5 ανά 100.000 παιδιά [183, 184].

Ο πνευμονιόκοκκος κατέχει την 1η θέση τόσο μεταξύ των βακτηρίων που προκαλούν πνευμονία με υπεζωκοτική συλλογή όσο και μεταξύ αυτών που προκαλούν εμπύημα, δηλαδή στις περιπτώσεις που η νόσος προχωρά πέραν του εξιδρωματικού σταδίου και στον υπεζωκοτικό χώρο συλλέγεται πυώδες υλικό, βακτήρια, λευκοκύτταρα και ινική.

Οι υπεζωκοτικές συλλογές σε παιδιά συνήθως οφείλονται σε λοίμωξη από πνευμονιόκοκκο και μπορεί να εξελιχθούν σε εμπύημα [185]. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας με υπεζωκοτική συλλογή συμβαίνουν σε παιδιά ηλικίας 2-5 ετών [182]. Ο πυογόνος στρεπτόκοκκος και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος κατέχουν συνήθως τη 2η και 3η θέση, αντίστοιχα. Σε κάποιες χώρες ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ανέρχεται στη 2η θέση ως αίτιο εμπυήματος [186].

Οι ορισμοί του εμπυήματος ποικίλουν. Τα κριτήρια που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι παράμετροι του υπεζωκοτικού υγρού: η πυώδης όψη του, τα αυξημένα λευκοκύτταρα, το χαμηλό pH, το αυξημένο λεύκωμα, η

αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) και το χαμηλό σάκχαρο. Άλλωστε αυτοί είναι και οι παράμετροι που επηρεάζονται παθοφυσιολογικά κατά το σχηματισμό μίας πυώδους συλλογής στην υπεζωκοτική κοιλότητα [186].

Στη μελέτη των Goldbart και συν [187] ως «εμπύημα» χαρακτηρίστηκαν τα περιστατικά στα οποία ή απομωνόνονταν παθογόνο από την καλλιέργεια του υπεζωκοτικού υγρού ή πληρούσαν τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω κριτήρια: σάκχαρο <40 mg/dl, LDH>1000 u/l, pH<7,2, λεύκωμα >3 g/dl και λευκοκύτταρα $\geq 10.000/\mu\text{L}$, με ή χωρίς θετική ή όχι την καλλιέργεια αίματος.

Στη μελέτη των Hernandez-Bou και συν [188] ως «εμπύημα» χαρακτηρίστηκαν τα περιστατικά στα οποία: το πλευριτικό υγρό ήταν πυώδες ή/και απομονώνονταν παθογόνο με την καλλιέργεια ή τη Gram χρώση ή/και είχαν 2 τουλάχιστον από τις παρακάτω παραμέτρους: pH <7,1, γλυκόζη <40 mg/dl, LDH >1,000 UI/L, λεύκωμα >3 g/dl, ή λευκοκύτταρα >50,000/mm³.

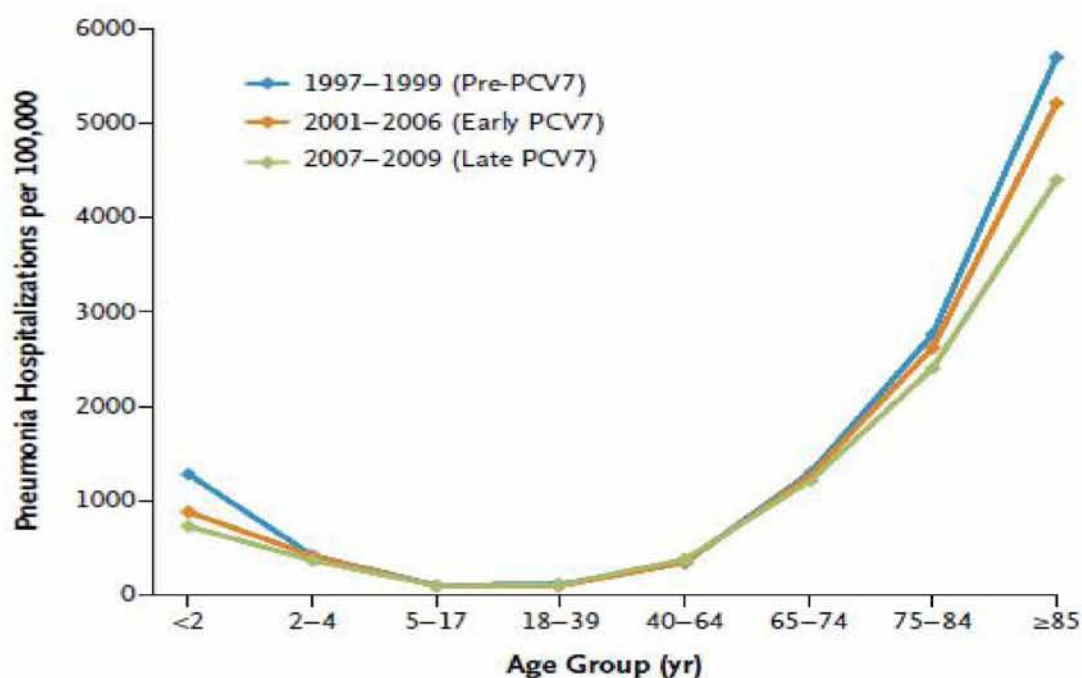
Η νεκρωτική πνευμονία αποτελεί και αυτή επιπλοκή της πνευμονίας, και έχει κατά καιρούς, σε άλλοτε άλλο βαθμό, συσχετιστεί ως επιπλοκή τόσο της σταφυλοκοκκικής, όσο και της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας [189, 190].

Όσον αφορά στην σταφυλοκοκκικής αιιολογίας νεκρωτική πνευμονία, σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της φαίνεται ότι παίζει μία τοξίνη του σταφυλόκοκκου, η εξωτοξίνη Panton Valentine Leucocidin (PVL). Σε πρόσφατη μελέτη από τη Γαλλία, σε 21 από 41 περιστατικά νεκρωτικής πνευμονίας ταυτοποιήθηκε το υπεύθυνο παθογόνο και στα 13 από τα 21 αίτιο ήταν ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος. 12 από αυτές τις 13 σταφυλοκοκκικές περιπτώσεις νεκρωτικής πνευμονίας προκλήθηκαν από MSSA PVL + στελέχη και μία από MRSA στέλεχος [191].

3.7 Αλλαγές και τάσεις διαχρονικά στην επιδημιολογία

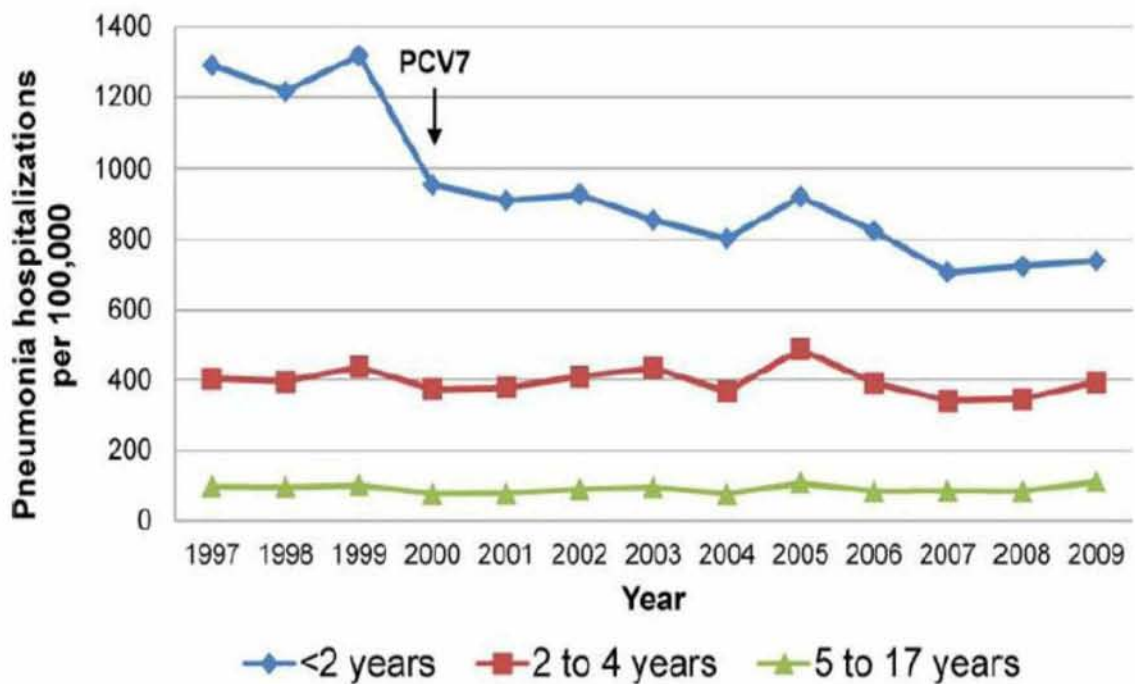
Προοδευτικά αναδύθηκαν μελέτες που ασχολήθηκαν με την επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας μετά την κυκλοφορία του 7-δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, από διάφορα σημεία του κόσμου.

Στην μελέτη των Griffin και συν [192] από τις Η.Π.Α περιγράφεται η ελάττωση του συνόλου των νοσηλειών για πνευμονία στα παιδιά και στους υπερήλικες, μετά την ευρεία χρήση του PCV7 (Σχήμα 13).



Σχήμα 13: Επίπτωση των νοσηλευόμενων περιστατικών πνευμονίας και σύγκριση μεταξύ της προ- με την μετά-PCV7 εποχή [192]

Όσον αφορά στα περιστατικά πνευμονίας σε παιδιά η ελάττωση των περιστατικών πνευμονίας αφορούσε την ηλικιακή ομάδα <2 ετών (Σχήμα 14).



Σχήμα 14: Επίπτωση των νοσηλειών για πνευμονία σε παιδιά <2 ετών στη μετα-PCV7 εποχή [192]

Μετά την ενσωμάτωση του PCV7 στο πρόγραμμα εμβολιασμού των βρεφών υπήρξε ελάττωση του αριθμού των παιδιών που νοσηλεύονται λόγω πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας, χωρίς ωστόσο να έχουμε και ελάττωση των περιπτώσεων εμπυήματος λόγω πνευμονιόκοκκου.

Τις τελευταίες 2 δεκαετίες άρχισε να εκδηλώνεται μία αύξηση των εμπυημάτων, η οποία, από τις πρώτες μελέτες που αφορούσαν στα οφέλη του PCV7, δεν φάνηκε να αναχαιτίζεται.

Στη μελέτη της Byington και των συν [193] από την Utah των ΗΠΑ, που δημοσιεύτηκε το 2010, αναφέρεται αύξηση της συχνότητας του πνευμονιοκοκκικού εμπυήματος στα παιδιά. Η μελέτη επικεντρώνεται στην

περίοδο 2001 - 2007, δηλαδή μετά την καθιέρωση του εμβολιασμού με το PCV7 στον βρεφικό πληθυσμό. Το 2007 περισσότερο από το 1/3 των παιδιών που νοσηλεύτηκαν για πνευμονία εμφάνισαν εμπύημα. Ο αριθμός των παιδιών που νοσηλεύτηκαν λόγω πνευμονίας παρουσίασε ελάττωση κατά 1,4% ανά έτος ($p=0.23$), σε αντίθεση με τον αριθμό των περιπτώσεων εμπύηματος που αυξήθηκε κατά 5,4% ανά έτος ($p=0.015$). Η συχνότητα του εμπύηματος στα παιδιά ηλικίας <18 ετών της Utah αυξήθηκε από 8.5/100.000 παιδιά το 2001 σε 12.5/100.000 το 2007 ($p=0.006$).

Στην προ-PCV7 εποχή το 62% των πνευμονιόκοκκων που ήταν υπεύθυνοι για εμπύημα ήταν στελέχη με ορότυπο που δεν περιλαμβάνονταν στο PCV7. Από το 2001 έως το 2007, το ποσοστό αυτό αυξήθηκε στο 98%. Τέσσερις ορότυποι ήταν υπεύθυνοι για το 90% των περιπτώσεων εμπύηματος: οι ορότυποι 1 (33%), 3 (27%), 19A (26%) και 7F (4%) (Πίνακας 11).

1993 – 1999 Πριν τον εμβολιασμό με PCV7	Αρ. (% του συνόλου)
Ορότυποι εμβολίου	10 (38)
14	4 (15)
9V	4 (15)
19F	1 (4)
18C	1 (4)
Ορότυποι εκτός εμβολίου	16 (62)
1	13 (50)
Άλλοι	3 (12)
2001-2007 Μετά τον εμβολιασμό με PCV7	Αρ. (% του συνόλου)
Ορότυποι εμβολίου	1 (2)
9V	1 (2)
Ορότυποι εκτός εμβολίου	50 (98)
1	17 (33)
3	14 (27)
7F	2 (4)
17	1 (2)
19A	13 (26)
22F	1 (2)
38	1 (2)
Μη τυποποιήσιμος	1 (2)

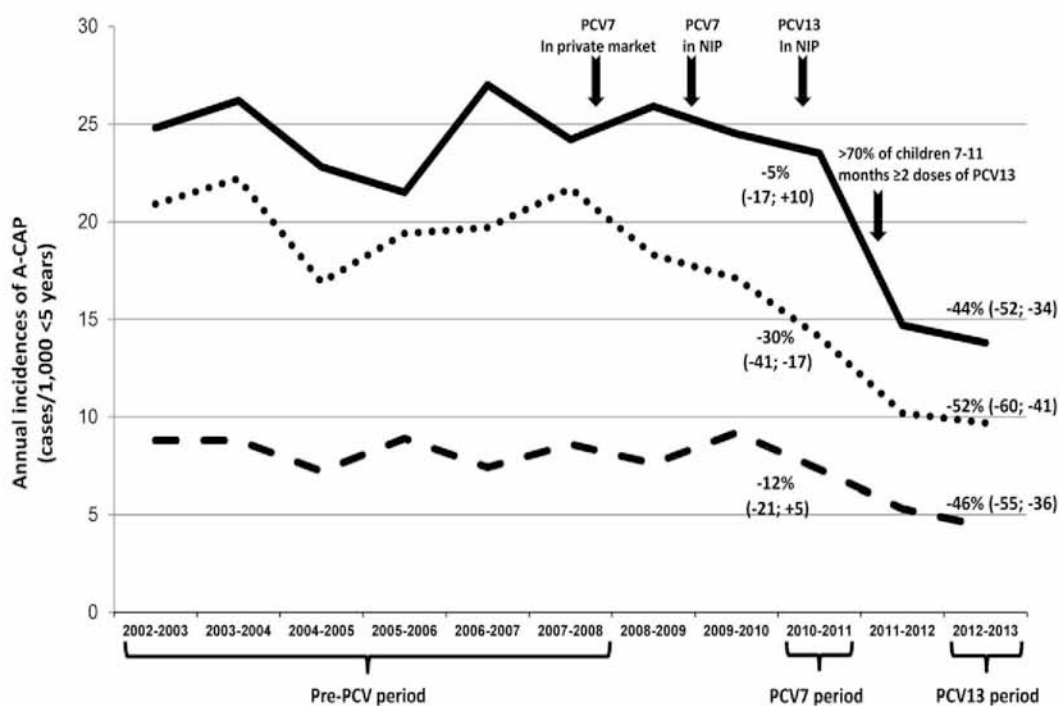
Πίνακας 11. Ορότυποι υπεύθυνοι για εμπύημα σε παιδιά (Utah των ΗΠΑ) στην εποχή πριν και μετά PCV7- εμβολιασμό [193]

Η αυξημένη συχνότητα των οροτύπων 1, 3, 7F και 19A στο εμπύημα που διαπιστώθηκε σε αυτή τη μελέτη συμφωνεί με ανάλογες μελέτες που έχουν γίνει σε Αυστραλία, Ιταλία και Ισπανία [182, 184, 188].

Ορότυποι όπως ο 1, 3 που είναι υπεύθυνοι για σημαντικό ποσοστό περιστατικών πνευμονίας και εμπυήματος δεν περιέχονται στο PCV7.

Στα καινούργια συζευγμένα αντιπνευμονιοκοκκικά εμβόλια (10-δύναμο, 13-δύναμο) περιέχονται επιπλέον οι ορότυποι 1, 5, 7F και 1, 3, 5, 6A, 7F,

19A, αντίστοιχα. Το ενδιαφέρον των μελετητών στρέφεται πλέον στα πιθανή οφέλη από τον εμβολιασμό με το 13-δύναμο συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Ήδη οι πρώτες μελέτες από U.K, Ισραήλ, Η.Π.Α αναδεικνύουν την σημαντική ελάττωση των περιστατικών πνευμονίας στα παιδιά στην μετά-PCV13 εποχή (Σχήμα 15) [194].



Σχήμα 15: Ελάττωση των περιστατικών πνευμονίας με κυψελιδικό πρότυπο σε παιδιά <5 ετών μετά την ευρεία χρήση του PCV13, Ισραήλ [194]

Επιπλέον, πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από τη Γαλλία [195] έδειξε όχι μόνο ελάττωση κατά 62,5% των περιστατικών πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας σε παιδιά ηλικίας 1 μηνός - 15 ετών τα πρώτα 2 χρόνια μετά την

είσοδο του PCV13 (Πίνακας 12), αλλά και ελάττωση κατά 52,7% των περιστατικών πνευμονίας με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή.

	Προ-PCV13 (2009-2010)	Μεταβατική περίοδος (2010-2011)	Μετά-PCV13 (2011-2012)	Ελάττωση (%) Προ-PCV13 vs Μετά-PCV13
Πνευμονία, n	2060	1860	1725	16
Διάμεση ηλικία, (Q1–Q3), έτη	2.9 (1.4–4.7)	3.1 (1.4–5.3)	3.4 (1.7–5.6)	NA
Πνευμονία σε παιδιά <2 ετών, n (%)	757 (36.8)	645 (34.7)	516 (29.9)	31.8
Πνευμονία με υπεζωκοτική συλλογή, n (%)	167 (8.1)	119 (6.4)	79 (4.6)	52.7
Πνευμονιοκοκκική πνευμονία, n (%)	64 (3.1)	48 (2.6)	24 (4.1)	62.5

Πίνακας 12: Επίπτωση των περιστατικών πνευμονίας με υπεζωκοτική συλλογή και των πνευμονιοκοκκικών πνευμονιών σε παιδιά στη Γαλλία 2 χρόνια μετά την καθιέρωση του PCV13 [194]

3.8 Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση

3.8.1 Εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπήρξαν κατά καιρούς αρκετοί αλγόριθμοι διαχείρισης παιδιών με πνευμονία της κοινότητας.

Το 2011 δημοσιεύτηκαν από PIDS (Pediatric Infectious Diseases Society) και IDSA (Infectious Diseases Society of America) οδηγίες για την αντιμετώπιση της πνευμονίας σε παιδιά >3 μηνών [112], ενώ και από την ESPID (European Society of Paediatric Infectious Diseases) το 2012 [131]

δημοσιεύτηκε ένα άρθρο συζήτησης επίσης με θέμα την προσέγγιση και αντιμετώπιση της πνευμονίας σε παιδιά.

3.8.1.1 Καλλιέργεια αίματος

Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος ως ρουτίνα σε παιδιά με πνευμονία, όταν αυτά δεν έχουν τοξική εμφάνιση, είναι πλήρως εμβολιασμένα και αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς [112].

Καλλιέργειες αίματος πρέπει να λαμβάνονται σε παιδιά με πνευμονία όταν δεν υπάρχει κλινική βελτίωση ή όταν υπάρχει επίταση των συμπτωμάτων ή και επιβάρυνση της κλινικής εικόνας παρά την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής.

Καλλιέργειες αίματος πρέπει να λαμβάνονται σε παιδιά που χρειάζονται νοσηλεία για μέτρια ή σοβαρή πνευμονία πιθανώς βακτηριακής αιτιολογίας και ιδιαίτερα όταν αυτή είναι επιπλεγμένη.

3.8.1.2 Γενική εξέταση αίματος

Η γενική εξέταση αίματος δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας σε όλα τα παιδιά με πνευμονία που αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς, παρά μόνο σε αυτά με πιο σοβαρή νόσο, όπου και μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση, σε συνδυασμό με την φυσική εξέταση και τις υπόλοιπες εργαστηριακές και ακτινολογικές εξετάσεις [112].

3.8.1.3 Δείκτες οξείας φλεγμονής (acute-phase reactants)

Οι δείκτες οξείας φλεγμονής, όπως η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ή η προκαλσιτονίνη του ορού, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μεμονωμένα κριτήρια για τη διαφοροδιάγνωση της ιογενούς από τη μικροβιακή πνευμονία. Παρόλα αυτά, σε πιο σοβαρή νόσο, οι δείκτες αυτοί μπορεί να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση του περιστατικού [112].

3.8.1.4 Ακτινογραφία θώρακα

Η ακτινογραφία θώρακα δεν θεωρείται απαραίτητη, ως ρουτίνα, για την επιβεβαίωση της πνευμονίας στους ασθενείς που μπορεί να αντιμετωπιστούν ως εξωτερικοί ασθενείς. Ωστόσο, σύμφωνα με τις οδηγίες από PIDS/IDSA, ακτινογραφία θώρακα προσθιο-οπίσθια και πλάγια θα πρέπει να διενεργείται σε ασθενείς με υποξαιμία ύποπτη ή επιβεβαιωμένη ή με σημαντική αναπνευστική δυσχέρεια ή σε επιπλεγμένη πνευμονία όταν δεν ανταποκρίνονται στην αρχική αγωγή ώστε να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί αντίστοιχα η ύπαρξη πλευριτικής συλλογής, νεκρωτικής πνευμονίας ή πνευμοθώρακα [112].

Στο άρθρο συζήτησης της ESPID δεν συστήνεται ως ρουτίνα η πλάγια ακτινογραφία θώρακα σε όλα τα νοσηλευόμενα περιστατικά πνευμονίας [131].

Επιπλέον, ακτινογραφία προσθιο-οπίσθια θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς για την ανάδειξη της πνευμονίας, του μεγέθους της, το είδος των παρεγχυματικών διηθήσεων καθώς και των

πιθανών επιπλοκών που μπορεί να καθορίσουν την απόφαση και για άλλες παρεμβάσεις θεραπευτικές πλην της αντιμικροβιακής αγωγής.

Όσον αφορά στην επαναληπτική ακτινογραφία θώρακα δεν θεωρείται απαραίτητη ως εξέταση ρουτίνας σε παιδιά που αναρρώνουν πλήρως μετά από επεισόδιο πνευμονίας της κοινότητας. Ωστόσο, συστήνεται για τα παιδιά που δεν παρουσιάζουν βελτίωση ή εμφανίζουν αύξηση ή επιδείνωση των συμπτωμάτων εντός 48-72 ωρών από την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής. Επιπλέον, επαναληπτική ακτινογραφία συστήνεται να γίνεται σε ασθενείς με επιπλεγμένη πνευμονία ή όταν παρουσιάζουν επιδείνωση της αναπνευστικής δυσχέρειας ή είναι κλινικά ασταθείς, καθώς και στα παιδιά στα οποία συνεχίζεται ο πυρετός πέραν των 48-72 ωρών από την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής [112, 131].

3.8.2 Αντιμετώπιση της πνευμονίας (θεραπευτικά μέτρα)

Στην επιλογή της αντιμετώπισης της πνευμονίας θα πρέπει, πλην της βαρύτητας της νόσου, να συσυπολογιστούν πολλοί παράγοντες, όπως επιδημιολογικά δεδομένα, δημογραφικά χαρακτηριστικά και άλλοι.

Η εκτίμηση της βαρύτητας της πνευμονίας είναι ιδιαίτερα σημαντική, αφού είναι εμφανές πως υπάρχει ποικιλομορφία στην κλινική εικόνα. Από την αξιολόγηση της βαρύτητας της πνευμονίας κρίνεται και η απόφαση για τη διενέργεια μικροβιολογικών εξετάσεων, την έναρξη αντιμικροβιακής θεραπείας και την εξωνοσοκομειακή της αντιμετώπιση ή την εισαγωγή του ασθενούς στο Νοσοκομείο [112, 131].

Τα κλινικά συστήματα αξιολόγησης των ενηλίκων δεν μπορεί να χρησιμοποιηθούν στα παιδιά, λόγω διαφορετικών υποκείμενων νοσημάτων, καθώς και της ανάπτυξης των παιδιών. Ωστόσο, είναι γενικά αποδεκτό πως μπορεί κανείς να προβλέψει τη βαρύτητα του περιστατικού εάν εκτιμήσει τη συνολική κλινική εικόνα του παιδιού. Παιδιά που παρουσιάζουν τοξική εμφάνιση ($\Theta > 39^{\circ}\text{C}$ με ταχυκαρδία, χρόνο τριχοειδικής επαναπλήρωσης > 2 sec, αφυδάτωση και αναπνευστική δυσχέρεια) πρέπει να νοσηλεύονται.

Επιπλέον, το σημείο που σχετίζεται άμεσα με την βαρύτητα της πνευμονίας είναι η υποξαιμία, ενώ η ύπαρξη κυάνωσης, αποτελεί ενδεικτικό σημείο σοβαρότερου βαθμού υποξαιμίας. Σημαντικός δείκτης αναπνευστικής δυσχέρειας είναι και η αυξημένη για την ηλικία αναπνευστική συχνότητα. Ωστόσο η τελευταία έχει χαμηλή ειδικότητα αφού η ταχύπνοια μπορεί να είναι αποτέλεσμα πυρετού, αφυδάτωσης ή τυχόν συνυπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης. Η χρήση των επικουρικών μυών, οι εισολκές, η θορυβώδης αναπνοή, καθώς και η αναπέταση των ρινικών πτερυγίων αποτελούν σημεία αναπνευστικής δυσχερείας και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σταδιοποίηση της βαρύτητας της πνευμονίας. Στον Πίνακα 13 φαίνονται τα κριτήρια καθορισμού της αναπνευστικής δυσχέρειας σε παιδιά με πνευμονία [112].

Σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας	
1.	Ταχύπνοια, αριθμός αναπνοών, αναπνοές/min * 0-2 μηνών: > 60 2-12 μηνών: > 50 1-5 ετών: > 40 > 5 ετών: > 20
2.	Δύσπνοια
3.	Εισολκές (υποπλεύριων, μεσοπλευρίων, σφαγής)
4.	Γογγυσμός
5.	Αναπέταση ρινικών πτερυγίων
6.	Άπνοια
7.	Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης
8.	SpO2 <90% σε αέρα δωματίου

* Προσαρμοσμένο από τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)

Πίνακας 13: Κριτήρια καθορισμού αναπνευστικής δυσχέρειας σε παιδιά [112]

Η μικρή ηλικία επίσης αποτελεί παράγοντα για την αξιολόγηση της βαρύτητας, αφού τα βρέφη έχουν μεγαλύτερη ανάγκη για νοσηλεία, αφού κινδυνεύουν περισσότερο από τα μεγαλύτερα παιδιά να εμφανίσουν αναπνευστική ανεπάρκεια. Στις αναπτυσσόμενες χώρες δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία τα οποία να τεκμηριώνουν συγκεκριμένο ηλικιακό όριο κάτω από το οποίο η νοσηλεία σε νοσοκομείο βελτιώνει την κλινική έκβαση.

Η βαρύτητα της πνευμονίας σχετίζεται άμεσα και με το αίτιο της. Πνευμονία στην οποία το πιθανό, ή τεκμηριωμένο αίτιο, είναι στέλεχος MRSA έχει σαφή ένδειξη εισαγωγής στο Νοσοκομείο, λόγω της πιθανότητας εξέλιξης σε νεκρωτική πνευμονία.

Τα παιδιά με υποκείμενο νόσημα, όπως χρόνια πνευμονοπάθεια ή ανοσολογικό, αιματολογικό, καρδιολογικό ή νευρομυϊκό νόσημα, έχουν

αυξημένη πιθανότητα να χρειαστούν ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση της πνευμονίας τους.

Επιπλέον, όχι μόνο η βαρύτητα της πνευμονίας, αλλά και παράγοντες όπως η συμμόρφωση του ασθενή στην λήψη αντιβιοτικού από το στόμα, η δυνατότητα στενής παρακολούθησής του καθώς και η συμμόρφωση του παιδιού και του περιβάλλοντός του με τις ιατρικές οδηγίες, λαμβάνονται υπόψη στην απόφαση για τον τρόπο αντιμετώπισης ενός περιστατικού.

Στον Πίνακα 14 καταγράφονται τα κριτήρια για νοσηλεία βρεφών και παιδιών με πνευμονία της κοινότητας [131].

Αναπνευστική δυσχέρεια SpO ₂ <90-93% σε αέρα δωματίου Αν FiO ₂ >0,50: νοσηλεία σε ΜΕΘ ή σε τμήμα με συνεχή καταγραφή για να διατηρείται SpO ₂ >92%. Ταχύπνοια , κυάνωση, αναπέταση ρινικών πτερυγίων, γογγυσμός.
Χρόνος τριχοειδικής επαναπλήρωσης >2 sec
Έμετοι / αδυναμία σίτισης
Αφυδάτωση
Συνοπάρχοντα νοσήματα: Προωρότητα, συγγενής καρδιοπάθεια, βρογχεκτασίες, βρογχοπνευμονική δυσπλασία, κυστική ίνωση.
Μικροοργανισμοί με αυξημένη παθογονικότητα (π.χ MRSA, συγκεκριμένος ιός)
Αναξιόπιστο οικογενειακό περιβάλλον και μη συμμόρφωση με τις δοθείσες οδηγίες

Πίνακας 14: Κριτήρια νοσηλείας βρεφών και παιδιών με πνευμονία [131]

Η αντιμετώπιση της πνευμονίας χρήζει νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή σε τμήμα με συνεχόμενη καταγραφή της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας στις εξής περιπτώσεις:

1. Όταν απαιτείται μηχανικός αερισμός.
2. Όταν υπάρχει ανάγκη υποστήριξης της αναπνοής με CPAP για συνεχή καταγραφή της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας.
3. Σε πιθανή επικείμενη αναπνευστική ανεπάρκεια.
4. Σε επιμένουσα ταχυκαρδία ή χαμηλή αρτηριακή πίεση ή μειωμένη καρδιακή παροχή.
5. Όταν στην οξυμετρία ο $SpO_2 < 92\%$ παρά τη χορήγηση οξυγόνου σε πυκνότητα 50%.
6. Όταν έχει επηρεαστεί το επίπεδο συνείδησης από υποξαιμία ή υπερκαπνία λόγω της πνευμονίας.

3.8.3 Αντιμετώπιση παιδιών με πνευμονία ενδονοσοκομειακά

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των PIDS και IDSA [112], για τα παιδιά με πνευμονία που θα νοσηλευτούν και θα αντιμετωπιστούν ενδονοσοκομειακά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

- η αμπικιλίνη ή η πενικιλίνη G θα πρέπει να χορηγείται σε προηγουμένως υγιή και πλήρως εμβολιασμένα για την ηλικία τους βρέφη και παιδιά σχολικής ηλικίας, τα οποία νοσηλεύονται με πνευμονία της κοινότητας, όταν από τα επιδημιολογικά δεδομένα της περιοχής προκύπτουν χαμηλά ποσοστά αντοχής στην πενικιλίνη του πνευμονιόκοκκου.

- εμπειρική ενδοφλέβια αγωγή με κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς (κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη) θα πρέπει να χορηγείται σε νοσηλεύόμενα βρέφη και παιδιά που δεν είναι πλήρως εμβολιασμένα και σε εκείνες τις περιοχές που έχουν υψηλά ποσοστά αντοχής του πνευμονιόκοκκου, καθώς και σε βρέφη και παιδιά με απειλητική για τη ζωή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με εμπύημα. Τα μη β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως π.χ η βανκομυκίνη, δεν έχει αποδειχθεί να είναι πιο αποτελεσματικά από τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς στην αντιμετώπιση της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας και εφόσον τα ποσοστά αντοχής είναι ανάλογα με αυτά που καταγράφηκαν πρόσφατα στη Βόρεια Αμερική.
- εμπειρική αγωγή με συνδυασμό ενός β-λακταμικού αντιβιοτικού με μία μακρολίδη (από του στόματος ή ενδοφλέβια) θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά νοσηλεύόμενα με πνευμονία στις οποίες τη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνεται και το μυκόπλασμα της πνευμονίας ή το χλαμύδιο της πνευμονίας.
- στηριζόμενοι στα τοπικά δεδομένα αντοχής στα αντιβιοτικά, η βανκομυκίνη ή η κλινδαμυκίνη θα πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με β-λακταμικό φάρμακο, αν οι κλινικές, εργαστηριακές ή ακτινολογικές πληροφορίες συνηγορούν υπέρ πνευμονίας από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο.

Στη νεογνική ηλικία ο συνδυασμός που παραδοσιακά έχει χρησιμοποιηθεί είναι αυτός της αμπικιλίνης με τις αμινογλυκοσίδες ή, εναλλακτικά, μία ευρέος φάσματος κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς. Ωστόσο, όταν

υπάρχει σημαντική υποψία για εντερόκοκκο ή λιστέρια μονοκυτογόνο θα πρέπει να χορηγείται αμπικιλίνη. Σε πολύ σοβαρά περιστατικά πιθανής ή τεκμηριωμένης σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας θα πρέπει στην αγωγή να προστίθεται είτε αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη για την πιθανότητα MSSA στελεχούς ή βανκομυκίνη ή κλινδαμυκίνη εφόσον πρόκειται για περιοχή ή χώρα με αυξημένη επίπτωση MRSA στελεχών, αντίστοιχα.

Τέλος, υπό συγκεκριμένες κλινικές και επιδημιολογικές προϋποθέσεις, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χλαμύδια τραχώματος και τα ιογενή αίτια πνευμονίας και να αντιμετωπίζονται ανάλογα.

Όσον αφορά στα περιστατικά πνευμονίας >3 μηνών, ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί το πιο συχνό βακτηριακό αίτιο σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, οπότε τα β-λακταμικά αντιβιοτικά αποτελούν την πρώτης γραμμής επιλογή. Όπως αναφέρθηκε και για την νεογνική ηλικία, αντισταφυλοκοκκική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται σε κρίσιμα για τη ζωή περιστατικά. Σε περιπτώσεις με λίγο ή καθόλου πυρετό και έντονο βήχα θα πρέπει να τίθεται υπόνοια για λοίμωξη από χλαμύδια τραχώματος ή *Bordetella pertussis* οπότε και επομένως να χορηγείται μακρολίδη [112] (Πίνακας 15).

Εμπειρική αγωγή πνευμονίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς (όλες οι ηλικίες)	
Πλήρως εμβολιασμένα για αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου b και πνευμονιόκοκκο και σε χώρα με χαμηλή ανοχή του πνευμονιόκοκκου	
Πιθανή βακτηριακή	Πιθανή άτυπη
<u>Προτεινόμενη:</u> Αμπικιλίνη ή Πενικιλίνη G <u>Εναλλακτική:</u> · Κεφτριαξόνη ή Κεφοταξίμη, · Προστίθεται Βανκομυκίνη ή Κλινδαμυκίνη σε υπόνοια λοίμωξης από στέλεχος MRSA της κοινότητας	<u>Προτεινόμενη:</u> Αζιθρομυκίνη, σε συνδυασμό με β-λακταμικό, όταν είναι αμφίβολη η διάγνωση της άτυπης πνευμονίας <u>Εναλλακτική:</u> · Κλαριθρομυκίνη ή Ερυθρομυκίνη · Δοξυκυκλίνη σε >7 ετών · Λεβοφλοξασίνη σε ασθενείς που έχει ολοκληρωθεί η σκελετική ωρίμανση ή όταν δεν μπορούν να λάβουν μακρολίδες
Όχι πλήρως εμβολιασμένα για αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου b και πνευμονιόκοκκο και σε χώρα με υψηλή ανοχή του πνευμονιόκοκκου	
Πιθανή βακτηριακή	Πιθανή άτυπη
<u>Προτεινόμενη:</u> Κεφτριαξόνη ή Κεφοταξίμη Προστίθεται Βανκομυκίνη ή Κλινδαμυκίνη σε υπόνοια λοίμωξης από στέλεχος MRSA της κοινότητας <u>Εναλλακτική:</u> Λεβοφλοξασίνη Προστίθεται Βανκομυκίνη ή Κλινδαμυκίνη σε υπόνοια λοίμωξης από στέλεχος MRSA της κοινότητας	<u>Προτεινόμενη:</u> Αζιθρομυκίνη, σε συνδυασμό με β-λακταμικό, όταν είναι αμφίβολη η διάγνωση της άτυπης πνευμονίας <u>Εναλλακτική:</u> · Κλαριθρομυκίνη ή Ερυθρομυκίνη · Δοξυκυκλίνη σε >7 ετών · Λεβοφλοξασίνη σε ασθενείς που έχει ολοκληρωθεί η σκελετική ωρίμανση ή όταν δεν μπορούν να λάβουν μακρολίδες

Πίνακας 15: Ενδονοσοκομειακή αντιμικροβιακή αγωγή σε παιδιά >3 μηνών με πνευμονία [112]

Στους Πίνακες 16 και 17 καταγράφονται οι συστάσεις από τις PIDS/IDSA και την ESPID για την αντιμετώπιση της σταφυλοκοκκικής πνευμονίας στα παιδιά.

	PIDS/IDSA	ESPID
Παρεντερική αγωγή	Κεφαζολίνη 150 mg/kg/ημ κάθε 8 ώρες ή Οξακιλλίνη 150 –200 mg/Kg/ημ κάθε 6-8 ώρες ή Κλινδαμυκίνη 40 mg/Kg/ημ κάθε 6-8 ώρες ή Βανκομυκίνη 40-60 mg/kg/ημ κάθε 6-8 ώρες	Κεφαζολίνη ή Κλοξακιλλίνη
Από του στόματος αγωγή	Κεφαλεξίνη 75-100 mg/Kg/ημ κάθε 6 ή 8 ώρες ή Κλινδαμυκίνη 30-40 mg/Kg/ημ κάθε 6 ή 8 ώρες	Κεφαλεξίνη

Πίνακας 16: Προτεινόμενη αγωγή από τις PIDS/IDSA και την ESPID για την αντιμετώπιση της πνευμονίας σε παιδιά από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στη μεθικιλίνη (MSSA) [112, 131]

	PIDS/IDSA	ESPID
Παρεντερική αγωγή	Βανκομυκίνη 40-60 mg/kg/ημ ή Κλινδαμυκίνη 40 mg/Kg/ημ ή Λινεζολίδη 30 mg/Kg/ημ κάθε 8 ώρες	Βανκομυκίνη
Από του στόματος αγωγή	Λινεζολίδη 30 mg/Kg/ημ κάθε 8 ώρες	-

Πίνακας 17: Προτεινόμενη αγωγή από τις PIDS/IDSA και την ESPID για την αντιμετώπιση της πνευμονίας σε παιδιά από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) [112, 131]

3.8.4 Εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας σε βρέφη, παιδιά και εφήβους

Η εμπειρική από του στόματος αγωγή για τους εξωτερικούς ασθενείς με πνευμονία στοχεύει στα πιο συχνά παθογόνα βακτήρια που προκαλούν πνευμονία, με έμφαση πάντα στον πνευμονιόκοκκο που όχι μόνο αποτελεί το πιο συχνό βακτηριακό αίτιο πνευμονίας, αλλά και το παθογόνο που αν δεν θεραπευτεί ή θεραπευτεί ατελώς θα οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές.

Στις αρχές της δεκαετίας του '70, η πλειονότητα των στελεχών πνευμονιόκοκκου ήταν ευαίσθητα στην αμοξυκιλλίνη σε δόσεις 40-45 mg/Kgr/ημ σε 3 δόσεις. Με την ανάπτυξη όμως αντοχής του πνευμονιόκοκκου στην πενικιλίνη στις αρχές της δεκαετίας του '90, οι υψηλότερες δόσεις αμοξυκιλλίνης (90 mg/Kg/ημ) μελετήθηκαν ακριβώς για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της αντοχής και αποδείχθηκαν ιδιαίτερα αποτελεσματικές.

Στους Πίνακες 18 και 19 καταγράφονται αναλυτικά οι συστάσεις από τις PIDS/IDSA [112], αλλά και από την ESPID [131], για την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση της πνευμονίας σε παιδιά <5 ετών και ≥5 ετών, αντίστοιχα.

	PIDS/IDSA	ESPID
Προτεινόμενη	Αμοξικιλίνη με 90*mg/Kg/ημ κάθε 12 ώρες	Αμοξικιλίνη με 50-90 mg/Kg/ημ κάθε 8 ή 12 ώρες
Εναλλακτική	Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό οξύ με δόση Αμοξικιλίνης 90 mg/Kg/ημ κάθε 12 ώρες	Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό οξύ με δόση Αμοξικιλίνης 50-90 mg/Kg/ημ κάθε 12 ώρες ή Κεφουροξίμη αξετίλ με 30 mg/Kg/ημ κάθε 12 ώρες

*Με 45mg/Kg/ημ σε χώρες με χαμηλά ποσοστά αντοχής του πνευμονιόκοκκου

Πίνακας 18: Προτεινόμενη αγωγή από τις PIDS/IDSA και την ESPID για την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση της πιθανής βακτηριακής πνευμονίας σε παιδιά <5 ετών [112, 131]

	PIDS/IDSA	ESPID
Προτεινόμενη**	Αμοξικιλίνη ή Αμοξικιλίνη/Κλαβουλανικό οξύ με δόση Αμοξικιλίνης 90*mg/Kg/ημ κάθε 12 ώρες	Αμοξικιλίνη με 50-90 mg/Kg/ημ κάθε 8 ή 12 ώρες

*Με 45mg/Kg/ημ σε χώρες με χαμηλά ποσοστά αντοχής του πνευμονιόκοκκου

** Προσθήκη μακρολίδης: α) αν δεν δύναται να διευκρινιστεί πιθανή αιτιολογία από άτυπα παθογόνα ή β) αν μετά από 48-72 ώρες ενδεικνυόμενης αγωγής υπάρξει επιδείνωση

Πίνακας 19: Προτεινόμενη αγωγή από τις PIDS/IDSA και την ESPID για την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση της πιθανής βακτηριακής πνευμονίας σε παιδιά ≥5 ετών [112, 131].

3.8.5 Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής της πνευμονίας σε παιδιά

Δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες για να απαντηθεί το ερώτημα για τη διάρκεια της αγωγής. Ωστόσο, στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες προτείνεται διάρκεια περίπου 7-10 ημερών για ήπια-μέτρια περιστατικά πνευμονίας της κοινότητας. Υπάρχουν και κάποιες μελέτες στις οποίες βραχύτερη διάρκεια θεραπείας φάνηκε να είναι αποτελεσματική σε μη επιπλεγμένη πνευμονία όμως θα χρειαστούν και άλλες μελέτες που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα μίας τέτοιας επιλογής. Θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας (≥ 14 ημερών) θα πρέπει να επιλέγεται για σοβαρά περιστατικά και/ή επιπλεγμένη πνευμονία [112, 131].

3.8.6 Αντιμετώπιση πνευμονίας με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή

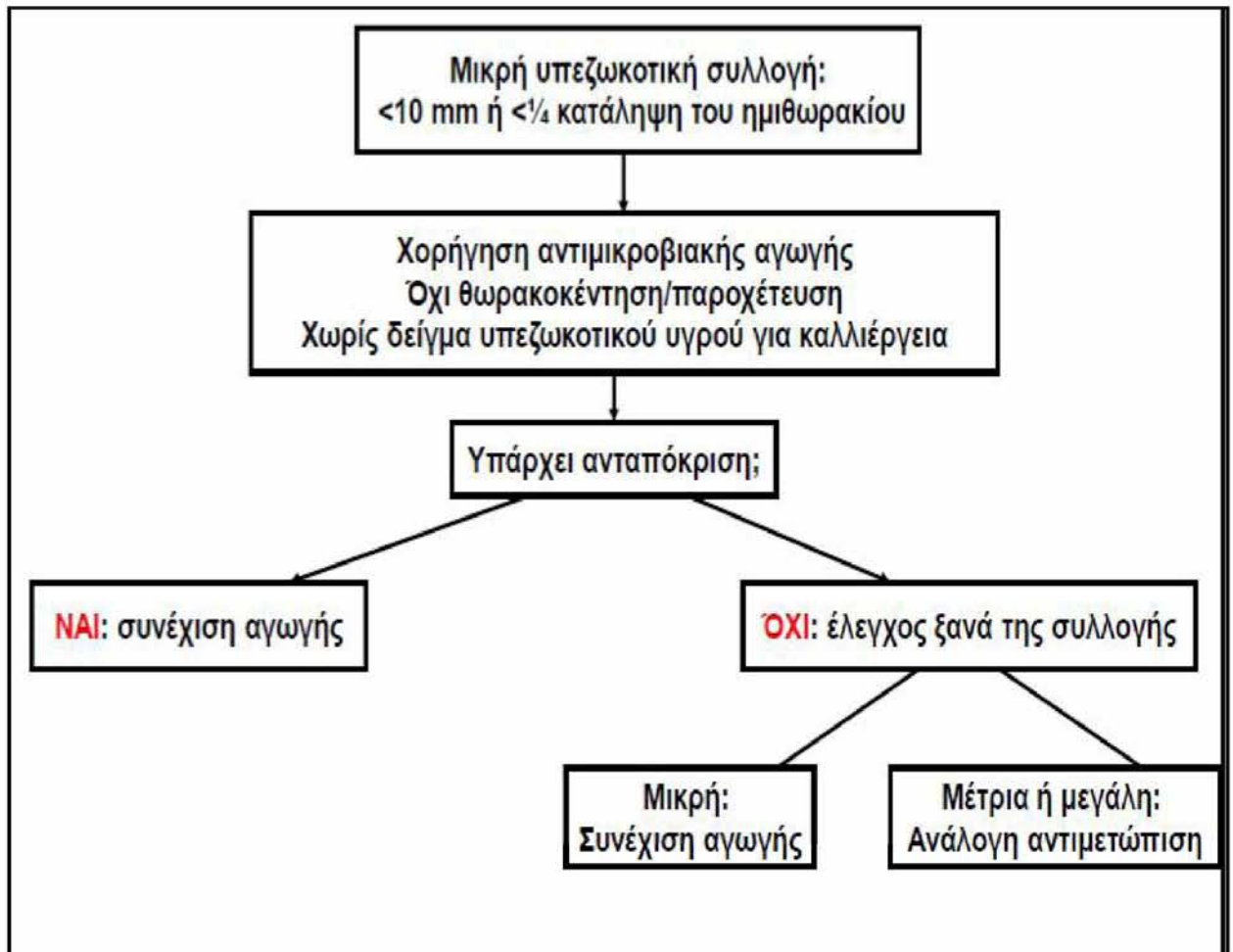
Η αντιμετώπιση των παιδιών με πνευμονία και συνοδό υπεζωκοτική συλλογή εξαρτάται από το μέγεθος της παραπνευμονικής συλλογής, την ηλικία του ασθενή αλλά και το είδος της συλλογής, δηλαδή αν πρόκειται ή όχι για εμπύημα [131].

Στα Σχήματα 16,17, και 18 καταγράφεται ο αλγόριθμος αντιμετώπισης της πνευμονίας σε παιδιά με μικρή ή μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους, αντίστοιχα, υπεζωκοτική συλλογή.

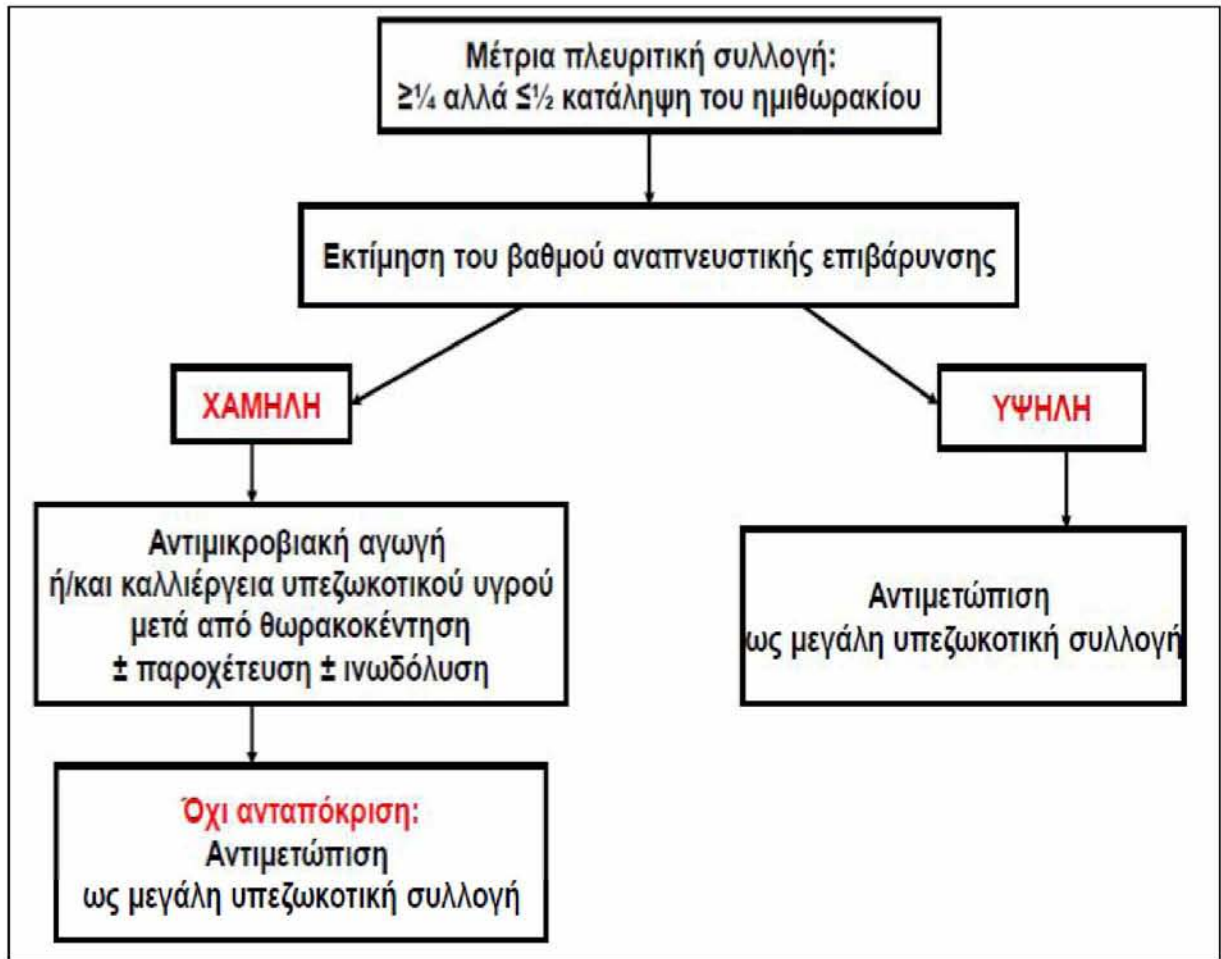
Στις μικρού μεγέθους υπεζωκοτικές συλλογές (σκίαση με κατάληψη $< 1/4$ του ημιθωρακίου) αρκεί κατ'αρχήν η παρεντερική χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής για την πνευμονία και η στενή παρακολούθηση της πορείας του ασθενούς.

Στις πνευμονίες με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή μεσαίου μεγέθους (σκίαση με κατάληψη $\geq 1/4$ - $\leq 1/2$ του ημιθωρακίου) υπάρχει ένδειξη και σκέψη για διαγνωστική παρακέντηση και αν είναι δυνατόν λήψη δείγματος υπεζωκοτικού υγρού πριν από την έναρξη της παρεντερικής αντιμικροβιακής αγωγής, αλλά είναι πιθανή, ανάλογα με το περιστατικό, και η τοποθέτηση σωλήνα - συστήματος παροχέτευσης του υπεζωκοτικού υγρού.

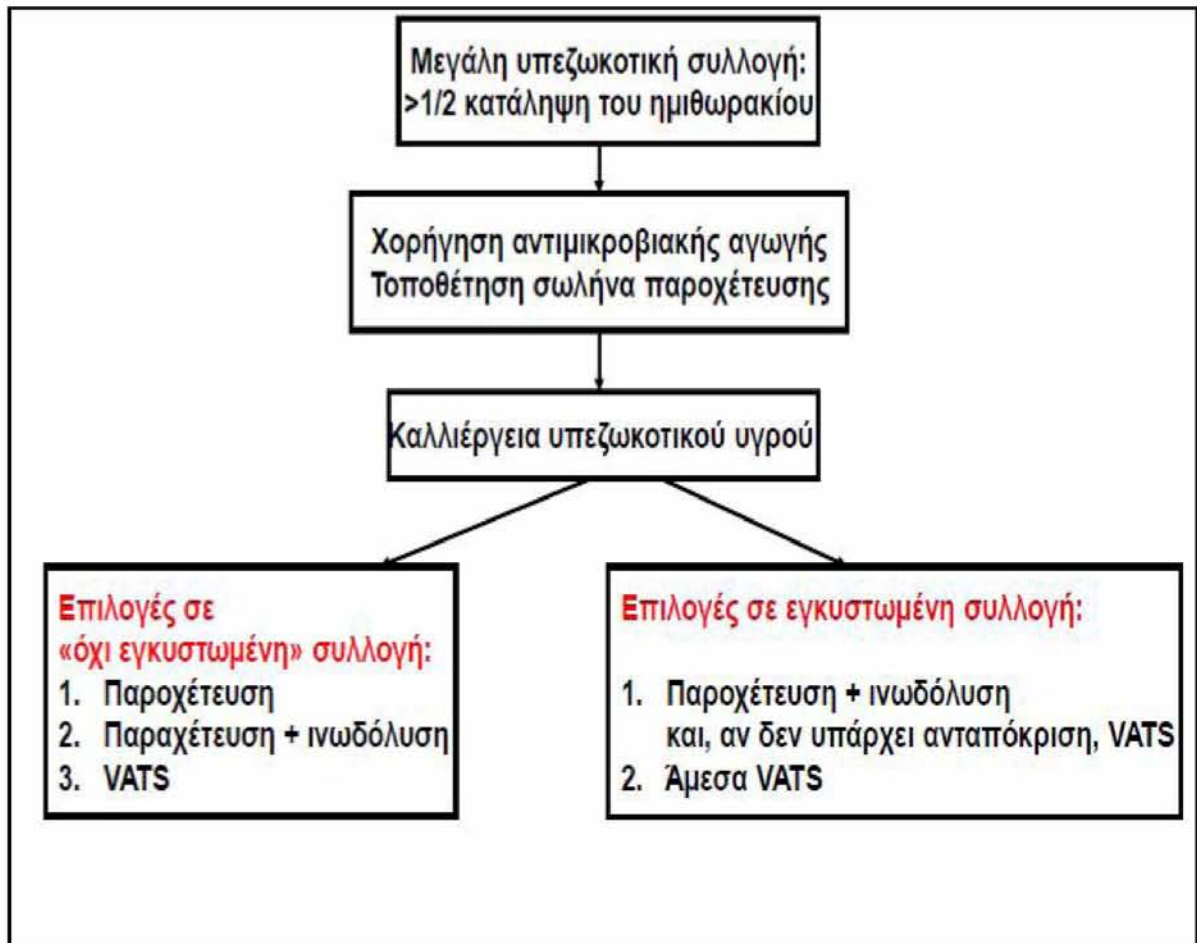
Αντίθετα, σε μία πνευμονία με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή μεγάλου μεγέθους (σκίαση με κατάληψη $> 1/2$ του ημιθωρακίου) απαιτείται, πλην της έναρξης της παρεντερικής αγωγής, άμεση τοποθέτηση σωλήνα - συστήματος παροχέτευσης του υπεζωκοτικού υγρού. Πιθανή 2η θεραπευτική επιλογή, είναι η συμπληρωματική χορήγηση ινωδολυτικού παράγοντα. Η μετέπειτα στενή παρακολούθηση, ιδιαίτερα των περιπτώσεων με «εγκυστωμένου τύπου» συλλογή, θα καθορίσει το ποια περιστατικά θα οδηγηθούν, επιπρόσθετα, σε καθαρισμό ή/και ανοιχτό χειρουργείο ή/και σε ακραίες περιπτώσεις αποφλοίωση.



Σχήμα 16: Αλγόριθμος αντιμετώπισης πνευμονίας με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή μικρού μεγέθους [131]



Σχήμα 17: Αλγόριθμος αντιμετώπισης πνευμονίας με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή μετρίου μεγέθους [131]



Σχήμα 18: Αλγόριθμος αντιμετώπισης πνευμονίας με συνοδό μεγάλο μεγέθους υπεζωκοτική συλλογή [131]

Στη διεθνή βιβλιογραφία η χορήγηση ινωδόλυσης με έγχυση ινωδολυτικού παράγοντα ενδοϋπεζωκοτικά, για τη λύση των διαφραγματίων ινικής που υπάρχουν σε εμπύημα (είτε στρεπτοκινάσης παλαιότερα ή αλτεπλάσης τα τελευταία χρόνια - ενός ανασυνδυσασμένου ανθρώπινου ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου) αποτελεί πραγματική πρόκληση. Όλο και περισσότερες μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς συγκρίνουν τη χορήγηση της ινωδόλυσης με άλλες μεθόδους, όπως για παράδειγμα τον χειρουργικό καθαρισμό ή τη μέθοδο VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery) [195-202].

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν ένα από πιο συχνότερα αίτια νόσησης των παιδιών. Οι λοιμώξεις από τις οποίες συχνά αρρωσταίνουν τα παιδιά είναι εκείνες κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος [1, 2], ωστόσο οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής σε νοσοκομείο ή εκδήλωσης επιπλοκών [6, 8, 9]. Οι κλινικοί φαινότυποι των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στα παιδιά που έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι η οξεία βρογχιολίτιδα και η πνευμονία [3-5].

Η οξεία βρογχιολίτιδα [10-19] συγκεντρώνει το ενδιαφέρον των μελετητών, ως η συχνότερη λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού στα βρέφη και, ανάλογα με τη χρονική περίοδο ή τη χώρα, μπορεί κανείς να διακρίνει ιδιαίτερη ποικιλομορφία ως προς τον ορισμό της αλλά και ως προς τις μεθόδους αντιμετώπισής της.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, οι εξελίξεις στις μεθόδους τεκμηρίωσης του ιογενή παράγοντα που προκάλεσε την βρογχιολίτιδα, αλλά και η εφαρμογή της ανοσοπροφύλαξης με παλιβιζουμάμπη στα νεογνά και βρέφη υψηλού κινδύνου, καθιστούν πολύτιμη την καταγραφή τυχόν αλλαγών της επιδημιολογίας ή της αντιμετώπισής της [72-76].

Διάφορα θεραπευτικά μέσα έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας και τα περισσότερα από αυτά έχουν αμφισβητηθεί ως προς την ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητά τους [45-47, 52].

Οι πνευμονίες στην παιδική ηλικία αποτελούν μείζον πρόβλημα για τον παιδίατρο καθότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση του αιτιολογικού παράγοντα με αποτέλεσμα να χορηγείται εμπειρική θεραπεία [94, 95, 106-113].

Από μελέτες που έχουν γίνει κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες φαίνεται ότι ο πνευμονιόκοκκος είναι το πιο συχνό αίτιο μικροβιακής πνευμονίας παγκοσμίως, αλλά η νόσος που οφείλεται σ' αυτόν δεν μπορεί να υπολογιστεί με ακρίβεια παρά το γεγονός ότι διαθέτουμε και άλλες νεότερες διαγνωστικές μεθόδους, όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στο αίμα ή στο υπεζωκοτικό υγρό [112, 131, 172 - 175].

Η απομόνωση του παθογόνου οργανισμού που ευθύνεται για την πνευμονία ή πολύ περισσότερο την επιπλεγμένη, με εμπύημα, πνευμονία, έχει μείζονα κλινική σημασία και συμβάλλει στην καταγραφή της επιδημιολογίας των παθογόνων και των υποομάδων τους [112, 131].

Ενώ υπάρχουν δεδομένα δημοσιευμένα από άλλες περιοχές π.χ Αττική, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αναλυτικά επιδημιολογικά δεδομένα, από την ευρύτερη περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας για τα δύο αυτά νοσήματα στα παιδιά.

Οι πιθανές επιδράσεις της καθιέρωσης και ευρείας χρήσης του εμβολιασμού με τα νεότερα πολυδύναμα πολυσακχαριδικά εμβόλια έναντι του πνευμονιόκοκκου, του 10-δύναμου και 13-δύναμου το 2009 και 2010, αντίστοιχα, στον ελλαδικό χώρο, καθιστούν την πνευμονία ακόμη πιο ελκυστική στην έρευνα και στην παρατήρηση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί αν υπάρχουν αλλαγές στην επιδημιολογία και στην αντιμετώπιση των νοσηλευόμενων

παιδιών με οξεία βρογχιολίτιδα και πνευμονία τα τελευταία χρόνια και η καταγραφή τυχόν αλλαγών που έλαβαν χώρα στην κλινική πράξη στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, μετά τη θέσπιση των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπισή τους.

α) Μελετήθηκε η επιδημιολογία της οξείας βρογχιολίτιδας **με αναδρομική καταγραφή** της επιδημιολογίας και της αντιμετώπισης νοσηλευόμενων νεογνών και βρεφών <12 μηνών με οξεία βρογχιολίτιδα κατά την περίοδο: Ιανουάριος 2004 – Δεκέμβριος 2014.

β) Έγινε **προοπτική καταγραφή** της επιδημιολογίας και της αντιμετώπισης όλων των παιδιών που νοσηλεύτηκαν με πνευμονία κατά την περίοδο Ιανουάριος 2008 – Δεκέμβριος 2015, με ιδιαίτερη έμφαση στην μελέτη των εμπυημάτων και στην ανάδειξη των στελεχών του πνευμονιόκοκκου που τείνουν να επικρατήσουν μετά την ευρεία εφαρμογή του 13-δύναμου συζευγμένου πολυσακαχαριδικού εμβολίου (PCV13).

2. Υλικό και μέθοδοι

2.1 Πληθυσμός μελέτης

2.1.1 Οξεία βρογχολίτιδα

Μελετήθηκαν αναδρομικά όλα τα νεογνά και βρέφη <12 μηνών με 1ο επεισόδιο οξείας βρογχολίτιδας που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική και στην Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για 11 ημερολογιακά έτη (Ιανουάριος 2004 – Δεκέμβριος 2014).

Μέσω του ηλεκτρονικού αρχείου της Παιδιατρικής Κλινικής, του μητρώου εισαγωγών αλλά και του αρχείου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ), ανασύρθηκαν οι φάκελοι παιδιών που εξήλθαν από την Παιδιατρική Κλινική ή από την Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών με μία από τις παρακάτω διαγνώσεις: «Οξεία Βρογχολίτιδα», «Βρογχολίτιδα από Αναπνευστικό Συγκυτιακό Ιό», «Πνευμονία επί εδάφους βρογχολίτιδας», «Βρογχολίτιδα - πιθανή μικροβιαμία», «Βρογχολίτιδα - Οξεία μέση ωτίτιδα».

2.1.2 Πνευμονία

Μελετήθηκε προοπτικά το σύνολο των **567** παιδιών <16 ετών που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική με πνευμονία από τον Ιανουάριο του 2008 έως και τον Ιανουάριο του 2016.

Οι τελικές διαγνώσεις με τις οποίες εξέρχονταν τα περιστατικά αυτά από το Νοσοκομείο ήταν: «Πνευμονία», «Πνευμονία από άτυπα παθογόνα», «Πνευμονία με πλευριτική συλλογή», «Νεκρωτική πνευμονία», «Τμηματική

πνευμονία», «Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με πύκνωση», «Λοβώδης πνευμονία», «Ατελώς θεραπευθείσα πνευμονία», «Επιπλεγμένη πνευμονία», «Πνευμονιοκοκκική πνευμονία», «Σταφυλοκοκκική πνευμονία», «Βρογχοπνευμονία».

2.2 Ορισμοί

2.2.1 Οξεία βρογχιολίτιδα

Ως «οξεία βρογχιολίτιδα» θεωρούνταν κάθε περιστατικό που εκδηλώθηκε με συμπτωματολογία ίωσης του ανώτερου αναπνευστικού (κόρυζα, ρινικές εκκρίσεις ή/και απόφραξη) σε βρέφος ηλικίας <12 μηνών και συνοδεύονταν από σημειολογία από το κατώτερο αναπνευστικό (ταχύπνοια ή/και εισολκές ή/και χρήση των επικουρικών μυών) και αυτό συνέβαινε για 1η φορά. Εξαιρέθηκαν νεογνά και βρέφη που από το ιστορικό προηγούμενης νοσηλείας ή από τις πληροφορίες των γονέων ή από το βιβλιάριο Υγείας και τις γραπτές πληροφορίες του παιδίατρο, υπήρχε προηγούμενο επεισόδιο που έμοιαζε ή ήταν συμβατό ή είχε χαρακτηριστεί ως «βρογχιολίτιδα». Τελικά τα περιστατικά που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη ήταν **642**.

2.2.2 Πνευμονία

Ως «πνευμονία» ορίστηκε ο συνδυασμός των κλινικών συμπτωμάτων, πυρετός ή/και ταχύπνοια, ή/και επιπρόσθετους ήχοι (τρίζοντες) από την ακρόαση των πνευμόνων και ακτινογραφία θώρακα με απεικονιστικά ευρήματα πνευμονίας. Η απεικονιστική διάγνωση της πνευμονίας

επιβεβαιώνονταν από έμπειρο ακτινολόγο, ο οποίος δεν γνώριζε τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα του ασθενούς. Ανάλογα με τα ακτινολογικά ευρήματα (παρεγχυματικές διηθήσεις ή σκίαση στην ακτινογραφία θώρακα) χαρακτηρίζονταν οι πνευμονίες ανάλογα με τα ακτινολογικά ευρήματα σε «κυψελιδικού τύπου» (alveolar) και «μη-κυψελιδικού τύπου» (non alveolar).

Στα περιστατικά στα οποία είχε ήδη τεθεί η διάγνωση της πνευμονίας από τον ιατρό που διακόμιζε ή παρέπεμπε το περιστατικό στην Κλινική μας, η ακτινολογική διάγνωση επικυρώνονταν από ακτινολόγο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

2.2.3 Πνευμονία με υπόνοια συνοδού υπεζωκοτικής συλλογής

Υπόνοια συνοδού υπεζωκοτικής συλλογής έθεταν τα ευρήματα στην κλινική εξέταση (μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος ή σιγή εντοπισμένα), σε συνδυασμό με την παρουσία πνευμονίας στην ακτινογραφία θώρακα, δηλαδή τμηματικής πύκνωσης ή λοβώδους πνευμονίας, που συνοδεύονταν από ασαφopoίηση της πλευροδιαφραγματικής γωνίας ως «επί ύπαρξης υγρού» στον υπεζωκοτικό χώρο παραπνευμονικά.

2.2.4 Πνευμονία με επιβεβαιωμένη συνοδό υπεζωκοτική συλλογή

Στα περιστατικά στα οποία υπήρχε υπόνοια ότι πρόκειται για πνευμονία με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή διενεργούνταν υπερηχογραφικός έλεγχος για την επιβεβαίωση της. Το μέγεθος της υπεζωκοτικής συλλογής ορίζονταν με βάση την ποσότητα που καταλάμβανε το υγρό στο ημιθωράκιο

που στην ακτινογραφία θώρακα πρόβαλε ως «σκίαση». Μια συλλογή θεωρούνταν «μικρή» αν το υγρό καταλάμβανε $<1/4$ του ημιθωρακίου στην ακτινογραφία θώρακα, «μέτρια» αν καταλάμβανε $\geq 1/4 - \leq 1/2$ του ημιθωρακίου και «μεγάλη» αν καταλάμβανε $>1/2$ του ημιθωρακίου. Διενεργούνταν συμπληρωματικά υπερηχογράφημα ημιθωρακίων για την ανάδειξη, τεκμηρίωση, αλλά και ταξινόμηση του μεγέθους της υπεζωκοτικής συλλογής.

2.2.5 Πνευμονία με συνοδό εμπύημα

Ως «εμπύημα» θεωρούνταν η παρουσία πνευμονίας με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή στην ακτινογραφία θώρακα και στο υπερηχογράφημα ημιθωρακίων σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού: όψη θολή ή πυώδης εμφάνιση, λευκοκύτταρα $> 50,000 \times 10^9/L$, pH $<7,1$, LDH $> 1000 IU/L$, γλυκόζη $<40 mg/dL$, θετική χρώση κατά Gram ή/και PCR θετική για κάποιο βακτήριο.

2.3 Ιστορικό εμβολιασμών

Καταγράφηκαν το είδος του εμβολίου έναντι του πνευμονιόκοκκου (PCV7, PCV10, PCV13), ο αριθμός των δόσεων και οι αντίστοιχες ηλικίες εμβολιασμού.

- ✚ Ως «πλήρως εμβολιασμένο» ορίστηκε κάθε παιδί που για την ηλικία του (ηλικία στην οποία παρουσίασε την πνευμονία για την οποία εισήχθη στη μελέτη), αλλά και ανάλογα με την ηλικία έναρξης του

εμβολιασμού του έναντι του πνευμονιόκοκκου, είχε λάβει τον απαιτούμενο αριθμό δόσεων του εμβολίου.

- ✚ Ως «ατελώς ή μερικώς εμβολιασμένο» ορίστηκε κάθε παιδί στο οποίο ο αριθμός δόσεων που είχε λάβει έως τη χρονική στιγμή που παρουσίασε την πνευμονία και ανάλογα με τη ηλικία έναρξης του εμβολιασμού του δεν ήταν ο προβλεπόμενος.

2.4 Εργαστηριακός έλεγχος στα περιστατικά οξείας βρογχολίτιδας

Στα 642 περιστατικά βρογχολίτιδας καταγράφηκαν όλες οι εξετάσεις που είχαν διενεργηθεί: γενική αίματος, καλλιέργεια αίματος, CRP, βιοχημικός έλεγχος, γενική και καλλιέργεια ούρων. Καταγράφηκε στη βάση δεδομένων αν είχε διενεργηθεί δοκιμασία ταχείας ανίχνευσης του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV) σε αναπνευστικές εκκρίσεις (αυτόματες ή μετά από ρινική έκπλυση) και το αποτέλεσμα αυτής.

2.5 Εργαστηριακός έλεγχος στα περιστατικά πνευμονίας

Στα 567 περιστατικά πνευμονίας καταγράφηκαν όλες οι εξετάσεις που είχαν διενεργηθεί, όπως γενική αίματος, CRP, βιοχημικός έλεγχος, καλλιέργεια αίματος.

2.5.1 Καλλιέργεια αίματος, καλλιέργεια υπεζωκοτικού υγρού, PCR υπεζωκοτικού υγρού στα περιστατικά πνευμονίας

Δείγμα αίματος και δείγματα υπεζωκοτικού υγρού μετά από θωρακοκέντηση, καλλιεργήθηκαν στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας του Π.Γ.Ν.Λάρισας. Δείγματα του υπεζωκοτικού υγρού συλλέχθηκαν, αποθηκεύτηκαν στους -20°C και απεστάλησαν στο ΕΚΑΜ (Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας) (για το χρονικό διάστημα 2008-2012), και στο Εργαστήριο Ανοσολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Anna Meyer» (AMCH) στη Φλωρεντία της Ιταλίας (για το χρονικό διάστημα 2011-2016) για ειδικές μοριακές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων και της μοριακής ανίχνευσης του πνευμονιόκοκκου και την ταυτοποίηση του ορότυπου με PCR.

Οροτύπηση του πνευμονιόκοκκου που απομονώθηκε από το αίμα ή/και τις καλλιέργειες υπεζωκοτικού υγρού πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο της Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας με τη χρήση Pneumotest-Latex και με αντιορούς από το Statens Serum Institut (SSI, Κοπεγχάγη, Δανία). Ακολουθήσαμε τις κατευθυντήριες γραμμές SSI για τον προσδιορισμό του ορότυπου.

Στο Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μηνιγγίτιδας (ΕΚΑΜ) τα δείγματα υπεζωκοτικού υγρού ελέγχθηκαν για πνευμονιόκοκκο με τη χρήση PCR. Περαιτέρω ταυτοποίηση των 9 πνευμονιοκοκκικών οροομάδων/ορότυπων (1, 3, 4, 6, 14, 18, 19A, 19F και 23F) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση πολλαπλής PCR με ένα ειδικό ζεύγος εκκινητών για κάθε ορότυπο.

Στο Εργαστήριο Ανοσολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Anna Meyer» (AMCH) στη Φλωρεντία της Ιταλίας ελέγχθηκαν τα δείγματα υπεζωκοτικού

υγρού με PCR πραγματικού χρόνου (Realtime-PCR, RT-PCR). Χρησιμοποιήθηκαν 21 στο σύνολο εκκινητές/ανιχνευτές που στοχεύουν σε διαφορετικές περιοχές του γονιδίου *cpsA*, ειδικού για 21 οροομάδες/ορότυπους. Τα δείγματα θεωρούνταν ως μη τυποποιήσιμα εάν ήταν αδύνατη η ταυτοποίηση του ορότυπου με την PCR που εφαρμόστηκε.

Όλα τα δείγματα υπεζωκοτικού υγρού που βρέθηκαν να είναι αρνητικά για πνευμονιόκοκκο ελέγχθηκαν περαιτέρω με PCR χρησιμοποιώντας άλλους ανιχνευτές για την παρουσία *Haemophilus influenzae* (τύπου b και μη τυποποιήσιμου), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* και *Pseudomonas aeruginosa*. Επιπλέον, τα δείγματα που απεστάλησαν στο Εργαστήριο Ανοσολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Anna Meyer» στη Φλωρεντία ελέγχθηκαν για *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* και DNA αδενοϊού. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις στις οποίες το δείγμα υπεζωκοτικού υγρού ήταν 16S rRNA θετικό ταυτοποιήθηκε το παθογόνο με γονιδιακή ενίσχυση 16S rRNA και αλληλούχιση.

Στα περιστατικά που απομονώθηκε *Staphylococcus aureus* έγινε έλεγχος με PCR για την ανίχνευση γονιδίων που κωδικοποιούν την λευκοσιδίνη Panton-Valentin (PVL) στο Τμήμα Μικροβιολογίας του Π.Γ.Ν.Λάρισας.

2.5.2 Binax ούρων και υπεζωκοτικού υγρού για πνευμονιόκοκκο (συγκολλητινοαντίδραση Latex ούρων και υπεζωκοτικού υγρού)

Η ανίχνευση του πολυσακχαριδικού αντιγόνου C στα ούρα, που υπάρχει σε όλους τους ορότυπους του πνευμονιόκοκκου, διενεργήθηκε με το Binax NOW (Binax, Portland, ME), ταχεία μέθοδο με ανοσοχρωματογραφική μεμβράνη. Η εξέταση διενεργήθηκε σε δείγμα ούρων των ασθενών ή/και σε δείγμα υπεζωκοτικού υγρού, όταν αυτό ήταν διαθέσιμο.

2.6 Ηλεκτρονική καταγραφή και δεδομένα

Δημιουργήθηκε μία ηλεκτρονική βάση δεδομένων Excel, στην οποία, για κάθε περιστατικό, συμπληρώνονταν πληροφορίες από το φάκελο που αφορούσαν σε:

- 1) δημογραφικά στοιχεία (φύλο, καταγωγή, τόπο κατοικίας, ημερομηνία γέννησης, ημερομηνία εισόδου και εξόδου)
- 2) κλινικά συμπτώματα και ευρήματα από τη φυσική εξέταση (πυρετός, ρινόρροια, βήχας, αριθμός αναπνοών, μέτρηση διαδερμικού κορεσμού τη αιμοσφαιρίνης σε O₂ – οξυμετρία, αναπνευστική δυσχέρεια, μειωμένη σίτιση, ρίγος, γογγυσμός, πλευροδυνία, παθολογικοί ρόγχοι από την ακρόαση των πνευμόνων, συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα)
- 3) εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο (δείκτες φλεγμονής, OBI, καλλιέργεια αίματος ή ούρων ή ENY ή πτυέλων ή υπεζωκοτικού

υγρού, PCR αίματος ή υπεζωκοτικού υγρού, απλή ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία θώρακα, υπερηχογράφημα των ημιθωρακίων, δοκιμασία ανίχνευσης αντιγόνου πνευμονιόκοκκου στα ούρα (Binax), ταχεία δοκιμασία ανίχνευσης RSV στις αναπνευστικές εκκρίσεις ή σε ρινικό έκλυμα.

- 4) μέτρα αντιμετώπισης (χορήγηση οξυγόνου, χρήση ρινικού CPAP, χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων, θωρακοκέντηση ± σωλήνας παροχέτευσης, χορήγηση ινωδόλυσης, διασωλήνωση, μεταφορά σε ΜΕΘ, έκβαση).

2.7 Στατιστική ανάλυση

Για την εκτίμηση των ποσοστών εισαγωγής στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος χ^2 for trend. Για την αξιολόγηση μεταξύ δύο ομάδων, συνεχείς παράμετροι συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας Mann-Whitney test U και κατηγορηματικοί παράμετροι συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το ακριβές τεστ του Fisher. Στατιστικά σημαντική διαφορά ορίστηκε $p < 0,05$. Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη με το προϊόν λογισμικού SPSS έκδοση 13.0.

3. Αποτελέσματα

3.1 Βρογχιολίτιδα

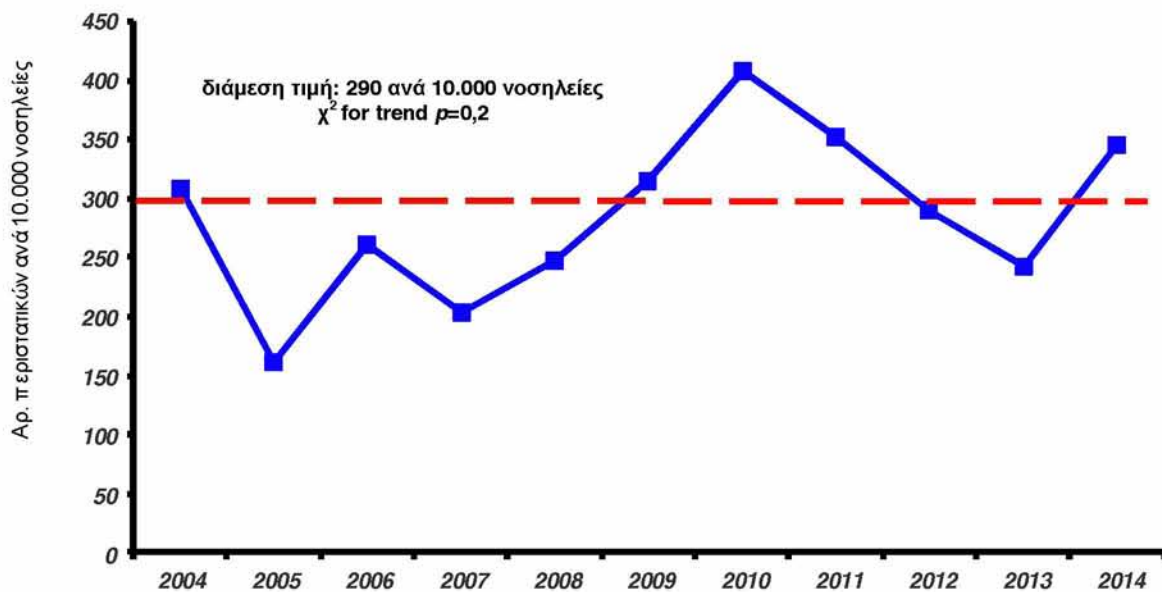
3.1.1 Δημογραφικά στοιχεία – επιδημιολογικά δεδομένα

Η Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας διαθέτει Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας με 3 κλίνες στις οποίες μπορούν να νοσηλευτούν περιστατικά μεγαλύτερης βαρύτητας. Επιπλέον, την τελευταία δεκαετία κάθε νεογνό ηλικίας >15 ημερών, που δεν χρήζει μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, νοσηλεύεται πλέον στην Παιδιατρική Κλινική.

Στην Παιδιατρική Κλινική και στην Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας από 1-1-2004 έως 31-12-2014 νοσηλεύτηκαν **642** νεογνά και βρέφη με 1ο επεισόδιο οξείας βρογχιολίτιδας. Τα 567 (88,3%) νοσηλεύτηκαν στη Παιδιατρική Κλινική, τα 56 (8,7%) στην Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών και τα 19 (3%) και στα δύο Τμήματα. Τα 368 (57,3%) από αυτά ήταν αγόρια και τα 274 (42,7%) κορίτσια.

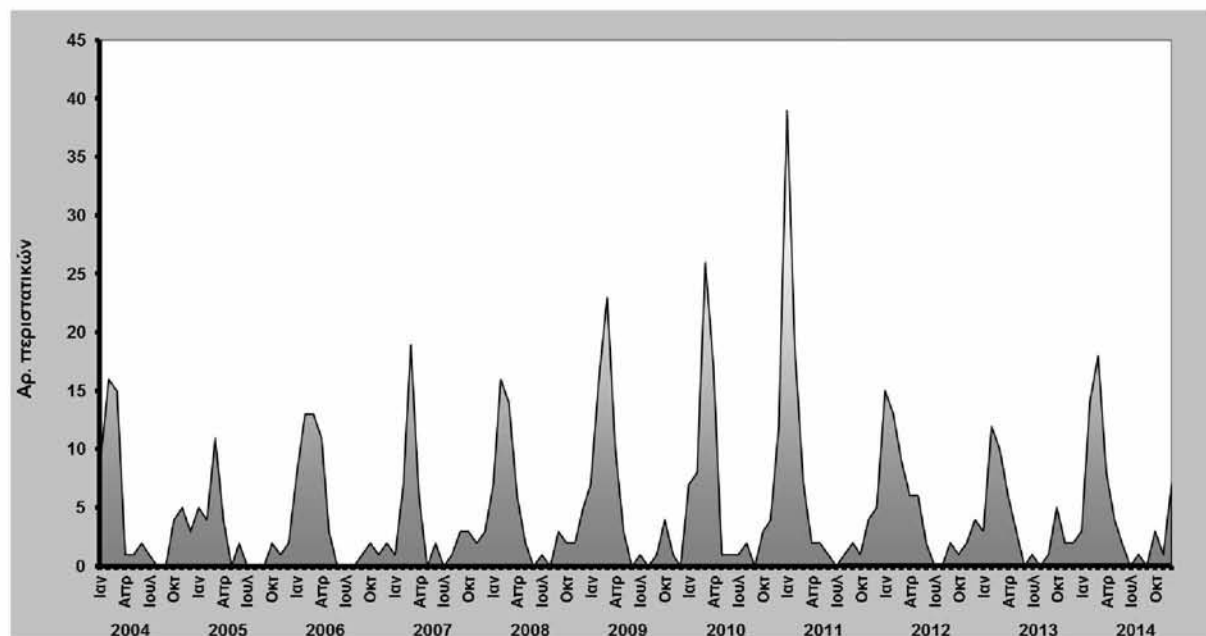
Ο τόπος κατοικίας ήταν ο νομός Λάρισας (356, 55,5%), ενώ στα υπόλοιπα: 127 (19,8%) ο νομός Καρδίτσας, 57 (8,9%) ο νομός Τρικάλων, 29 (4,5%) ο νομός Φθιώτιδας, 23 (3,6%) ο νομός Μαγνησίας και στα υπόλοιπα 50 (7,8%) οι υπόλοιποι νομοί της Ελλάδας.

Οι νοσηλείες για βρογχιολίτιδα κυμάνθηκαν από 162 έως 408 ανά 10.000 ανά ετος (διάμεση τιμή = 290/10.000) και δεν σημειώθηκε καμία τάσης αύξησης ή μείωσης των περιστατικών από το 2004 έως το 2014 (χ^2 for trend $p=0,2$) (Σχήμα 19).



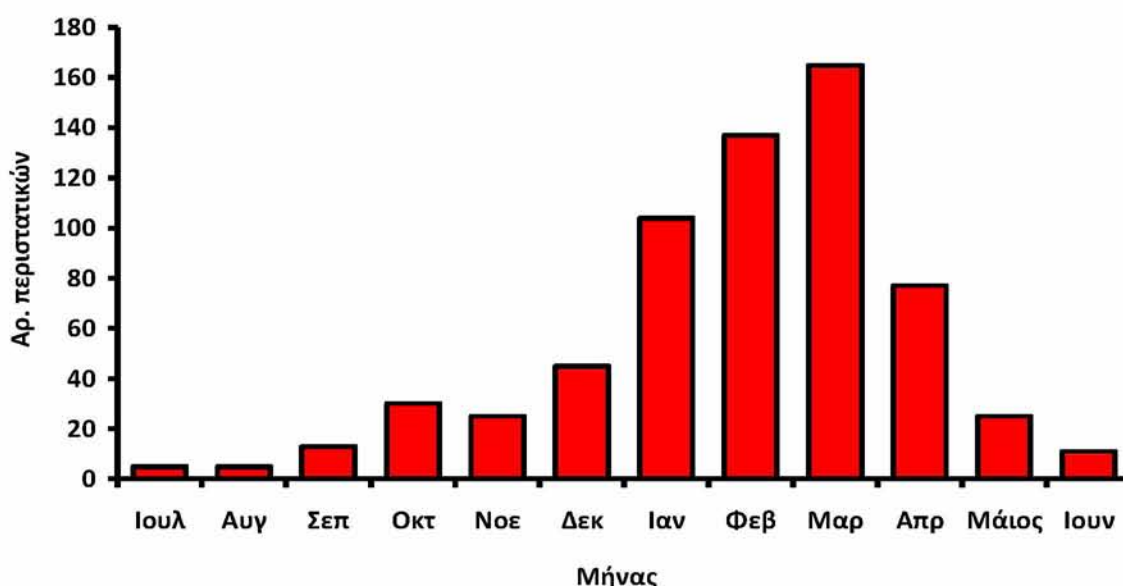
Σχήμα 19: Αριθμός των νοσηλευόμενων περιστατικών οξείας βρογχολίτιδας ανά 10.000 νοσηλείες, ανά έτος της μελέτης

Στο Σχήμα 20 καταγράφεται, ανά μήνα, ο αριθμός των νοσηλευόμενων περιστατικών με 1ο επεισόδιο βρογχολίτιδας από 1-1-2004 έως 31-12-2014.



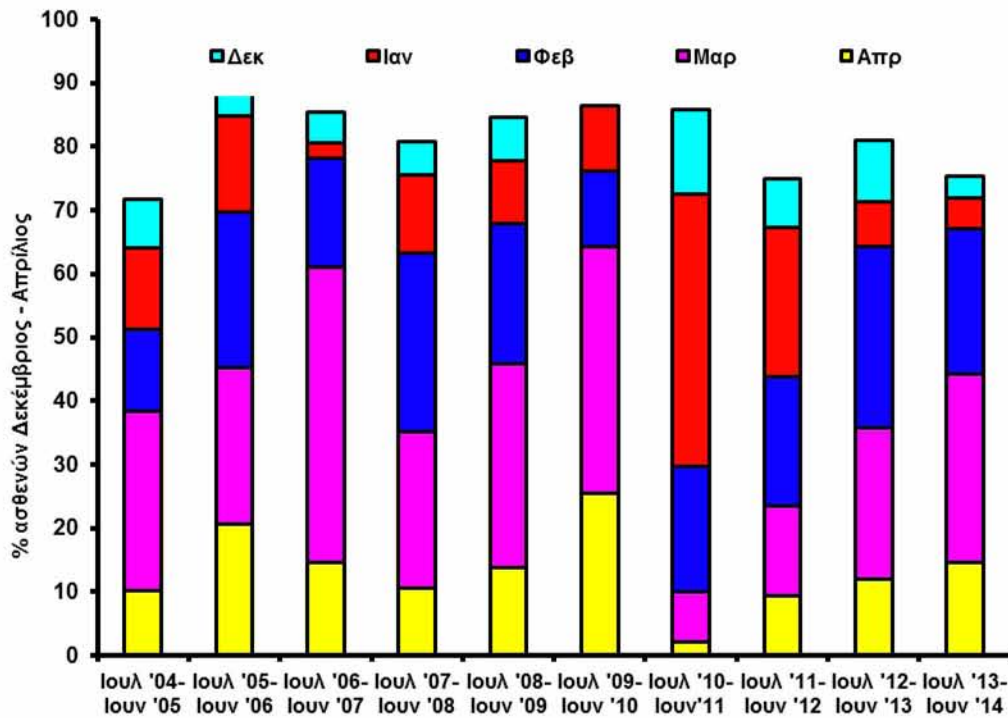
Σχήμα 20: Εποχική κατανομή των περιστατικών 1ου επεισοδίου οξείας βρογχολίτιδας σε παιδιά <12 μηνών, (Ιανουάριος 2004-Δεκέμβριος 2014)

Οι μήνες με τις περισσότερες εισαγωγές, με φθίνουσα ταξινόμηση, ήταν οι: Μάρτιος, Φεβρουάριος, Ιανουάριος, Απρίλιος, Δεκέμβριος κ.λπ (Σχήμα 21).



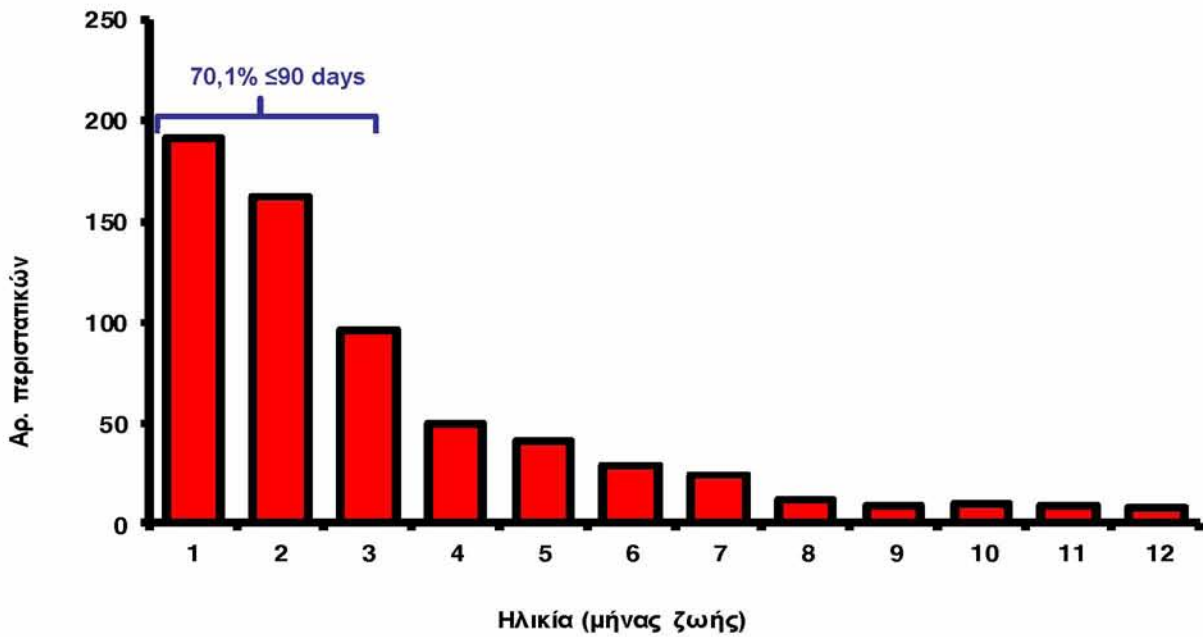
Σχήμα 21: Κατανομή ανά μήνα των περιστατικών 1ου επεισοδίου οξείας βρογχιολίτιδας σε παιδιά ηλικίας <12 μηνών (Ιανουάριος 2004 – Δεκέμβριος 2014)

Κατά τη διάρκεια της 11ετούς (ημερολογιακά) μελέτης της οξείας βρογχιολίτιδας τα ποσοστά περιστατικών για τους μήνες Δεκέμβριο έως Απρίλιο κατά τη διάρκεια κάθε μίας, από τις 10 συνεχόμενες, «αναπνευστικές περιόδους» (Ιούλιος – Ιούνιος) κυμάνθηκαν από 71,7% έως 88,6%, αναδεικνύοντας ότι στον ελλαδικό χώρο υπάρχει κάποιος αριθμός περιστατικών βρογχιολίτιδας κατά τον Δεκέμβριο, η αύξηση των κρουσμάτων γίνεται χαρακτηριστική μετά τον μήνα Ιανουάριο κάθε έτους, κορυφώνεται τους μήνες Φεβρουάριο και Μάρτιο, ενώ υπάρχουν ακόμη κρούσματα κατά τον Απρίλιο (Σχήμα 22).



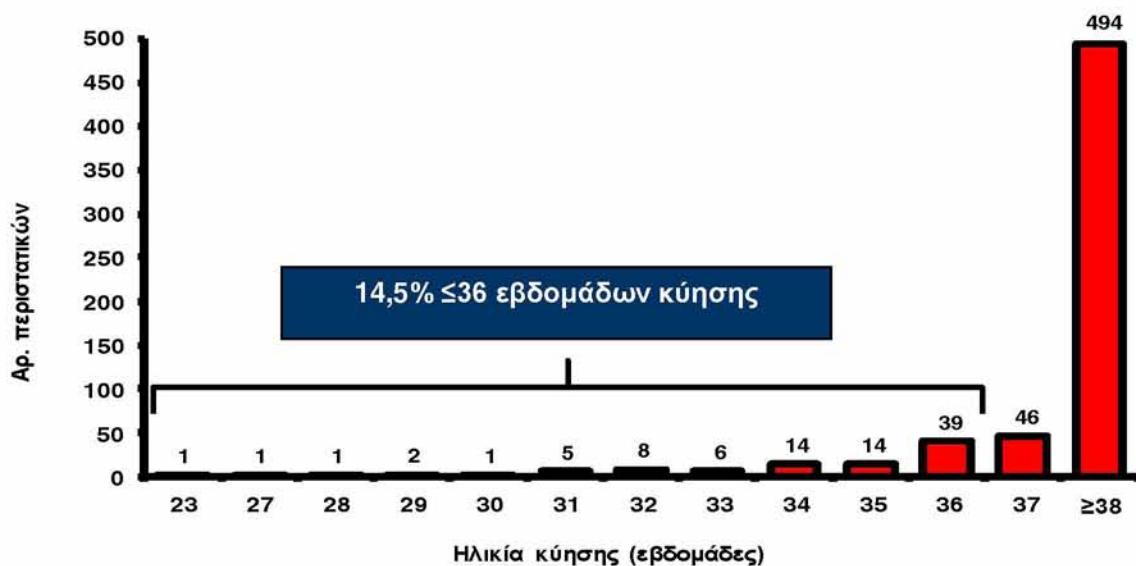
Σχήμα 22: Ποσοστό περιστατικών με οξεία βρογχιολίτιδα κατά τους μήνες Δεκέμβριο-Απρίλιο επί συνόλου των περιστατικών της κάθε περιόδου «Ιούλιος-Ιούνιος»

Τα 642 περιστατικά που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν ηλικίας από 6 έως 363 ημερών (διάμεση τιμή = 53 ημέρες). Τα περισσότερα βρέφη με βρογχιολίτιδα ήταν ηλικίας <6 μηνών, και χαρακτηριστικά το 70,1% ήταν ηλικίας <90 ημερών (Σχήμα 23).



Σχήμα 23: Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών 1ου επεισοδίου οξείας βρογχιολίτιδας (Ιανουάριος 2004 – Δεκέμβριος 2014)

Από το σύνολο των περιστατικών, το 14,5% ήταν νεογνά ή βρέφη πρόωρα (ηλικία κύησης <36 εβδομάδων) (Σχήμα 24).



Σχήμα 24: Αριθμός περιστατικών οξείας βρογχιολίτιδας ανάλογα με την ηλικία κύησης

3.1.2 Συμπτώματα οξείας βρογχολίτιδας και ευρήματα από την κλινική εξέταση

Στα 642 περιστατικά οξείας βρογχολίτιδας αναφέρθηκαν συμπτώματα διάρκειας από 6 ώρες έως και από 20 ημέρες πριν (διάμεση τιμή =3 ημέρες) πριν την νοσηλείας τους στο Νοσοκομείο. Αναλυτικά, τα συμπτώματα που ανέφεραν στο ιστορικό τους ήταν:

Τα 345 (53,7%) των παιδιών αναφέρθηκαν από τους γονείς ως «απύρετα» ή με max θερμοκρασία <36,9°C. Από τα υπόλοιπα 297 παιδιά: 64 (10%) ανέφεραν max θερμοκρασία πριν την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο από 37,0°C - 37,5°C, 107 (16,7%) από 37,6°C - 38,0°C, 107 (16,7%) 38,1°C - 39°C, ενώ 13 (2,0%) ανέφεραν max θερμοκρασία >39°C, αντίστοιχα.

Όσον αφορά στα υπόλοιπα συμπτώματα, σε 355 (55,3%) αναφέρθηκε μειωμένη σίτιση, σε 586 (91,3%) βήχας και σε 538 (83,8%) ρινίτιδα. Στο ιστορικό των 264 (41,1%) σημειώνονταν αναπνευστική δυσχέρεια ή ταχύπνοια είτε από τον παιδίατρο που παρέπεμπε τον ασθενή ή από τους ίδιους τους γονείς ή επειδή διαπιστώνονταν από τον ιατρό της Παιδιατρικής Κλινικής που τα εξέτασε κατά την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο

Από την κλινική εξέταση κατά την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο, τα 352 (54,8%) παρουσίαζαν χρήση των επικουρικών μυών (εισολκές υποπλευρίων ή μεσοπλευρίων διαστημάτων). Από την ακρόαση των πνευμόνων, στα 289 (45%) υπήρχαν συρίπτοντες, στα 376 (58,5%), παράταση εκπνοής και τρίζοντες στα 419 (65,3%). Σε κάποια περιστατικά υπήρχαν περισσότερα από ένα ευρήματα από την ακρόαση των πνευμόνων.

3.1.3 Αντιμετώπιση

Από τα 642 περιστατικά, στα 121 (18,8%) είχε ήδη χορηγηθεί κάποια αντιμικροβιακή αγωγή πριν από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, είτε από το στόμα (*per os*) ή/και παρεντερικά (*iv*), εάν επρόκειτο για βρέφη που είχαν διακομιστεί από Περιφερειακό Νοσοκομείο. Στα 118 περιστατικά (18,3%) είχε χορηγηθεί κορτικοστεροειδές είτε *per os* ή/και *iv*. Στα 226 (35,2%) παιδιά είχε ήδη χορηγηθεί κάποιο εισπνεόμενο φάρμακο με βρογχοδιασταλτική δράση, όπως σαλβουταμόλη ή/και ρακεμική επινεφρίνη ή/και ιπρατρόπιο.

Κατά την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο και τις πρώτες ώρες νοσηλείας τους, υπήρχε καταγεγραμμένη μέτρηση SpO₂ στα 565 από τα 642. Στα 517 από τα 565 αναφέρονταν ότι η μέτρηση ήταν σε αέρα δωματίου με τιμές από 80% - 100% (διάμεση τιμή = 96%). Στα υπόλοιπα 48 η μέτρηση είχε πραγματοποιηθεί ενώ χορηγούνταν στο βρέφος οξυγόνο με ρινικούς σωληνίσκους και οι μετρήσεις κυμαίνονταν από 87 μέχρι 100% (διάμεση τιμή = 98%).

Όσον αφορά στα γενικά μέτρα αντιμετώπισης, τα 340 από τα 642 (52,9%) χρειάστηκε να τεθούν σε ενδοφλέβια χορήγηση υγρών. Παρόμοιο ήταν και το ποσοστό των περιστατικών που χρειάστηκε τελικά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους να τους χορηγηθεί οξυγόνο, 345 από τα 642 (53,7%). Η χορήγηση του οξυγόνου ήταν με ρινικούς σωληνίσκους από minimum 6 ώρες έως maximum 15 ημέρες (διάμεση τιμή = 3 ημέρες).

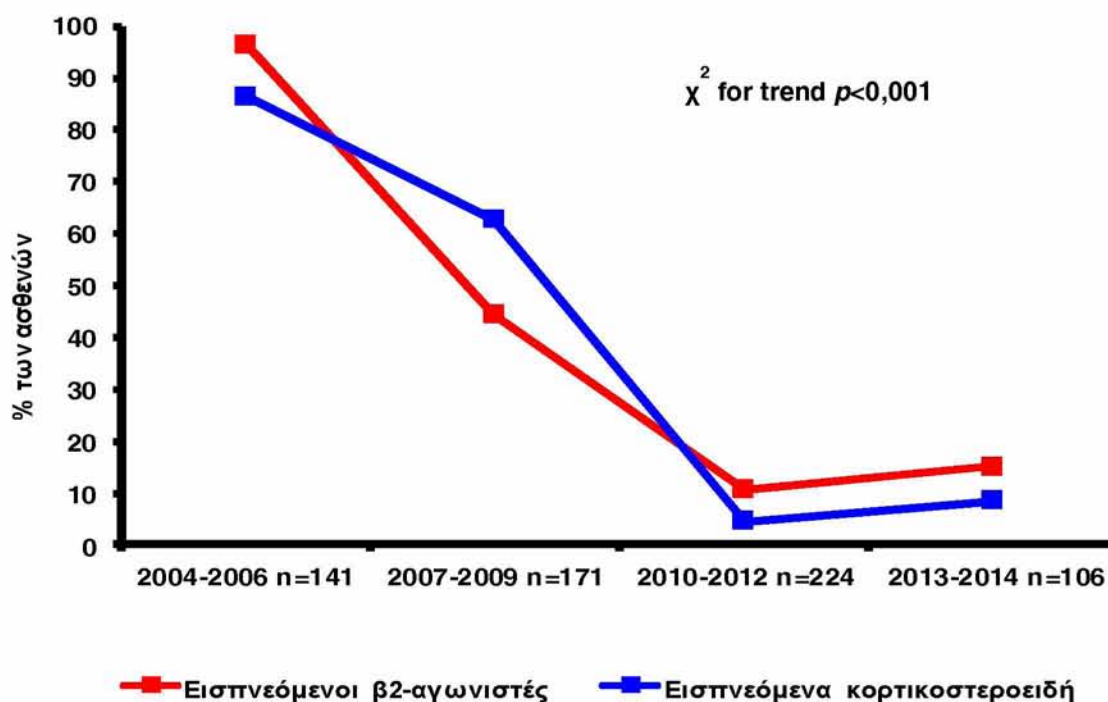
Διενεργήθηκε ακτινογραφία θώρακα στα 371 (58%) νεογνά ή βρέφη με 1ο επεισόδιο οξείας βρογχιολίτιδας. Οι 113 από τις 371 (30,4%) ακτινογραφίες θώρακα θεωρήθηκαν παθολογικές και τα κύρια ακτινολογικά

ευρήματα ήταν: σε 24 υπερδιαύγαση, σε 28 πυκνωτικά στοιχεία, σε 20 ατελεκτατικές περιοχές και σε 73 ανεδείχθησαν διάμεσες διηθήσεις (σε κάποια περιστατικά τα ευρήματα ήταν περισσότερα από μίας κατηγορίας από τις άνωθεν).

3.1.4 Διαχρονικές τάσεις και αλλαγές στην αντιμετώπιση

Με την πάροδο των ετών, όσον αφορά στην αντιμετώπιση των περιστατικών 1ου επεισοδίου βρογχιολίτιδας, σημειώθηκαν κάποιες σημαντικές αλλαγές:

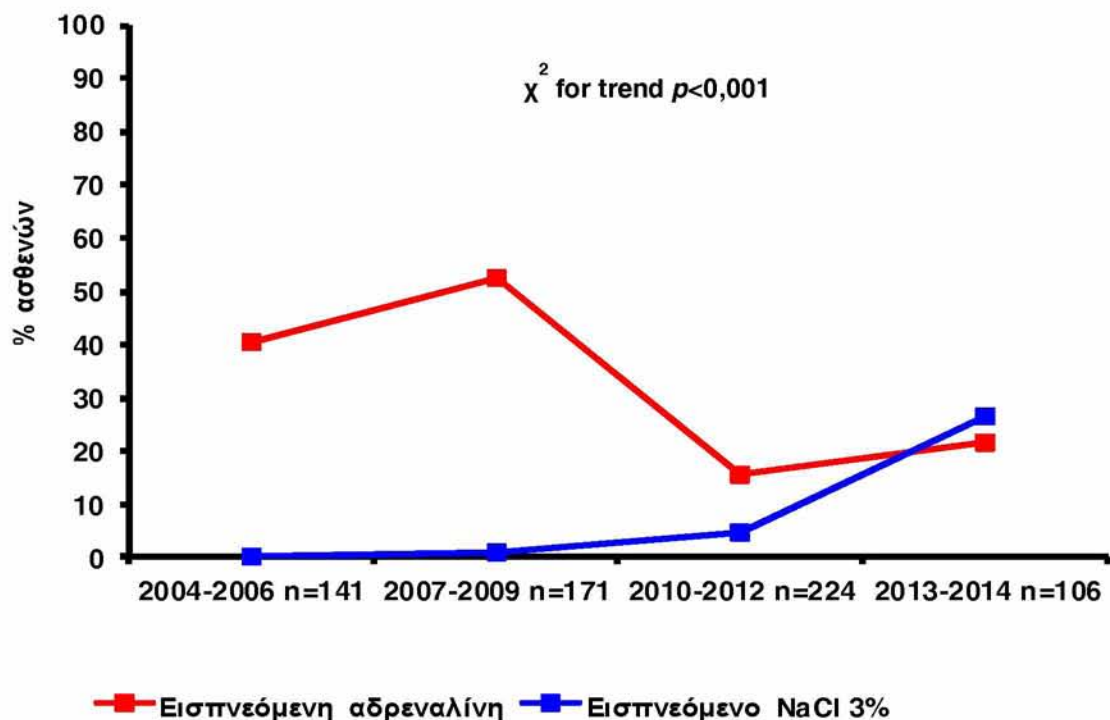
- 1 η χορήγηση εισπνεόμενων β2-αγωνιστών ελαττώθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά: από 96,5% των περιστατικών το χρονικό διάστημα 2004-2006 σε 15,1% το χρονικό διάστημα 2013-2014 (ελάττωση κατά 81,4%) (χ^2 for trend $p<0,001$) (Σχήμα 25).
- 2 η χρήση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ελαττώθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά: από 86,5% των περιστατικών το χρονικό διάστημα 2004-2006 σε 8,5% το χρονικό διάστημα 2013-2014 (ελάττωση κατά 78%) (χ^2 for trend $p<0,001$) (Σχήμα 25).



Σχήμα 25: Αλλαγές διαχρονικά στη χορήγηση εισπνεόμενων β2-αγωνιστών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην οξεία βρογχολίτιδα

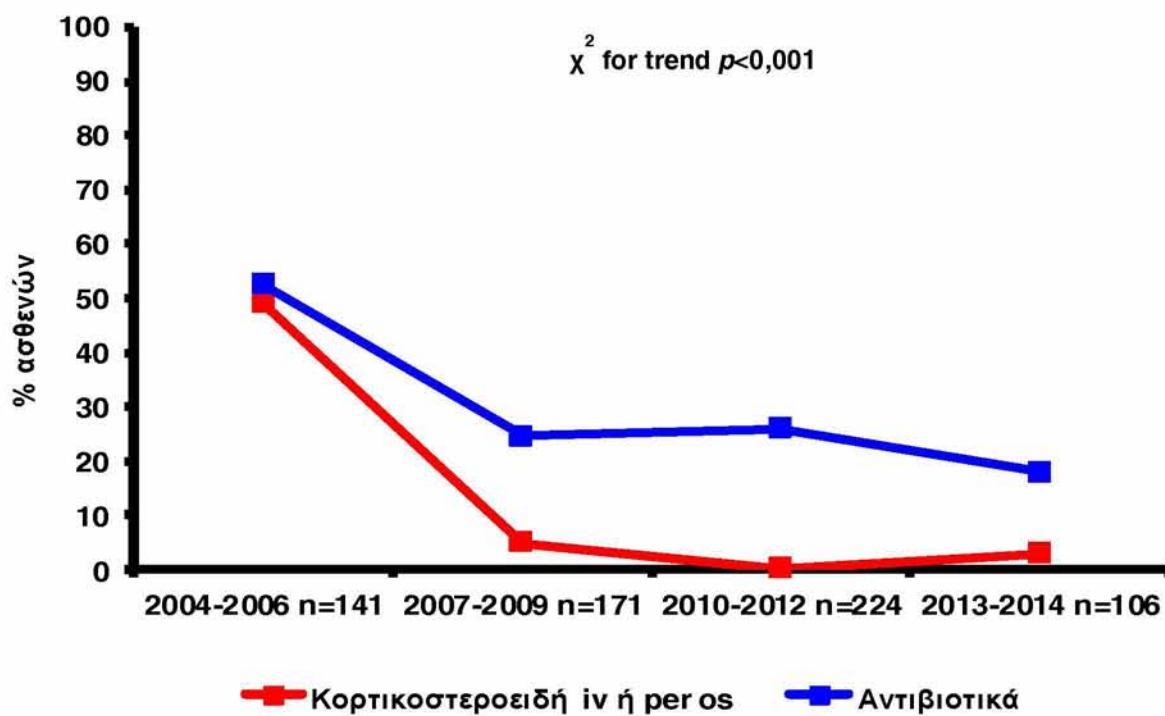
3 η χορήγηση εισπνεόμενης αδρεναλίνης ελαττώθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά: από 40,3% των περιστατικών το χρονικό διάστημα 2004-2006 σε 21,7% το χρονικό διάστημα 2013-2014 (ελάττωση κατά 18,6%) (χ^2 for trend $p < 0,001$) (Σχήμα 26).

4 η χρήση του εισπνεόμενου υπέρτονου (3%) διαλύματος NaCl αυξήθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά: από 0% των περιστατικών το χρονικό διάστημα 2004-2006 σε 26,4% το χρονικό διάστημα 2013-2014 (χ^2 for trend $p < 0,001$) (Σχήμα 26).



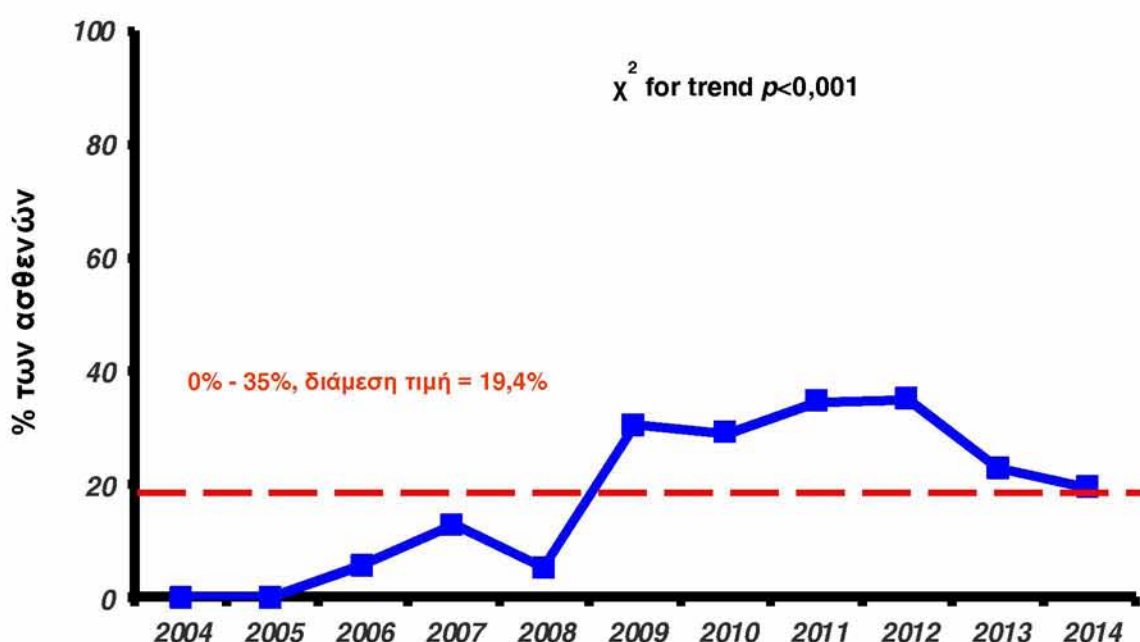
Σχήμα 26: Αλλαγές διαχρονικά στη χορήγηση εισπνεόμενης αδρεναλίνης και εισπνεόμενου υπέρτονου διαλύματος NaCl 3% στην οξεία βρογχιολίτιδα

- 5 η χορήγηση κορτικοστεροειδών (iv ή per os μεθυλπρεδνιζόνη ή δεξαμεθαζόνη) ελαττώθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά: από 48,9% των περιστατικών το χρονικό διάστημα 2004-2006 σε 2,8% το χρονικό διάστημα 2013-2014 (ελάττωση κατά 46,1%) (χ^2 for trend $p<0,001$) (Σχήμα 27).
- 6 η χρήση των αντιβιοτικών ελαττώθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά: από 52,5% των περιστατικών το χρονικό διάστημα 2004-2006 σε 17,9% το χρονικό διάστημα 2013-2014 (ελάττωση κατά 34,6%) (χ^2 for trend $p<0,001$) (Σχήμα 27).



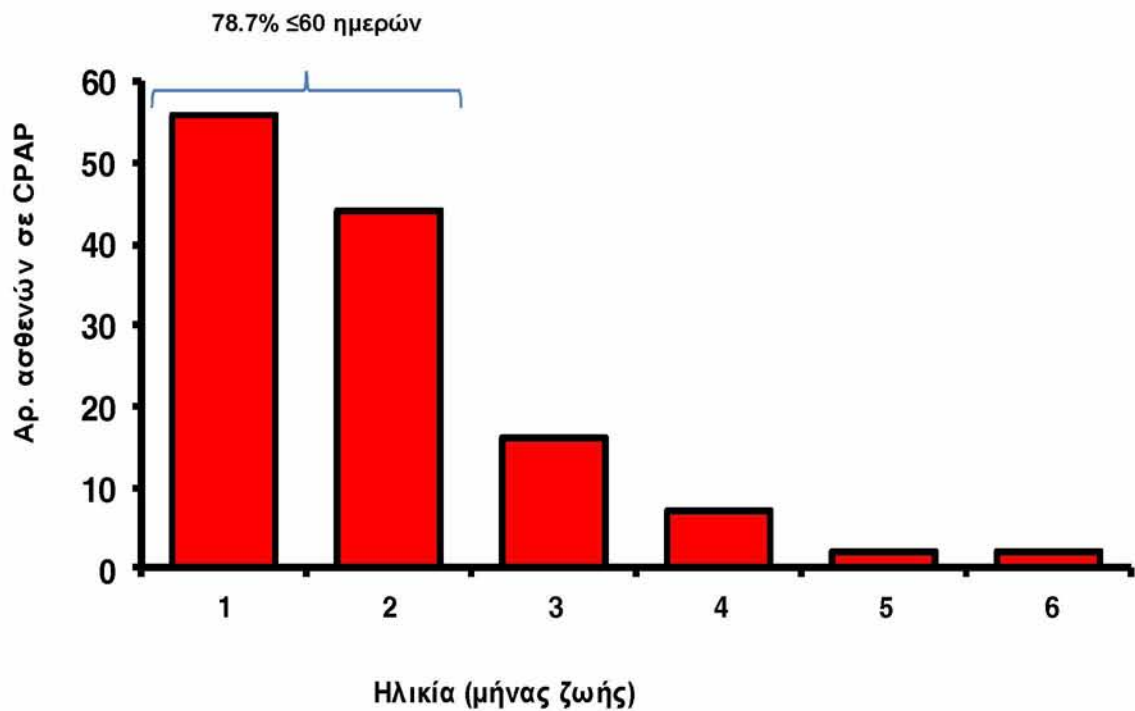
Σχήμα 27: Αλλαγές διαχρονικά στη χορήγηση κορτικοστεροειδών ενδοφλέβια ή από το στόμα και των αντιβιοτικών στην οξεία βρογχολίτιδα

Τα 127 (19,8%) νεογνά ή βρέφη χρειάστηκε επιπλέον να τεθούν και σε ρινικό CPAP. Η χρήση του CPAP άρχισε σταδιακά το 2006 και διαχρονικά υπήρξε, με στατιστικά σημαντική τάση, αύξηση της από 0% σε 35% των περιστατικών ετησίως (διάμεση τιμή = 19,4%) (Σχήμα 28). Η διάρκεια παραμονής στο CPAP κυμάνθηκε από 0,04 έως 10 ημέρες (διάμεση τιμή = 2 ημέρες).



Σχήμα 28: Χρήση του CPAP διαχρονικά για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας

Το 78,7% των παιδιών σε CPAP ήταν ηλικίας <60 ημερών (Σχήμα 29).



Σχήμα 29: Ηλικιακή κατανομή νεογνών και βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα σε CPAP

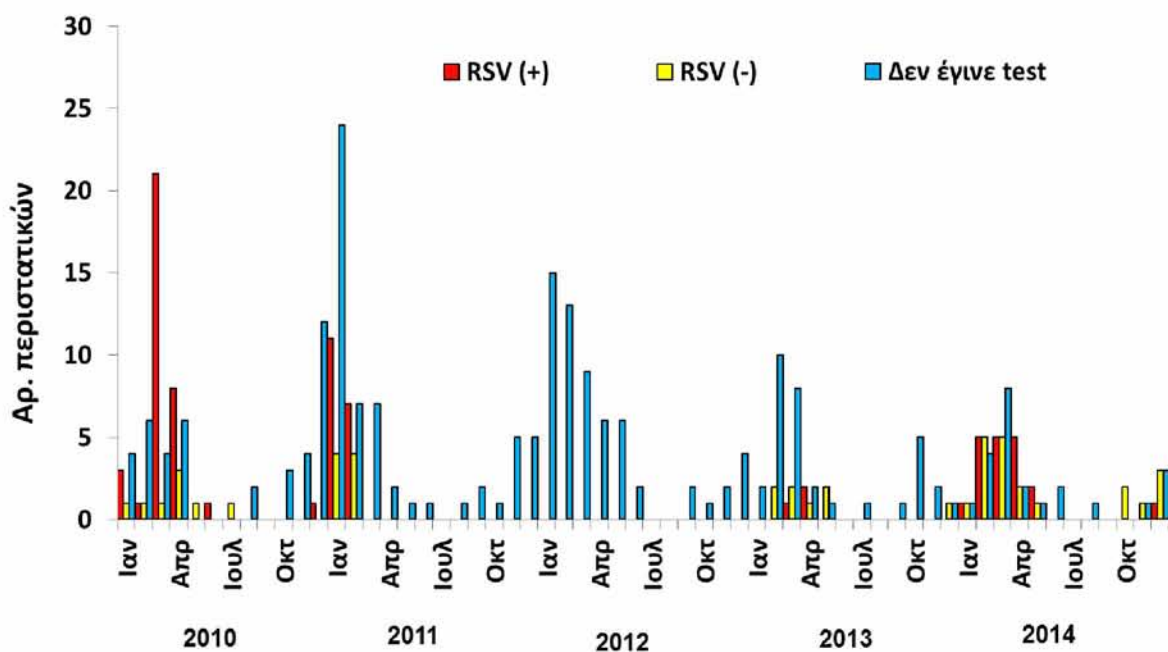
Χωρίζοντας τα περιστατικά σε δύο ηλικιακές ομάδες, σε αυτά ≤ 30 ημερών και σε αυτά >30 ημερών, παρατηρήθηκε ότι με στατιστικά σημαντική διαφορά μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών της ομάδας ≤ 30 ημερών χρειάστηκε: 1) οξυγόνο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας 2) CPAP 3) αντιμικροβιακή αγωγή 4) μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και 5) διασωλήνωση (Πίνακας 20).

Η μελέτη είναι αναδρομική και δεν κατέστη δυνατή η καταγραφή των κριτηρίων με τα οποία σε ένα βρέφος ή νεογνό με βρογχιολίτιδα χορηγούνταν O_2 ή γινόταν χρήση του CPAP ή χρειάζονταν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

	≤30 ημερών n=192	>30 ημερών n=450	<i>p</i>
RSV +	18	55	0,657
RSV -	9	35	
Χορήγηση οξυγόνου	125	226	0,001
Διάρκεια χορήγησης οξυγόνου (ημέρες)	3,47 ± 2,12	3,16 ± 2,37	0,214
CPAP	55	72	<0,001
Διάρκεια παραμονής σε CPAP	2,85 ± 2,16	2,27 ± 1,7	0,096
Χορήγηση αντιβιοτικών	81	112	<0,001
Διασωλήνωση	10	9	0,04
Διάρκεια νοσηλείας	7,97 ± 3,89	6,16 ± 3,85	<0.001

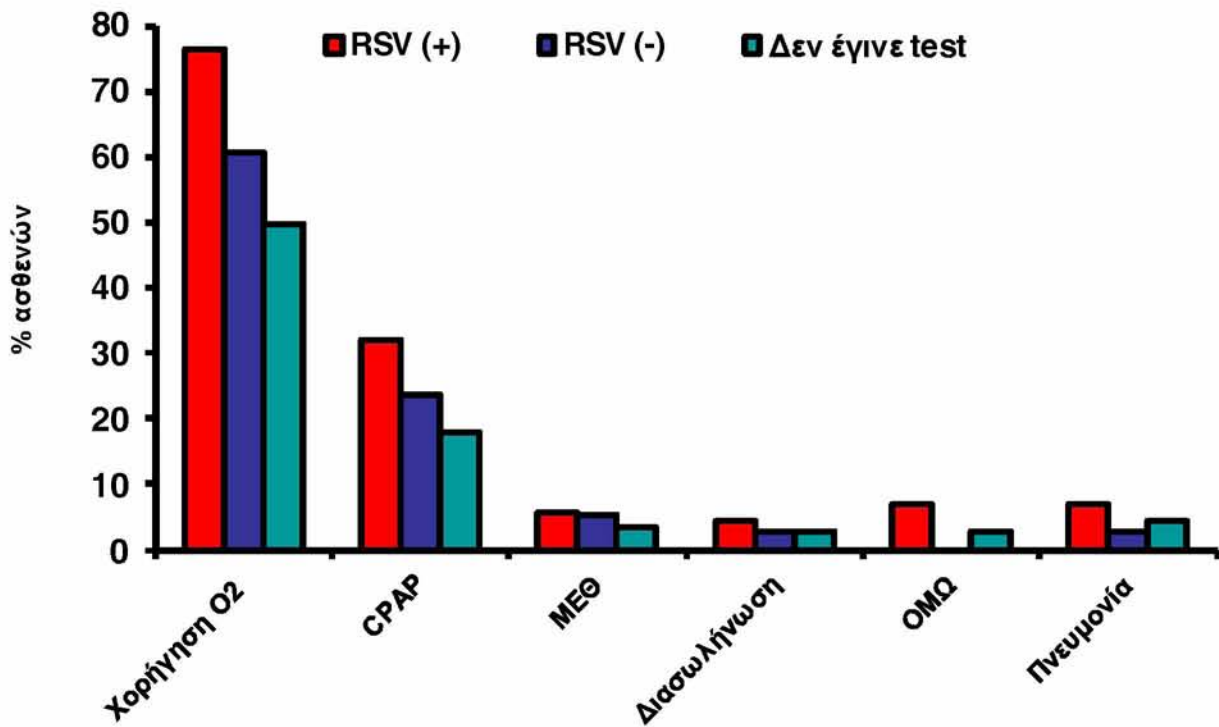
Πίνακας 20: Σύγκριση των θεραπευτικών μέσων και της έκβασης της οξείας βρογχιολίτιδας ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα

Συνολικά, στα 11 ημερολογιακά έτη της καταγραφής των βρεφών με 1ο επεισόδιο βρογχιολίτιδας, σε 117 από τα 642 περιστατικά διενεργήθηκε test ταχείας ανίχνευσης του RSV στις εκκρίσεις του αναπνευστικού (αυτόματες ρινικές εκκρίσεις ή μετά από έκπλυση), ανάλογα με τη χρονική περίοδο και την αντίστοιχη διαθεσιμότητα του (Σχήμα 30).



Σχήμα 30: Κατανομή της διαθεσιμότητας και διενέργειας της ταχείας δοκιμασίας ανίχνευσης RSV σε ρινικό έκπλυμα ή εκκρίσεις, καθώς και του αποτελέσματος αυτής, επί νοσηλείας για οξεία βρογχολίτιδα

Η σύγκριση των περιστατικών οξείας βρογχολίτιδας, ανάλογα με το αποτέλεσμα της δοκιμασίας ανίχνευσης του RSV, έδειξε ότι το ποσοστό βρεφών με RSV (+) βρογχολίτιδα που κατέληξαν σε μηχανικό αερισμό ήταν διπλάσιο από αυτό των βρεφών με RSV (-) βρογχολίτιδα, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίστοιχα, τριπλάσιο ποσοστό βρεφών με RSV (+) βρογχολίτιδα λάμβανε αγωγή αντιμικροβιακή λόγω Ο.Μ.Ω ή πνευμονίας, σε σύγκριση με αυτά με RSV (-) βρογχολίτιδα, αλλά και εδώ η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Σχήμα 31, Πίνακας 21).



Σχήμα 31: Καταγραφή της πορείας και της έκβασης των περιστατικών της οξείας βρογχιολίτιδας ανάλογα με το αποτέλεσμα της ταχείας ανίχνευσης του RSV

	RSV(+) n=73	RSV(-) n=44	p
Άρρεν φύλο	38 (52,8%)	19 (50%)	NS
Ηλικία (ημέρες), εύρος, μέση τιμή (±SD)	9-233 78,9 ± 62,7	9-348 100,9 ± 96,6	NS
Λευκά αιμοσφαίρια στην εισαγωγή, εύρος, Μέση τιμή (±SD)	4100-25.000 12.340 ± 4730	7100-36.100 13.950 ± 5754	NS
CRP στην εισαγωγή, εύρος, μέση τιμή (±SD)	0,01-5,2 0,95 ± 1,25	0-6,6 1,48 ± 1,75	NS
Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας			
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες), εύρος μέση τιμή (±SD)	2-30 7,6 ± 4,43	2-15 7,1 ± 3,76	NS
Μέγιστος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στην νοσηλεία, εύρος, μέση τιμή (±SD)	5800-35.200 16.137 ± 6604	8500-36.100 17.171 ± 6171	NS
Μέγιστη CRP στην νοσηλεία, εύρος, μέση τιμή (±SD)	0,04-10,2 2,13 ± 2,33	0,1-8,8 2,88 ± 2,53	NS
Αντιμικροβιακή αγωγή για ΟΜΩ ή πνευμονία, n (%)	10 (13,6%)	2 (4,5%)	NS
CPAP, n (%)	23 (31,5%)	10 (22,7%)	NS
Διάρκεια παραμονής σε CPAP (ημέρες), εύρος, μέση τιμή (±SD)	0,125-10 2,98 ± 2,45	0,5-6 2,88 ± 2,13	NS
Διασωλήνωση, n (%)	3 (4,1%)	1 (2,3%)	NS

Πίνακας 21: Χαρακτηριστικά και έκβαση της βρογχολίτιδας ανάλογα με το αποτέλεσμα του RSV test

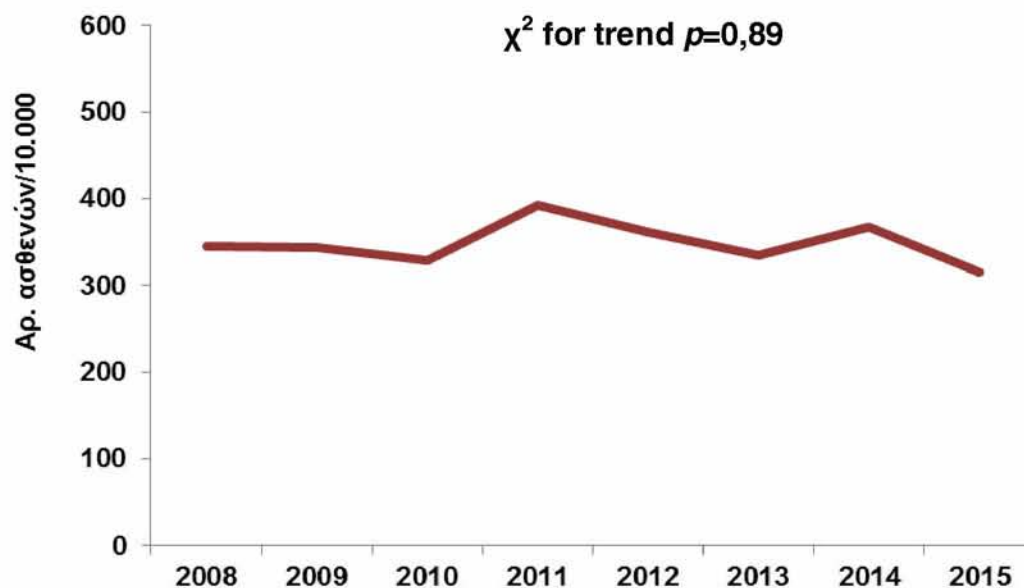
Τελικά, 19 (2,9%) περιστατικά οξείας βρογχολίτιδας χρειάστηκε να διασωληνωθούν και να νοσηλευτούν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

3.2 Πνευμονία

3.2.1 Δημογραφικά στοιχεία και επιδημιολογικά δεδομένα

Στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας από την 1-1-2008 έως την 31-12-2015 νοσηλεύτηκαν 567 περιστατικά πνευμονίας.

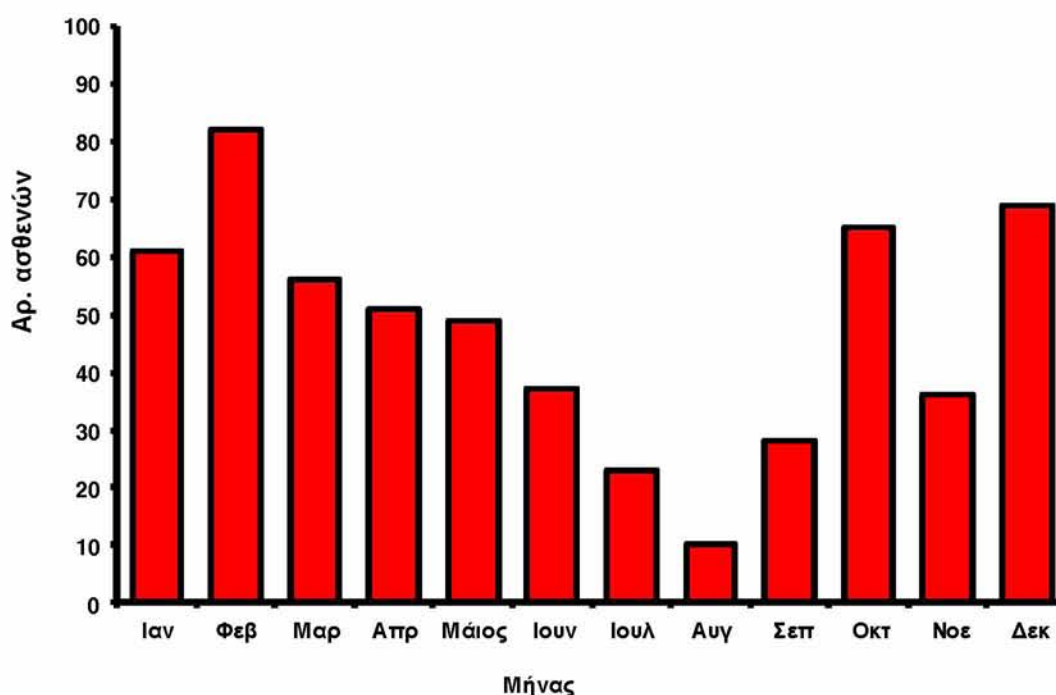
Η ανάλυση των στοιχείων συχνότητας νοσηλείας σε νοσοκομείο για πνευμονία το χρονικό διάστημα Δεκέμβριος 2008 - Ιανουάριος 2015, δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική τάση αλλαγής. Η συχνότητα νοσηλείας για πνευμονία ανά 10.000 εισαγωγές παρέμεινε σταθερή (χ^2 for trend $p=0,89$) (Σχήμα 32).



Σχήμα 32: Συχνότητα νοσηλείας παιδιών με πνευμονία ανά 10.000 νοσηλείες (Ιανουάριος 2008 – Δεκέμβριος 2015)

Από τα 567 περιστατικά πνευμονίας που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη κατά την περίοδο 2008-2015, τα 304 ήταν αγόρια (53,6%). Τα 410 (72,3%) ήταν κάτοικοι του νομού Λάρισας, τα 70 (12,34%) του νομού Καρδίτσας, τα 48 (8,5%) του νομού Τρικάλων, τα 20 (3,5%) του νομού Μαγνησίας και τα υπόλοιπα 19 ήταν μόνιμοι κάτοικοι άλλων νομών της Ελλάδας.

Όσον αφορά στην εποχική κατανομή των περιστατικών πνευμονίας, οι μήνες με τις περισσότερες νοσηλείες ήταν (με φθίνουσα ταξινόμηση) οι: Φεβρουάριος, Δεκέμβριος, Οκτώβριος, Ιανουάριος, Μάρτιος, Απρίλιος κ.τ.λ. (Σχήμα 33)



Σχήμα 33: Εποχική κατανομή νοσηλειών παιδιών με πνευμονία (Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015)

3.2.2 Συμπτώματα

Τα 526 από τα 567 περιστατικά ανέφεραν από το ιστορικό τους πυρετό (από 37,5°C έως 41,5°C, διάμεση τιμή =39,3°C), ο οποίος συνεχίζονταν έως και την ημέρα της εισαγωγής τους στην Παιδιατρική Κλινική. Τα υπόλοιπα 41 ήταν απύρετα πριν από την εισαγωγή τους στην Παιδιατρική Κλινική: 26 γιατί είχαν ήδη αρχίσει κάποια αντιμικροβιακή αγωγή πριν την εισαγωγή τους και παραπέμφθηκαν για νοσηλεία ως ατελώς θεραπευθείσες πνευμονίες, 13 παρουσίασαν πυρετό αμέσως μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, ενώ 2 χαρακτηρίστηκαν απύρετες πνευμονίες του 1ου τριμήνου ζωής.

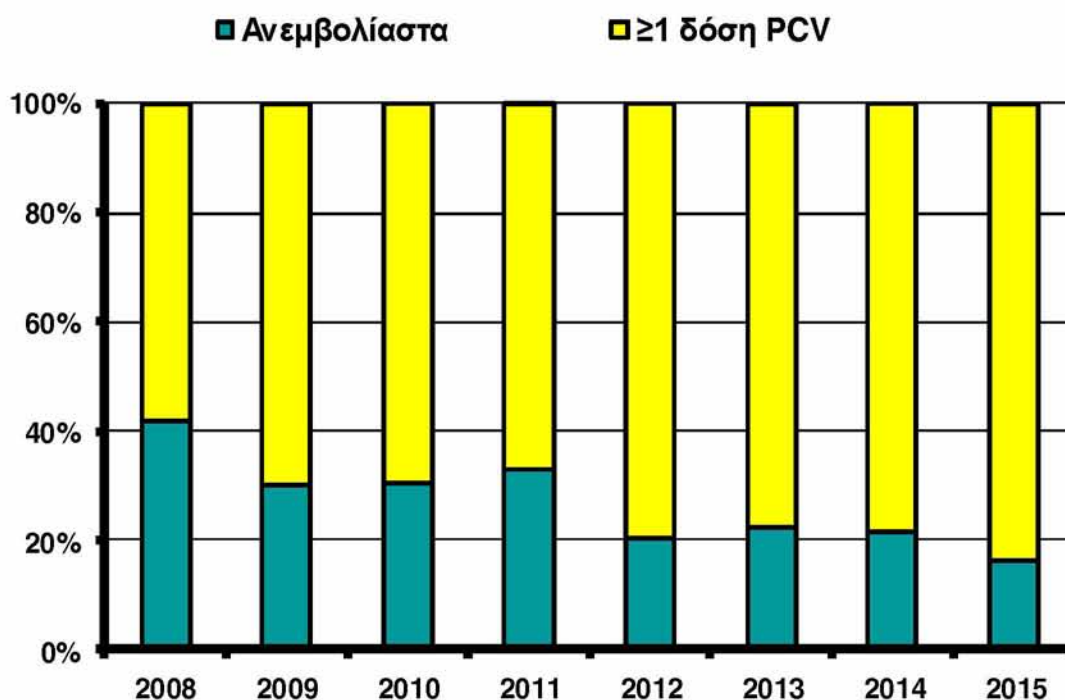
Βήχα ανέφεραν τα 496 από τα 567 περιστατικά (87,5%) διάρκειας από 12 ώρες έως και 5 εβδομάδες (διάμεση τιμή = 4 ημέρες) πριν από την εισαγωγή τους στην Κλινική. Ρινίτιδα ανέφεραν τα 274 (48,3%). Σε 69 (12,17%) σημειώνονταν στο ιστορικό τους θωρακικό άλγος (πλευροδυνία), σε 148 (26,1%) αναπνευστική δυσχέρεια και σε 151 (26,6%) περιγράφονταν ταχύπνοια από τους γονείς ή τους ιατρούς που παρέπεμψαν το περιστατικό, ταχύπνοια. Όσον αφορά στα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, υπήρχαν έμετοι σε 93 περιστατικά (16,4%), κοιλιακό άλγος σε 69 (12,2%) και διάρροιες σε 42 (7,4%). Σε 69 περιστατικά (12,2%) αναφέρονταν μειωμένη σίτιση, σε 37 (6,5%) αναφέρονταν γογγυσμός, σε 62 (10,9%) ο πυρετός ήταν με ρίγος κατά την άνοδο.

3.2.3 Ιστορικό εμβολιασμού

Από το σύνολο των 567 περιστατικών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, τα 531 ήταν ηλικίας >2 μηνών, δηλαδή δυνητικά υποψήφια για εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου.

Από αυτά τα 531 περιστατικά, στα 495 ήταν γνωστό το ιστορικό των εμβολιασμών τους.

- Σημειώθηκε σταδιακά μία σημαντική αύξηση του ποσοστού όσων είχαν λάβει τουλάχιστον μία δόση εμβολίου συζευγμένου πολυσακχαριδικού (PCV7 ή PCV10 ή PCV13) (οι 2 τελευταίοι τύποι πνευμονιοκοκκικού εμβολίου ήταν διαθέσιμοι στον ελλαδικό χώρο από τον Μάιο του 2009 και τον Ιούνιο του 2010, αντίστοιχα). Αναλυτικά, μεταξύ αυτών με γνωστό ιστορικό εμβολιασμού, το ποσοστό των παιδιών ηλικίας >2 μηνών με τουλάχιστον 1 δόση εμβολίου έναντι του πνευμονιόκοκκου αυξήθηκε από 58,1% το 2008 σε 83,7% το 2015 (χ^2 for trend $p<0,001$) (Σχήμα 34).



Σχήμα 34: Εμβολιαστική κάλυψη έναντι του πνευμονιόκοκκου στα περιστατικά πνευμονίας ηλικίας >2 μηνών με γνωστό ιστορικό εμβολιασμού.

- Από τις αρχές του 2005 (δηλαδή 2 μήνες μετά την κυκλοφορία του PCV7 στην Ελλάδα) έως και το 1ο εξάμηνο του 2010 σε όλα τα περιστατικά πνευμονίας που νοσηλεύτηκαν και ήταν εμβολιασμένα το χορηγούμενο εμβόλιο ήταν σε ποσοστό 100% το PCV7, ενώ από το 2ο εξάμηνο του 2010 αυξήθηκε σταδιακά το ποσοστό παιδιών που εμβολιάζονταν με PCV13.
- Από το ετήσιο σύνολο των παιδιών με ≥ 1 δόση PCV, το ποσοστό αυτών που είχαν λάβει τον προβλεπόμενο αριθμό δόσεων αυξήθηκε σταδιακά από 83,3% το 2008 σε 92,7% το 2015 (χ^2 for trend $p=0,032$ (Σχήμα 35).



Σχήμα 35: Εμβολιαστική κάλυψη έναντι του πνευμονιόκοκκου των περιστατικών πνευμονίας ηλικίας >2 μηνών με γνωστό ιστορικό εμβολιασμού

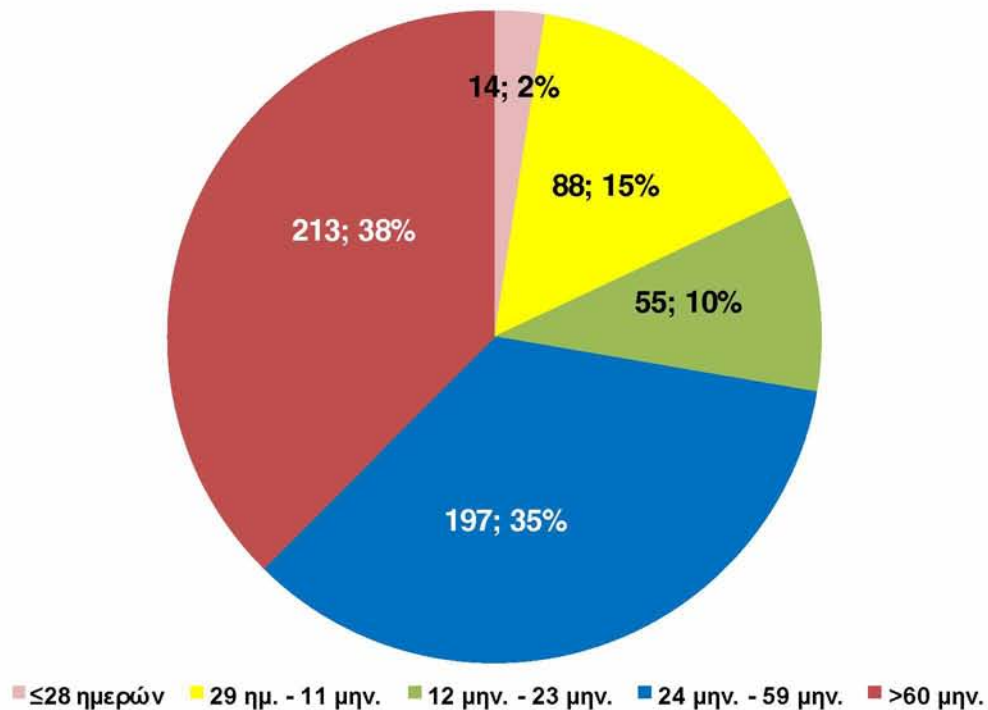
- Από τα 42 παιδιά που γεννήθηκαν μετά την 1η Ιουνίου 2010 και νοσηλεύτηκαν με πνευμονία κατά τα έτη 2012-2016 σε ηλικία 24-59 μηνών τα 36 είχαν λάβει 4 δόσεις του PCV13 (85,7%). Επομένως, ήταν πλήρως εμβολιασμένα γεγονός που αναδεικνύει τη συμμόρφωση στις οδηγίες της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών.

3.2.4 Διάρκεια νοσηλείας

Η διάρκεια νοσηλείας των 567 περιστατικών πνευμονίας ήταν 1 έως 64 ημέρες (διάμεση τιμή = 8 ημέρες).

3.2.5 Ηλικιακή κατανομή

Η ηλικιακή κατανομή ήταν 20 ημερών έως και 16 ετών (διάμεση τιμή = 4 ετών) (Σχήμα 36).



Σχήμα 36: Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών πνευμονίας

Αναλυτικά, ο αριθμός περιστατικών νοσηλευόμενων με πνευμονία ανά ηλικιακή ομάδα ανά έτος καταγράφεται στον Πίνακα 22.

	0-23 μηνών n (%)	24-59 μηνών n (%)	≥5 ετών n (%)
2008 n=81	32 (39,5)	28 (35,6)	21 (25,9)
2009 n=72	25 (34,7)	25 (34,7)	22 (30,6)
2010 n=66	24 (36,4)	22 (33,3)	20 (30,3)
2011 n=91	28 (30,8)	32 (35,2)	31 (34,0)
2012 n=75	16 (21,3)	29 (38,7)	30 (40,0)
2013 n=61	13 (21,3)	21 (34,4)	27 (44,3)
2014 n=66	9 (13,6)	22 (33,3)	35 (53,0)
2015 n=55	10 (18,2)	18 (32,7)	27 (49,1)

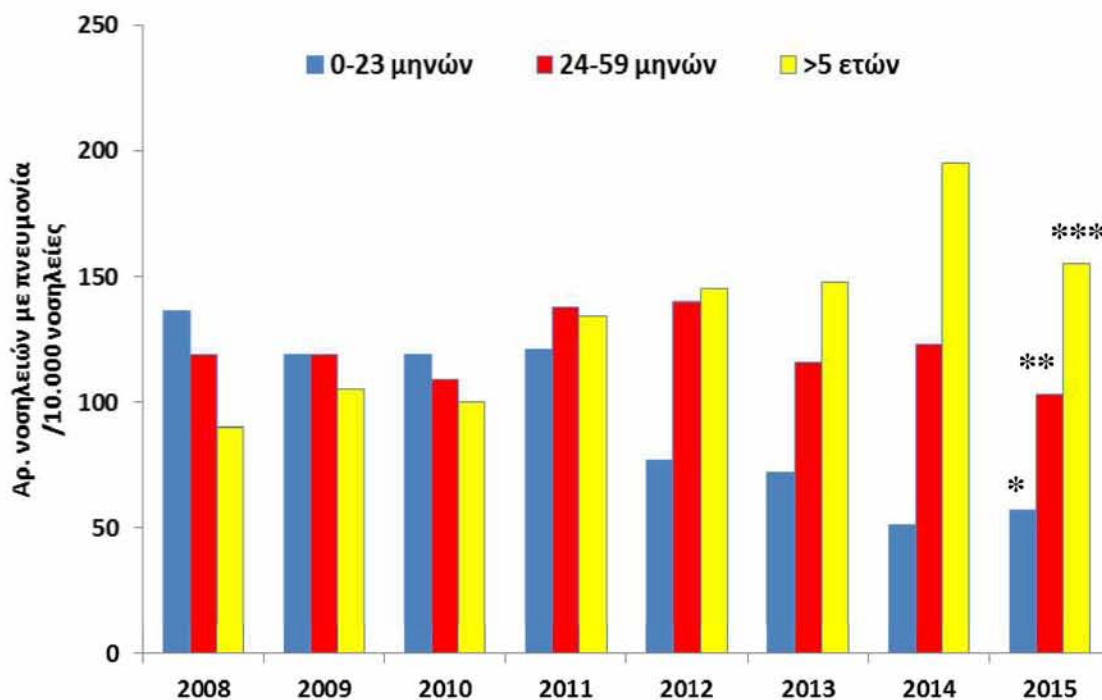
Πίνακας 22: Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών πνευμονίας ανά έτος

Η συχνότητα νοσηλειών για πνευμονία ανά 10.000 νοσηλείες ετησίως, κατά το διάστημα Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015, ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα, κυμάνθηκε ως εξής:

1) 0 - 23 μηνών: Υπήρξε στατιστικά σημαντική ελάττωση των νοσηλειών (χ^2 for trend $p < 0,001$) (Σχήμα 37).

2) 24 - 59 μηνών: Δεν σημειώθηκε καμία τάση αύξησης ή ελάττωσης των νοσηλειών (χ^2 for trend $p = 0,854$) (Σχήμα 37).

3) >5 ετών: Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση των νοσηλειών (χ^2 for trend $p = 0,0012$) (Σχήμα 37).



* χ^2 for trend $p < 0,001$
 ** χ^2 for trend $p = 0,854$
 *** χ^2 for trend $p = 0,0012$

Σχήμα 37: Περιστατικά πνευμονίας/10.000 νοσηλείες ανά έτος ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα

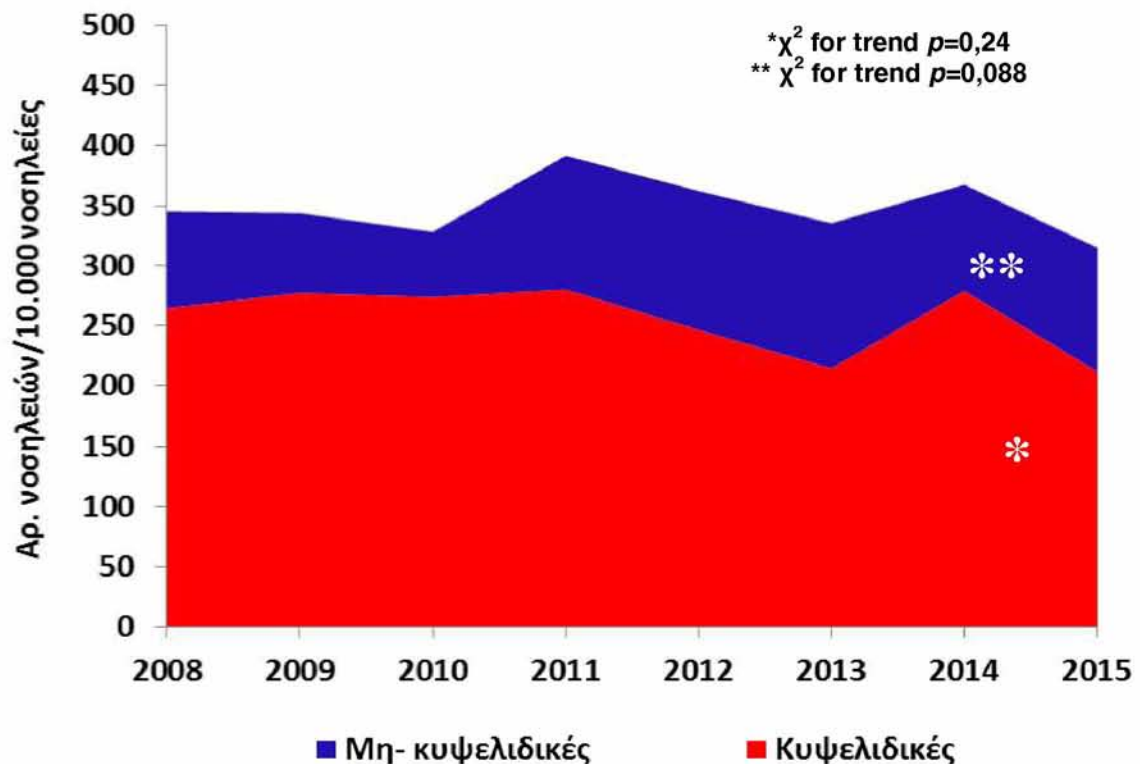
3.2.6 Ακτινολογικά χαρακτηριστικά

Από τις 567 πνευμονίες οι 264 εντοπίζονταν στον δεξιό πνεύμονα, οι 185 στον αριστερό και οι 117 ήταν πνευμονίες ή βρογχοπνευμονίες με αμφοτερόπλευρα ακτινολογικά ευρήματα.

Οι 567 ακτινογραφίες των περιστατικών πνευμονίας εκτιμήθηκαν και γνωματεύτηκαν από ειδικευμένο ακτινολόγο του Πανεπιστημιακού

Νοσοκομείου Λάρισας και οι 150 χαρακτηρίστηκαν ως «μη-κυψελιδικού τύπου – non alveolar», ενώ οι 417 ως «κυψελιδικού τύπου - alveolar».

Όσον αφορά στην συχνότητα νοσηλείας των κυψελιδικών και μη-κυψελιδικών πνευμονιών ανά 10.000 νοσηλείες ανά έτος, δεν παρατηρήθηκε τάση αλλαγής στο διάστημα Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015: χ^2 for trend $p=0,24$ και χ^2 for trend $p=0,088$, αντίστοιχα (Σχήμα 38).

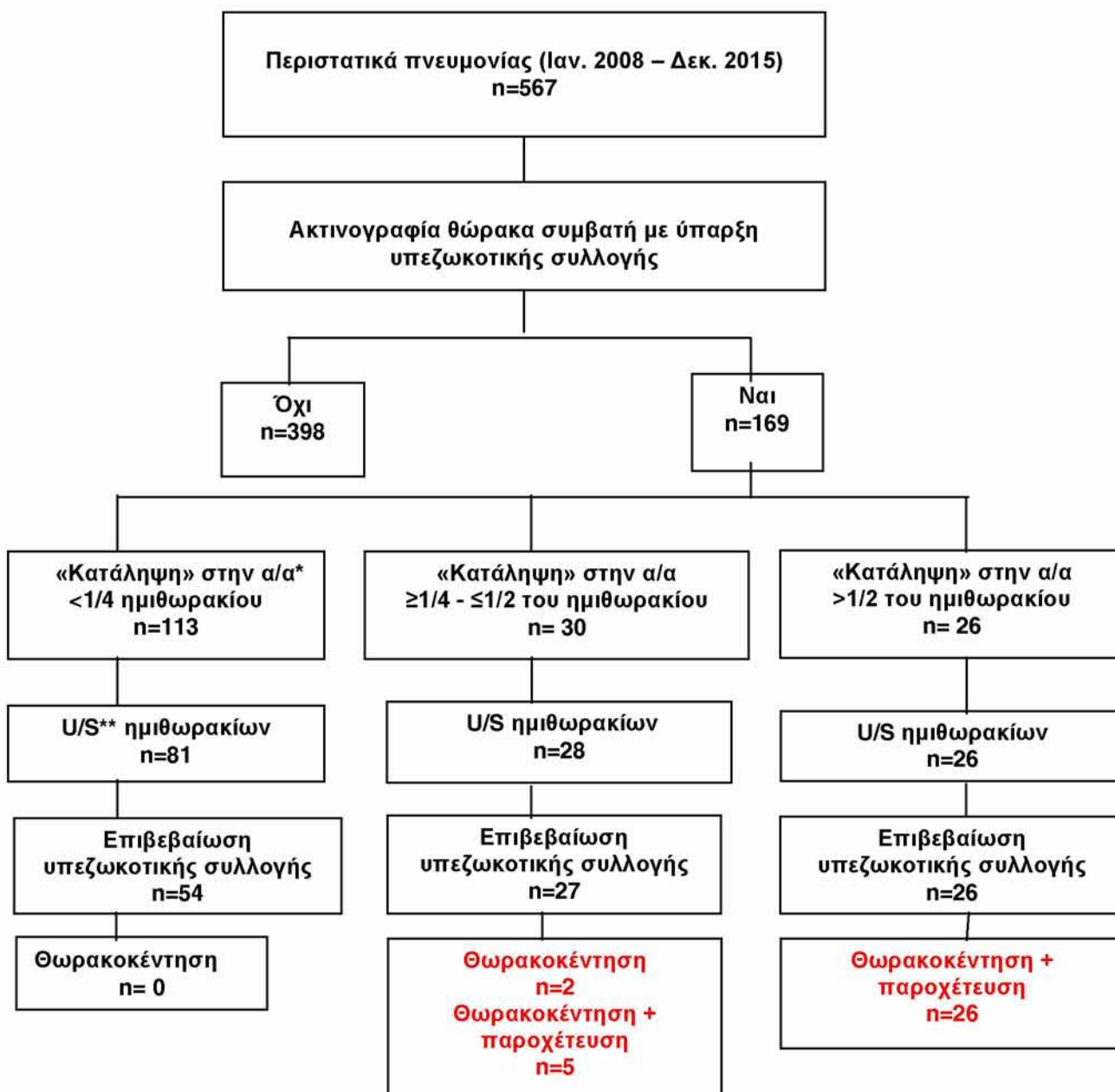


Σχήμα 38: Αριθμός νοσηλείων με κυψελιδική ή μη-κυψελιδική πνευμονία ανά 10.000 νοσηλείες παιδιών ανά έτος

3.2.7 Πνευμονίες με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή (Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015)

Όσον αφορά στην ύπαρξη ή όχι υπεζωκοτικής συλλογής στο διάγραμμα κατανομής που ακολουθεί (flow chart) καταγράφονται και τα 567 περιστατικά ανάλογα με την υπόνοια ή όχι ύπαρξης υπεζωκοτικής συλλογής από την ακτινογραφία θώρακα, καθώς και το αποτέλεσμα του υπερηχογραφήματος ημιθωρακίου, όταν αυτό διενεργούνταν.

Συνολικά, σε 169 από τα 567 περιστατικά πνευμονίας, υπήρχε υπόνοια, από την ακτινογραφία θώρακα, ύπαρξης υπεζωκοτικού υγρού, και στα 135 από τα 169 διενεργήθηκε τελικά υπερηχογράφημα ημιθωρακίων και επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη του στα 107 από τα 135 (Σχήμα 39).



*α/α = ακτινογραφία θώρακα

** U/S = υπερηχογράφημα ημιθωρακίων

Σχήμα 39: Κατανομή των περιστατικών πνευμονίας ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι υπεζωκοτικής συλλογής (Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015)

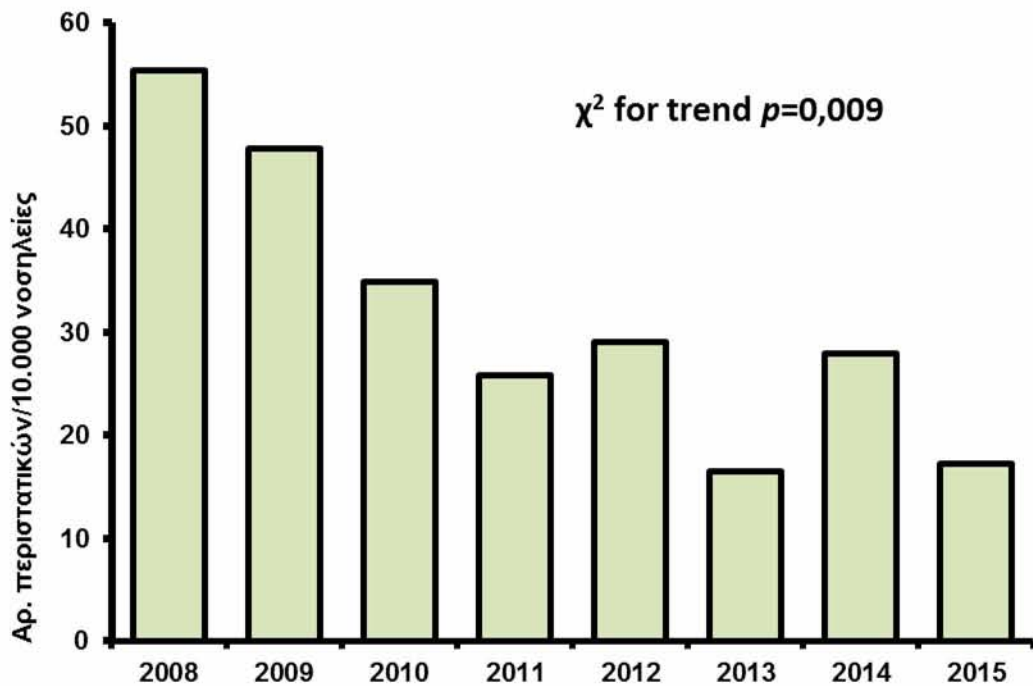
Από τις 27 πνευμονίες με μετρίου μεγέθους υπεζωκοτικές συλλογές ($\geq 1/4$ - $\leq 1/2$) τεκμηριωμένες με υπερηχογράφημα διενεργήθηκε διαγνωστική θωρακοκέντηση σε 7 και τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης σε 5 από αυτές (Σχήμα 39).

Και στις 26 πνευμονίες με τεκμηριωμένες, με υπερηχογράφημα, «μεγάλου μεγέθους» ($> 1/2$) υπεζωκοτικές συλλογές διενεργήθηκε θωρακοκέντηση και, παράλληλα, τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης (Σχήμα 39).

Δεν αξιολογήθηκε η συχνότητα των πνευμονιών με μικρού μεγέθους υπεζωκοτική συλλογή, διότι παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό διενέργειας υπερηχογραφήματος ημιθωρακίου για την τεκμηρίωσή τους, συγκεκριμένα μόνο στις 81 (71,7%) από τις 113 «ύποπτες ακτινολογικά» περιπτώσεις με υγρό που καταλάμβανε $< 1/4$ ημιθωρακίου και επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη υγρού στις 54 από τις 81 (66,7%).

Αντίθετα, στις μεσαίου και μεγάλου μεγέθους «ύποπτες ακτινολογικά» περιπτώσεις κατέστη δυνατή η διενέργεια υπερηχογραφήματος σε ποσοστό 96,4% (54 στις 56) και επιβεβαιώθηκε η υπεζωκοτική συλλογή στις 53 από τις 54 (98,1%).

Διαχρονικά, λοιπόν, υπήρξε στατιστικά σημαντική τάση ελάττωσης των πνευμονιών με μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους υπεζωκοτική συλλογή (Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015, χ^2 for trend $p=0,009$) (Σχήμα 40).



Σχήμα 40: Συχνότητα περιστατικών ανά 10.000 νοσηλείες ανά έτος με μεσαίου και μεγάλου μεγέθους επιβεβαιωμένη υπεζωκοτική συλλογή

3.2.8 Εμπυήματα

(Ιανουάριος 2008 - Ιανουάριος 2016)

Εκτός από τις 33 θωρακοκεντήσεις (31 τοποθετήσεις σωλήνα παροχέτευσης) στο διάστημα Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015, τον Ιανουάριο του 2016 νοσηλεύτηκαν 2 πνευμονίες με επιβεβαιωμένη μεγάλου μεγέθους υπεζωκοτική συλλογή, στις οποίες έγινε θωρακοκέντηση και τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης.

Από τις 35 συνολικά θωρακοκεντήσεις (Ιανουάριος 2008 - Ιανουάριος 2016), σε 33 παιδιά ετέθη σωλήνας παροχέτευσης.

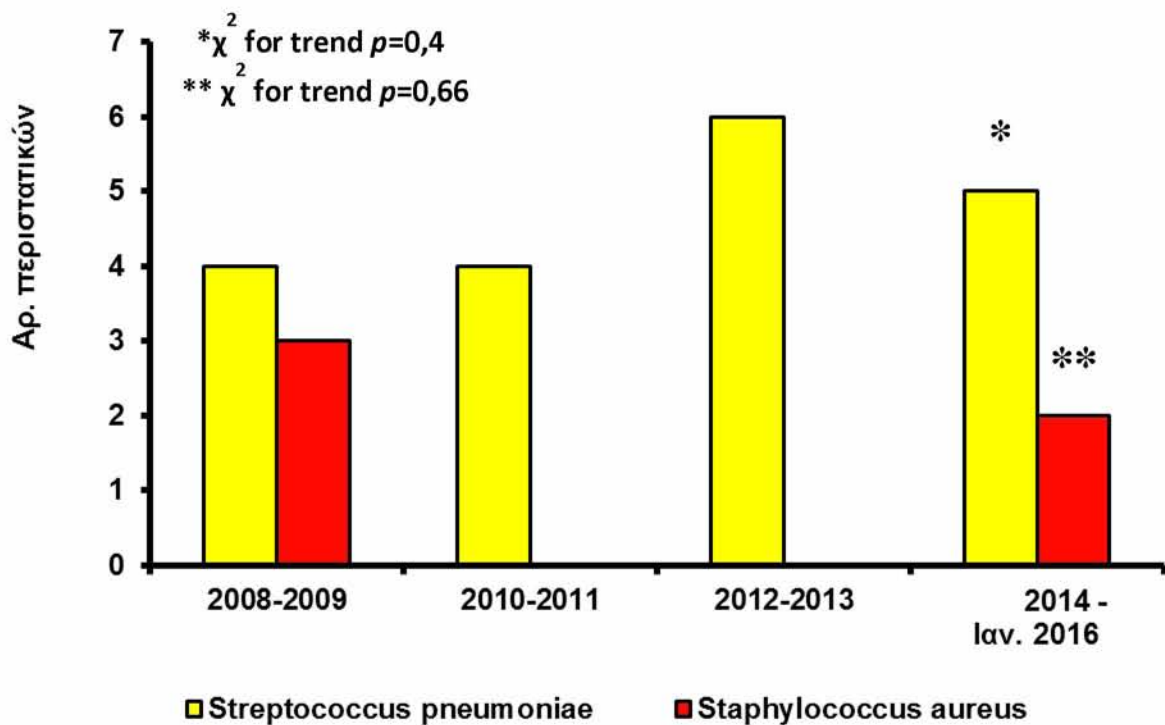
Από τις 35 θωρακοκεντήσεις, τα 30 δείγματα υπεζωκοτικού υγρού ήταν συμβατά με εμπύημα. Στα 29 από αυτά μετά τη διαγνωστική παρακέντηση ετέθη σωλήνας παροχέτευσης. Η κατανομή των εμπυημάτων είχε ως εξής: 10 περιστατικά το διάστημα 2008-2009, 4 το διάστημα 2010-2011, 7 περιστατικά το διάστημα 2012-2013 και 9 το διάστημα 2014 - Ιανουάριος 2016.

Κατέστη δυνατή η τεκμηρίωση του αιτίου στα 27 περιστατικά (Πίνακας 23), ενώ σε 3 (2008-2009: 2 και 2012-2013: 1) δεν τεκμηριώθηκε ο υπαίτιος παθογόνος μικροοργανισμός. Η διάμεση ηλικία των ασθενών με εμπύημα ήταν 3,6 έτη (εύρος: 21 ημερών - 8,2 έτη).

Παθογόνο	n (%)	Μέθοδος		
		Καλλιέργεια αίματος	Καλλιέργεια υπεζωκοτικού υγρού	PCR υπεζωκοτικού υγρού
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19 (70,4)	2	2	15
<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-resistant , PVL+	5 (18,5)	-	5	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (3,7)	1	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (3,7)	-	-	1
<i>Pantoea agglomerans</i>	1 (3,7)	-	-	1

Πίνακας 23: Παθογόνα που απομονώθηκαν σε 27 από τα 30 εμπυήματα.

Από τον Ιανουάριο του 2008 έως τον Ιανουάριο του 2016 δεν παρατηρήθηκε τάση αύξησης ή ελάττωσης των εισαγωγών για εμπύημα πνευμονιοκοκκικής (χ^2 for trend $p=0,4$) ή σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας (χ^2 for trend $p=0,66$) (Σχήμα 41).



Σχήμα 41: Πνευμονιοκοκκικά και σταφυλοκοκκικά εμπυήματα (Ιανουάριος 2008 - Ιανουάριος 2016)

3.2.8.1 Εμπυήματα από *Staphylococcus aureus*

Υπήρξαν 5 περιπτώσεις εμπυήματος σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας. Όλα τα στελέχη του σταφυλόκοκκου ήταν MRSA PVL(+) και αναδείχθηκαν

από τις καλλιέργειες του υπεζωκοτικού υγρού. Οι ασθενείς με σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας εμπύημα ήταν ηλικίας από 0,7 έως 10,3 μηνών (διάμεση τιμή = 5,8 μηνών).

3.2.8.2 Εμβολιαστική κάλυψη έναντι του πνευμονιόκοκκου των περιστατικών με εμπύημα

Το χρονικό διάστημα 2008 - 2011, από τα 13 παιδιά ηλικίας ≥ 2 μηνών 9 (69,2%) είχαν εμβολιαστεί πλήρως με PCV7 και 2 (15,4%) μερικώς. Κανένα από αυτά τα 11 παιδιά δεν είχε λάβει κάποια δόση PCV10 ή PCV13. Το χρονικό διάστημα 2012 - Ιανουάριος 2016, 13 από τα 16 παιδιά με εμπύημα (81,2%) είχαν εμβολιαστεί πλήρως με PCV. Ανάλογα με την ημερομηνία εισαγωγής τους στο Νοσοκομείο και την ηλικία τους τη δεδομένη στιγμή, 8 παιδιά είχαν λάβει PCV7, 3 PCV13, ενώ 1 παιδί είχε λάβει PCV10 και 1 παιδί PCV7 και επιπλέον μία αναμνηστική δόση PCV13. Συνολικά, τα παιδιά που γεννήθηκαν μετά το Μάρτιο του 2009 και ήταν εμβολιασμένα με PCV είχαν όλα λάβει PCV13 (ή μία δόση αναμνηστική ή ένα πλήρες σχήμα).

3.2.8.3 Ορότυποι του πνευμονιόκοκκου των περιστατικών με εμπύημα

Βρέθηκαν συνολικά 19 εμπυήματα πνευμονιοκοκκικής αιτιολογίας. Οι ορότυποι του πνευμονιόκοκκου των 19 αυτών εμπυημάτων ήταν: ο 3 (n=11),

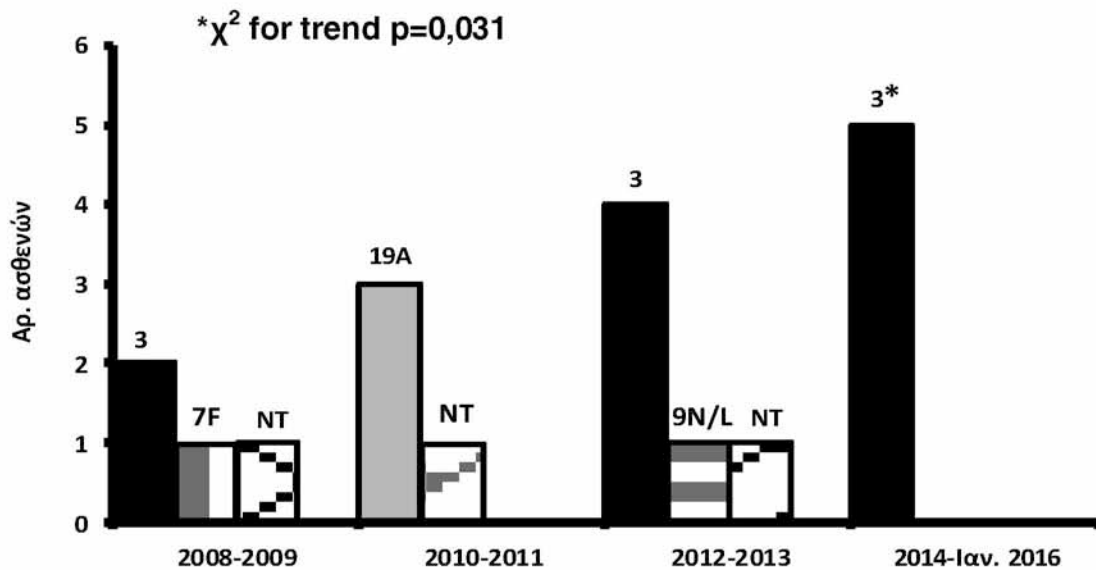
ο 19A (n=3), ο 7F (n=1), και ο 9N/L (n=1) ενώ σε 3 δεν κατέστη δυνατή η ανεύρεση του ορότυπου με την εφαρμοζόμενη PCR.

Χαρακτηριστικά, οι ορότυποι 3, 19A και 7F αντιπροσώπευαν το 93,8% των δειγμάτων που απέβησαν θετικά για στέλεχος πνευμονιόκοκκου του οποίου ο ορότυπος κατέστη γνωστός.

Το παιδί με εμπύημα ορότυπου 9N/L αναδείχθηκε με πλήρη αλληλούχιση του 16S γονιδίου (complete sequence of 16S gene) και ήταν ηλικίας 8,1 ετών και εμβολιασμένο με σχήμα 3+1 του PCV7.

Τα δείγματα με ορότυπο 19A αφορούσαν τα έτη 2010 - 2011. Οι 3 αυτοί ασθενείς ήταν ηλικίας 3,5, 4,1 και 4,4 ετών και κανένας δεν είχε λάβει δόση του PCV10 ή του PCV13.

Όσον αφορά στα δείγματα με ορότυπο 3, 9 στα 11 περιστατικά αφορούν στην μετά την εφαρμογή του PCV13 εμβολίου περίοδο. Στατιστικά σημαντική αύξηση στις περιπτώσεις εμπυήματος από πνευμονιόκοκκο ορότυπου 3 παρατηρήθηκε διαχρονικά από τον Ιανουάριο του 2008 έως τον Ιανουάριο του 2016 (χ^2 for trend, $p= 0,031$) (Σχήμα 42).



Σχήμα 42: Ορότυποι πνευμονιόκοκκου που ήταν υπεύθυνοι για εμπύημα (Ιανουάριος 2008 - Ιανουάριος 2016)

Η διάμεση ηλικία των παιδιών με εμπύημα από ορότυπο 3 ήταν 4,5 έτη (εύρος: 2,3 - 7,4 έτη). Μετά το Σεπτέμβριο του 2011, όλα, πλην ενός, από τα περιστατικά εμπύηματος από πνευμονιόκοκκο με τυποποιήσιμο ορότυπο ήταν ορότυπου 3. Αξίζει να σημειωθεί πως κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου 4 από τα 9 (44,4%) εμπύηματα ορότυπου 3 παρατηρήθηκαν σε παιδιά που είχαν εμβολιαστεί με PCV13, είτε πλήρως (3 παιδιά) ή με μία αναμνηστική δόση στην ηλικία των 21 μηνών (1 παιδί) (Πίνακας 24).

Τα περιστατικά αυτά δεν είχαν κανένα υποκείμενο νόσημα και το ιατρικό ιστορικό τους ήταν ελεύθερο.

Χαρακτηριστικά των εμπυημάτων από ορότυπο 3 σε παιδιά που είχαν εμβολιαστεί με PCV13									
Έτος	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Δόσεις PCV ανά έτος ζωής		Μεσοδιάστημα (μήνες) μεταξύ εμπύηματος και τελευταίας δόσης PCV13	Παροχέτευση	Χορήγηση ινωδολυσσης (αλτεπλάση)	ΜΑΦ	Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)
			1ο έτος ζωής	2ο έτος ζωής					
2013	A	4	3 PCV7	1 PCV13	27	Ναι	Ναι	Ναι	17
2014	Θ	2.3	3 PCV13	1 PCV13	6.5	Ναι	Ναι	Ναι	25
2014	Θ	3.3	3 PCV13	1 PCV13	20	Ναι	Ναι	Ναι	14
2016	A	4.5	3 PCV13	1 PCV13	33	Ναι	Ναι	Ναι	19

ΜΑΦ: Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας

Πίνακας 24: Χαρακτηριστικά της έκβασης των 4 παιδιών με εμπύημα από ορότυπο 3 παρά τον προηγθέντα εμβολιασμό τους με PCV13

3.2.9 Εργαστηριακός έλεγχος των πνευμονιών

Απομόνωση παθογόνου

(Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015)

Στον Πίνακα 25 καταγράφονται οι εξετάσεις που διενεργήθηκαν στο σύνολο των 567 περιστατικών πνευμονίας, καθώς και αυτές που απέβησαν θετικές για κάποιο παθογόνο.

Εξέταση	2008 – 2015 n=567		
	N	Θετικές	Παθογόνο
Καλλιέργεια αίματος	567	8(1,5%)	<i>S. pneumoniae</i> , n=4 ^a <i>H.influenzae</i> , n=1 <i>Streptococcus pyogenes</i> , n=1 <i>S. aureus</i> (MRSA PVL+), n=1 <i>Candida</i> spp, n=1
PCR αίματος	50	2 (4%)	<i>Streptococcus</i> spp, n=2
Καλλιέργεια υπεζωκοτικού υγρού	31	7 (22,6%)	<i>S. aureus</i> MRSA PVL +, n=5 <i>S.pneumoniae</i> 19A, n=2
PCR υπεζωκοτικού υγρού	30	23 (76,7%)	<i>S.pneumoniae</i> ^b n=16 <i>S.aureus</i> , n=4 <i>Streptococcus</i> spp, n=1 <i>Pantoea agglomerans</i> , n=1 <i>Streptococcus pyogenes</i> , n=1
Βίναχ υπεζωκοτικού υγρού (πνευμονιόκοκκος)	25	19 (76%)	-
Καλλιέργεια πτυέλων	2	1 (50%)	<i>S. pneumoniae</i> ^c , n=1
Βίναχ ούρων (πνευμονιόκοκκος)	387	103 (26,6%)	-

^a Ορότυπος 7F: n=2, ορότυπος 19A: n=1, δεν έγινε οροτυπία: n=1

^b Ορότυπος 3: n=9, ορότυπος 19A: n=3, ορότυπος 9N/L: n= 1, ορότυπος NT: n=3

^c Δεν έγινε οροτυπία n=1

Βίναχ: Συγκολλητινοαντίδραση Latex για αντιγόνο πνευμονιόκοκκου

Πίνακας 25: Αποτελέσματα από καλλιέργειες, PCR και δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνου πνευμονιόκοκκου (Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015)

Από τα 567 περιστατικά πνευμονίας, τεκμηριώθηκε το παθογόνο αίτιο με ≥ 1 μεθόδους (καλλιέργεια αίματος, ή/και καλλιέργεια υπεζωκοτικού υγρού, ή/και PCR αίματος ή/και PCR υπεζωκοτικού υγρού ή/και καλλιέργεια πτυέλων) σε 31 (Πίνακας 26). Στα 8 από τα 31 αυτά περιστατικά, το ίδιο παθογόνο ταυτοποιήθηκε με 2 μεθόδους (στα 2 με καλλιέργεια αίματος και PCR υπεζωκοτικού υγρού και στα 6 με καλλιέργεια και, παράλληλα, PCR υπεζωκοτικού υγρού).

Δεν θεωρήθηκε μέθοδος τεκμηρίωσης του αιτίου της πνευμονίας στη μελέτη αυτή η θετική δοκιμασία ανίχνευσης αντιγόνου πνευμονιόκοκκου στα ούρα ή στο υπεζωκοτικό υγρό.

Υπήρξαν συνολικά 8 θετικές καλλιέργειες αίματος, 7 θετικές καλλιέργειες υπεζωκοτικού υγρού και μία καλλιέργεια πτυέλων θετική (Πίνακας 26). Επιπλέον, υπήρχαν άλλα 15 περιστατικά στα οποία, παρά το ότι οι καλλιέργειες αίματος και υπεζωκοτικού υγρού απέβησαν στείρες, ο έλεγχος του υπεζωκοτικού υγρού με PCR συνέβαλε στην απομόνωση του παθογόνου, άρα αυτόματα αυξήθηκε το ποσοστό απομόνωσης του αιτίου της πνευμονίας κατά 93,75%.

	n	Καλλιέργεια αίματος	Καλλιέργεια υπεζωκοτικού υγρού	PCR υπεζωκοτικού υγρού	Καλλιέργεια πτυέλων
<i>S. pneumoniae</i>	19	4	2	13	
<i>S. aureus</i> MRSA PVL+	6	1	5		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1			
<i>Streptococcus spp</i>	1			1	
<i>Pantoea agglomerans</i>	1			1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1			1
<i>Candida spp</i>	1	1			

Πίνακας 26: 31 περιστατικά με γνωστό το παθογόνο αίτιο της πνευμονίας (Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015)

3.2.10 Αντιμετώπιση

Στα 252 από τα 567 (44,4%) περιστατικά πνευμονίας είχε προηγηθεί χορήγηση κάποιου αντιμικροβιακού παράγοντα είτε per os ή παρεντερικά πριν από την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο.

Τα 217 (38,3%) από τα 567 παιδιά με πνευμονία χρειάστηκαν χορήγηση οξυγόνου, ως επί το πλείστον με ρινικούς σωληνίσκους, για 12 ώρες έως 38 ημέρες (διάμεση τιμή = 5 ημέρες).

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους χορηγήθηκε αντιμικροβιακή αγωγή στα 553 από τα 567, από 1 έως 63 ημέρες (διάμεση τιμή = 7 ημέρες).

Τα αντιμικροβιακά σχήματα με τα οποία ξεκινούσαν οι ασθενείς, ανάλογα με το χρονικό διάστημα στο οποίο νοσηλεύτηκαν, καταγράφονται στον Πίνακα 27.

Αντιμικροβιακός παράγοντας ή συνδυασμός	2008-2011 n=310	2012-2015 n=257
Έλαβαν αντιμικροβιακή αγωγή	303	250
Πενικιλίνη	2	-
Αμπικιλίνη	222	182
Αμπικιλίνη + Κλαριθρομυκίνη	2	4
Αμπικιλίνη + Κεφαλοσπορίνη 3 ^{ης} γενιάς	15	2
Αμπικιλίνη + Σουλμπακτάμη	1	4
Αμπικιλίνη + Ριφαμπικίνη	9	7
Αμπικιλίνη + Βανκομυκίνη	2	
Αμοξυκιλλίνη + Κλαβουλανικό iv (ενισχυμένη δόση αμοξυκιλλίνης)	14	14
Αμοξυκιλλίνη + Κλαβουλανικό iv + Κλαριθρομυκίνη	2	-
Κεφαλοσπορίνη 3 ^{ης} γενιάς	2	5
Κεφαλοσπορίνη 3 ^{ης} γενιάς + Κλινταμυκίνη	3	7
Μακρολίδη	8	10
Μοξιφλοξασίνη	7	6
Μοξιφλοξασίνη + Ριφαμπικίνη	2	-
Βανκομυκίνη + Μοξιφλοξασίνη	4	-
Βανκομυκίνη + Μεροπενέμη	1	-
Σεφταρολίνη	-	3
Λινεζολίδη	-	1
Λινεζολίδη + Ριφαμπικίνη	1	-
Λινεζολίδη + Μεροπενέμη	-	2
Λινεζολίδη + Μοξιφλοξασίνη	-	1
Λοιποί συνδυασμοί	6	2

Πίνακας 27: Αντιμικροβιακοί παράγοντες και συνδυασμοί κατά την έναρξη της ενδονοσοκομειακής αγωγής (Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015)

Συνολικά, σε 112 από τα 553 (20,1%) περιστατικά χρειάστηκε να γίνει τροποποίηση της αντιμικροβιακής αγωγής ως εξής: α) ενισχύοντάς την με μακρολίδη ή β) προσθέτοντας μοξιφλοξασίνη ή γ) περνώντας σε άλλο συνδυασμό (π.χ κλινδαμυκίνη + κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς ή προσθήκη βανκομυκίνης ή/και ριφαμπικίνης ή/και μεροπενέμης). Σε 9 παιδιά με εμπύημα χορηγήθηκε ινωδολυτικός παράγοντας με έγχυση ενδοϋπεζωκοτικά μέσω του σωλήνα παροχέτευσης. Η έγχυση αλτεπλάσης έγινε από 2 έως 4 φορές ανά ασθενή (διάμεση τιμή = 3 φορές) και σε δόση 0,1 mg/kg.

4. Σύνοψη ευρημάτων

4.1 Βρογχολίτιδες (Ιανουάριος 2004 - Δεκέμβριος 2014)

- Η συχνότητα των περιστατικών που νοσηλεύτηκαν με οξεία βρογχολίτιδα παρέμεινε σταθερή.
- Στα περιστατικά ηλικίας ≤ 30 ημερών παρατηρήθηκε μεγαλύτερη πιθανότητα χορήγησης O_2 ή αντιμικροβιακής αγωγής, καθώς και μεγαλύτερο ποσοστό διασωλήνωσης και μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείας.
- Παρατηρήθηκε διαχρονικά σημαντική ελάττωση της χρήσης των εισπνεόμενων $\beta 2$ -αγωνιστών, της αδρεναλίνης, των κορτικοστεροειδών και των αντιβιοτικών. Παράλληλα, σημειώθηκε αύξηση της χρήσης του εισπνεόμενου NaCl 3% και του CPAP.

4.2 Πνευμονίες, πνευμονίες με υπεζωκοτική συλλογή και εμπύματα: (Ιανουάριος 2008 - Ιανουάριος 2016)

- Η συχνότητα των περιστατικών που νοσηλεύτηκαν με πνευμονία παρέμεινε σταθερή.
- Υπήρξε διαχρονικά σημαντική ελάττωση των εισαγωγών για πνευμονία στην ηλικιακή ομάδα: 0-23 μηνών.
- Σημειώθηκε διαχρονικά σημαντική ελάττωση των πνευμονιών με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους.
- Η μελέτη του υπεζωκοτικού υγρού με μοριακές τεχνικές (PCR) συνέβαλε σημαντικά στην τεκμηρίωση του παθογόνου σε παιδιά με εμπύημα.

- Ο πνευμονιόκοκκος και ο σταφυλόκοκκος ήταν τα πιο συχνά αίτια εμπύηματος στα περιστατικά με τεκμηριωμένο αίτιο.
- Από τα επιβεβαιωμένα αίτια εμπύηματος υπήρξε πλήρης απουσία των ορότυπων πνευμονιόοκκου 1 και 14, καθώς και απουσία του ορότυπου 19A μετά το 2011 και του 7F μετά το 2009, αντίστοιχα.
- Υπήρξε διαχρονικά χαρακτηριστική επικράτηση του ορότυπου 3 στα περιστατικά με πνευμονιοκοκκικό εμπύημα. Ο ορότυπος 3 ήταν το υπεύθυνο παθογόνο αίτιο σε 4 περιστατικά, παρά το ότι ήταν ήδη εμβολιασμένα με PCV13.

5. Συζήτηση

Στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, από το σύνολο των 2000, κατά μέσο όρο, νοσηλειών νεογνών, βρεφών και παιδιών ετησίως ένα ποσοστό περίπου 7% αποτελούν οι νοσηλείες για οξεία βρογχιολίτιδα και πνευμονία.

Μελετήθηκε η επιδημιολογία και η αντιμετώπιση για να εντοπιστούν τυχόν αλλαγές και τάσεις διαχρονικά των δύο αυτών πολύ σημαντικών κλινικών φαινοτύπων λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά.

Πρόκειται για την 1η πολυετή καταγραφή των αλλαγών και τάσεων στην επιδημιολογία και αντιμετώπιση των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά στην ευρύτερη περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας.

Η οξεία βρογχολίτιδα, όπως έχει φανεί και από άλλες καταγραφές τόσο στον ελλαδικό χώρο (περιοχή Αττικής) όσο και σε άλλες χώρες, ελκύει το ενδιαφέρον πολλών μελετητών. Η ανάλυση των στοιχείων για την 11ετή περίοδο μελέτης δεν έδειξε διαχρονικά τάση αύξησης των νοσηλειών για βρογχολίτιδα, όπως καταγράφεται σε μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο για τη χρονική περίοδο 1979-2011 [203] αλλά ούτε και τάση ελάττωσης, όπως αυτή που καταγράφεται σε μελέτη από τις Η.Π.Α για την περίοδο 2000-2009 [204].

Σε πλήρη συμφωνία με αποτελέσματα προηγούμενων καταγραφών [35, 92, 204] δείξαμε με αυτήν την μελέτη ότι η βρογχολίτιδα αφορά κυρίως τα μικρά βρέφη ηλικίας <6 μηνών. Πράγματι, σχεδόν τα 3/4 των περιστατικών που νοσηλεύτηκαν στο διάστημα αυτό των 11 ετών, ήταν ηλικίας <3 μηνών. Αποτυπώθηκε ότι η βαρύτητα της νόσου είναι μεγαλύτερη στον 1ο μήνα ζωής, αφού υπήρχε μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν είτε χορήγηση οξυγόνου ή διασωλήνωση. Επιπλέον, τα περιστατικά βρογχολίτιδας ηλικίας <30 ημερών παρέμειναν στο νοσοκομείο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, με ότι αυτό συνεπάγεται σε επίπεδο οικονομικής επιβάρυνσης της οικογένειας.

Παρομοίως, σε ταύτιση και με προηγούμενες καταγραφές [35, 37] όσον αφορά στην εποχική κατανομή, οι μήνες Φεβρουάριος και Μάρτιος αποτελούν τους μήνες με την κορύφωση των περιστατικών οξείας βρογχολίτιδας. Ωστόσο, σημαντικό είναι και το γεγονός της καταγραφής σημαντικού αριθμού περιστατικών στην Κεντρική Ελλάδα έως και τον Απρίλιο. Παρά το έλλειμμα της μη διαθεσιμότητας της δοκιμασίας της ταχείας ανίχνευσης του RSV σε όλο το χρονικό διάστημα της μελέτης, φαίνεται πως ο RSV είναι ο πιο συχνός ιός από τους ιούς που ευθύνονται για βρογχολίτιδα και η κορύφωση των

περιστατικών απ'αυτόν στην Ελλάδα καταγράφεται τους μήνες Φεβρουάριο και Μάρτιο.

Η εμπειρία της τελευταίας δεκαετίας σε παγκόσμιο επίπεδο έχει αναδείξει τη βρογχολίτιδα ως ένα «μεγάλης σημασίας νόσημα» με ελάχιστες όμως θεραπευτικές επιλογές.

Η ταύτιση με τις πιο πρόσφατες οδηγίες από επίσημους φορείς, όπως του NICE [47, 48] οδήγησε, στην κλινική πράξη, στην Παιδιατρική Κλινική του Π.Γ.Ν.Λάρισας να σημειωθεί μία στατιστικά σημαντική ελάττωση της χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων με βρογχοδιασταλτική δράση ή/και των κορτικοστεροειδών ή/και των αντιβιοτικών. Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη [93]. Σε συνολικά 21 κέντρα - Νοσοκομεία κάποιων από τις Πολιτείες των Η.Π.Α που συμμετείχαν στον σχεδιασμό της μελέτης, υλοποιήθηκε σχέδιο παρέμβασης – εκπαίδευσης με στόχο την αλλαγή στον τρόπο που αντιμετωπίζονται τα περιστατικά βρογχολίτιδας. Συμπεριλήφθηκαν περιστατικά οξείας βρογχολίτιδας που νοσηλεύτηκαν τους μήνες Ιανουάριο, Φεβρουάριο, Μάρτιο του έτους 2013 και συγκρίθηκαν με περιστατικά των αντίστοιχων μηνών του έτους 2014 που εισήχθησαν στη μελέτη μετά την παρέμβαση εκπαίδευσης και τροποποίησης του τρόπου αντιμετώπισης της οξείας βρογχολίτιδας. Παρατηρήθηκε ελάττωση στη χρήση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων μεταξύ των 2 χρονικών περιόδων κατά 29% ($p=0,03$).

Σε μελέτη από τις Η.Π.Α των Parikh K και συν [205] έγινε μία αναδρομική καταγραφή των θεραπευτικών παρεμβάσεων που έγιναν σε 130.262 περιστατικά οξείας βρογχολίτιδας σε 41 τριτοβάθμια νοσοκομεία των

Η.Π.Α τη χρονική περίοδο: Νοέμβριος 2004 - Μάρτιος 2012. Παρατηρήθηκε πως μετά την ανακοίνωση των κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχολίτιδας από την Ακαδημία Παιδιατρικής της Αμερικής το 2006 υπήρξε στατιστικά σημαντική ελάττωση της χρήσης των κορτικοστεροειδών αλλά και των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων ($p < 0,001$), όχι όμως και των αντιμικροβιακών φαρμάκων.

Δυστυχώς, η έλλειψη αναλυτικής καταγραφής σε όλα τα περιστατικά τόσο της οξυμετρίας στην εισαγωγή όσο και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους καθιστά δύσκολο να εξαχθούν αναδρομικά συμπεράσματα για τυχόν αλλαγές ως προς στα κριτήρια συνολικά ή στην μέτρηση συγκεκριμένα του διαδερμικού κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε O_2 , βάσει της οποίας χορηγήθηκε οξυγόνο στα βρέφη με οξεία βρογχολίτιδα.

Εξίσου σημαντικά είναι και τα στοιχεία που αναδείχθηκαν από την καταγραφή των αλλαγών και τάσεων που έλαβαν χώρα τα τελευταία 8 χρόνια στην Κεντρική Ελλάδα και αφορούν στην επιδημιολογία και στην αντιμετώπιση της πνευμονίας στα παιδιά.

Στο χρονικό διάστημα της μελέτης των περιστατικών πνευμονίας, Ιανουάριος 2008 - Δεκέμβριος 2015, περιλήφθηκαν όχι μόνο τα πρώτα έτη σταδιακής αύξησης του ποσοστού εμβολιασμού έναντι του πνευμονιόκοκκου, αλλά και τα πρώτα 5 έτη μετά την κυκλοφορία και την ευρεία χρήση του PCV13.

Σε πλήρη ταύτιση με άλλες καταγραφές, αναδεικνύεται για ακόμη μία φορά η δυσκολία ταυτοποίησης του αιτίου της πνευμονίας παρά την

εφαρμογή πιο σύγχρονων μεθόδων, όπως της RT-PCR, σε δείγματα υπεζωκοτικού υγρού [112, 131].

Ωστόσο, και παρά το έλλειμμα απομόνωσης και τεκμηρίωσης του αιτιολογικού παράγοντα της πνευμονίας, ο πνευμονιόκοκκος ήταν ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας τόσο μεταξύ αυτών που απομονώθηκαν με καλλιέργεια αίματος όσο και αυτών που αναδείχθηκαν με καλλιέργεια ή PCR του υπεζωκοτικού υγρού, όπως άλλωστε έχει καταγραφεί και από άλλες μελέτες σε άλλες χώρες [141, 143].

Δεν αναδείχθηκε συνολικά ελάττωση των νοσηλειών των παιδιών με πνευμονία από το 2008 έως το 2014, όπως χαρακτηριστικά αναφέρουν οι μελέτες από το Ισραήλ, τη Μαδρίτη της Ισπανίας και την Αυστραλία [194, 206, 207]. Ωστόσο, η αναλυτική καταγραφή των περιστατικών ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα, έδειξε ότι ελαττώθηκαν σημαντικά οι νοσηλείες για πνευμονία παιδιών στην ηλικιακή ομάδα 0 – 23 μηνών. Η ελάττωση των νοσηλειών για πνευμονία σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα έχει καταγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες που είχαν ως στόχο την ανάδειξη του ρόλου της καθιέρωσης του PCV7 [208] ή σε πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες καταγραφής του οφέλους τα πρώτα 2 έτη κυκλοφορίας του PCV13 [195]. Δεν υπήρξε σαφής εξήγηση και δεν κατέστη δυνατόν να ερμηνευτεί η διαπίστωση της αύξησης των νοσηλειών με πνευμονία παιδιών >5 ετών. Επιπλέον, δεν πρέπει να αγνοηθεί το γεγονός πως η παρούσα μελέτη αφορά μόνο σε νοσηλευόμενα παιδιά, οπότε και δεν κατέστη δυνατή η καταγραφή του ρόλου και οφέλους από τον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου, συνολικά, στην επίπτωση της πνευμονίας, αφού απουσιάζει η καταγραφή αυτών που αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς. Για τους λόγους αυτούς η στενή παρακολούθηση της

επιδημιολογίας των περιστατικών πνευμονίας συνολικά, τόσο των νοσηλευόμενων όσο και των αυτών που αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς, θα πρέπει να συνεχιστεί και τα επόμενα χρόνια.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι διαχρονικά υπήρξε σημαντική ελάττωση των περιστατικών μεγαλύτερης βαρύτητας, δηλαδή των πνευμονιών με μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους υπεζωκοτική συλλογή. Μελέτες, όπως αυτή των Simonsen και συν [209] έχουν επίσης αναδείξει την ελάττωση των περιστατικών λοβώδους πνευμονίας, αλλά και των πνευμονιών με συνοδό εμπύημα στο διάστημα των πρώτων 2 ετών μετά την εφαρμογή του PCV13. Άρα, μένει να αποσαφηνιστεί με στενή έρευνα και παρακολούθηση τα επόμενα χρόνια, το αν τυχόν η συνέχιση αυτής της ελάττωσης των περιστατικών πνευμονίας μεγαλύτερης βαρύτητας στην Κλινική θα επηρεάσει και τη συχνότητα όλων των περιστατικών, συνολικά.

Αναμφισβήτητα, η καθιέρωση νεότερων μεθόδων, όπως της PCR ή πολύ περισσότερο της Real Time PCR (RT-PCR, συνέβαλε σημαντικά στην αύξηση του ποσοστού τεκμηρίωσης των αιτιολογικών παραγόντων στα περιστατικά πνευμονίας με συνοδό υπεζωκοτική συλλογή ή εμπύημα [184, 210, 211]. Στην παρούσα μελέτη, η εφαρμογή της PCR σε δείγματα υπεζωκοτικού υγρού, διπλασίασε σχεδόν τον αριθμό των περιστατικών στα οποία απομονώθηκε το αίτιο.

Όσον αφορά στη συχνότητα των εμπυημάτων συνολικά, αυτή αποτυπώνεται από την παρούσα μελέτη ότι είναι σταθερή την δετία 2008-2015, αλλά με την επικράτηση συγκεκριμένων στελεχών πνευμονιόκοκκου,

και την χαρακτηριστική παρουσία των στελεχών MRSA PVL+ του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου.

Σε πλήρη ταύτιση και με άλλες μελέτες [182, 183, 185] φαίνεται πως ο πνευμονιόκοκκος είναι το κύριο υπεύθυνο αίτιο και για τα περιστατικά εμπυήματος στα παιδιά, δηλαδή επιπλεγμένης πνευμονίας, αφού από τα 27 εμπυήματα με γνωστό αίτιο τα 19 ήταν πνευμονιοκοκκικής αιτιολογίας.

Δεύτερος αιτιολογικός παράγοντας των εμπυημάτων σε παιδιά στην Κεντρική Ελλάδα αναδείχθηκε ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και, συγκεκριμένα τα ανθεκτικά στη μεθικιλίνη (MRSA) στελέχη του. Η αύξηση, στον ελλαδικό χώρο, των στελεχών MRSA έχει αναδειχθεί τόσο από καταγραφές στην Αττική όσο και από την Παιδιατρική Κλινική του Π.Γ.Ν.Λάρισας για το διάστημα 2003-2009 [170].

Οι ορότυποι του πνευμονιόκοκκου που επικρατούν τα τελευταία χρόνια στην Κεντρική Ελλάδα, από την καταγραφή των περιστατικών πνευμονίας με συνοδό εμπύημα, είναι:

- ✚ Απουσιάζει ο ορότυπος 14 προφανώς λόγω της προστασίας από το PCV7.
- ✚ Απουσιάζει ο ορότυπος 1. Πολύ χαμηλά ποσοστά του ορότυπου 1, καταγράφηκαν και στην περιοχή της Utah (Η.Π.Α), 2009 [210] και στο Οντάριο του Καναδά, 2009-2011 [212].
- ✚ Απουσιάζει χαρακτηριστικά ο ορότυπος 19A ως αίτιο εμπυήματος μετά το 2011, και ο ορότυπος 7F μετά το 2009, που συμφωνεί με προηγούμενη ελληνική καταγραφή που ανέδειξε την ελάττωση του

ορότυπου 19A από τα στελέχη που αποικίζουν το ρινοφάρυγγα των βρεφών και των νηπίων στην μετά – PCV13 εποχή [213]. Προφανώς, χρεώνεται στα οφέλη της ευρείας χρήσης του PCV13 η ελάττωση των περιστατικών από ορότυπους που περιλαμβάνονται σε αυτό.

- 🚩 Επικρατεί ο ορότυπος 3 ως αίτιο πνευμονίας επιπλεγμένης με εμπύημα. Επιπλέον, υπήρξαν 4 παιδιά που νοσηλεύτηκαν με εμπύημα από ορότυπο 3 παρά τον προηγούμενο εμβολιασμό τους, είτε με πλήρες σχήμα 3+1 ή με μία αναμνηστική δόση στην ηλικία των 21 μηνών. Ανάλογη πρόσφατη δημοσίευση αφορά σε εμπύημα από ορότυπο 3 ενός νηπίου 3 ετών, το οποίο όμως είχε προηγουμένως εμβολιαστεί με σχήμα 2+1 του PCV13 [214]. Επιπλέον, σε άλλη μελέτη περιγράφονται 4 παιδιά με εμπύημα από ορότυπο 3 που είχαν όμως λάβει είτε 1 δόση PCV13 (n=3) μετά τον 2ο χρόνο ζωής ή 2 δόσεις PCV13 (n=1) από τις οποίες η 1η ήταν σε ηλικία 21 μηνών [215].

Πιθανολογείται πως για το γεγονός αυτό, της ελαττωμένης προστασίας από τα εμπυήματα, που θα έπρεπε να παρέχεται από το εμβόλιο, ευθύνεται η δράση του ίδιου του ορότυπου 3. Εξάλλου, η ανοσογονικότητα του εμβολίου διαφέρει ανάλογα με τον ορότυπο [216-219]. Από τις παραπάνω μελέτες κατέστη γνωστή η ελαττωμένη προστασία που παρέχεται από το PCV13 για τον ορότυπο 3, συγκριτικά με την προστασία που παρέχεται για τους άλλους ορότυπους του πνευμονιόκοκκου που περιέχονται σε αυτό

Η σημαντική αυτή αύξηση των εμπυημάτων από ορότυπο 3 δεν αναιρεί την προστασία που προσφέρει το 13-δύναμο εμβόλιο έναντι των περιστατικών πνευμονίας, συνολικά. Τα εμπυήματα, εξάλλου, αποτελούν μικρό ποσοστό

περιστατικών ως προς το σύνολο των πνευμονιών με άγνωστη, ως επί το πλείστον, την παθογένεια και την παθοφυσιολογία τους. Η παρούσα μελέτη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διεξαγωγή συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα του PCV13 στα περιστατικά πνευμονίας, συνολικά.

Η σαφής επικράτηση των περιστατικών εμπυήματος από ορότυπο 3, αλλά και το θέμα της «αποτυχίας» του εμβολίου στο να παράσχει προστασία από τα εμπυήματα, είναι δύο μείζονα ζητήματα και θα πρέπει να αποσαφηνιστούν με στενή επιτήρηση των περιστατικών πνευμονίας και προσεκτική μελέτη της επιδημιολογίας τους τα επόμενα χρόνια.

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν το συχνότερο αίτιο για το οποίο οι γονείς αναζητούν ιατρική συμβουλή. Πρόσφατα, το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώθηκε στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που είναι υπεύθυνες για μεγαλύτερο αριθμό επισκέψεων σε μονάδες υγείας καθώς και υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών. Από τους κλινικούς φαινότυπους των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν η οξεία βρογχολίτιδα και η πνευμονία. Η οξεία ιογενής βρογχολίτιδα είναι η κύρια αιτία νοσηλείας των μικρών βρεφών. Η εκτεταμένη έρευνα σχετικά με την επιδημιολογία και την αντιμετώπιση της οξείας βρογχολίτιδας οδήγησε σε κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική πρακτική. Οι μελέτες αυτές έδειξαν έναν περιορισμένο ρόλο και έλλειψη αποτελεσματικότητας στην αντιμετώπιση της οξείας βρογχολίτιδας από τη χρήση τόσο των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών, όσο και των κορτικοστεροειδών κάθε μορφής. Σε αυτή την 11ετή μελέτη της οξείας βρογχολίτιδας σε βρέφη που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο στην περιοχή της Κεντρικής Ελλάδας, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της χρήσης των β2-αγωνιστών, της αδρεναλίνης, των κορτικοστεροειδών και των αντιβιοτικών (χ^2 for trend $p < 0,001$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αύξηση, με το χρόνο, της χρήσης εισπνεόμενου υπέρτονου NS 3% και του ρινικού CPAP (χ^2 for trend $p < 0,001$). Η πνευμονία εξακολουθεί να αποτελεί νόσο με σημαντική επιβάρυνση ακόμη και σε παιδιά των αναπτυσσόμενων χωρών. Σχεδόν το 20%-60% των περιπτώσεων πνευμονίας της κοινότητας (CAP) πιστεύεται ότι είναι

πνευμονιοκοκκικής αιτιολογίας, αλλά μόνο ένα μικρό ποσοστό της πνευμονίας διαγιγνώσκεται ως πνευμονιοκοκκικής αιτιολογίας στην κλινική πρακτική. Τόσο η εφαρμογή του 7-δύναμου όσο και του 13-δύναμου πολυσακχαριδικού συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου έχει ελαττώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας σε αρκετές χώρες. Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις η πνευμονία, σε παιδιά επιπλέκεται από εμπύημα. Ελάχιστες μελέτες, και μόνο για τα πρώτα 2 έτη της ευρείας χρήσης των PCV13 αναδεικνύουν αλλαγές σε ορότυπους υπεύθυνους για εμπύημα στα παιδιά. Αυτή η 8ετής μελέτη των παιδιών με πνευμονία που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική περιλαμβάνει ουσιαστικά τα πρώτα πέντε έτη της ευρείας χρήσης του 13-δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στην Ελλάδα. Παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των εισαγωγών στο Νοσοκομείο με πνευμονία και συνοδό υπεζωκοτική συλλογή μέτριου ή μεγάλου μεγέθους (χ^2 for trend $p=0,009$). Καταγράφηκε ελάττωση των εμπυημάτων από ορότυπο 19A. Ο ορότυπος 3 ήταν ο μόνος PCV13 - ορότυπος που επέμενε σε παιδιά με εμπύημα (χ^2 for trend $p=0,031$) παρά τον εμβολιασμό με PCV13, είτε πλήρη με 3+1 πρόγραμμα ($n=3$) ή με μία αναμνηστική δόση στην ηλικία των 21 μηνών ($n=1$). Σε αντίθεση με την προστασία που παρέχεται από το PCV13 έναντι εμπυήματος από άλλους ορότυπους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο, παρόμοια ισχυρές ενδείξεις για τον ορότυπο 3 δεν φαίνεται να υπάρχουν. Η συνεχιζόμενη επιτήρηση της νόσου θα αποσαφηνίσει περαιτέρω τις επιπτώσεις της ευρείας χρήσης του PCV13 για την πνευμονία με υπεζωκοτική συλλογή ή εμπύημα και θα αναδείξει τυχόν φαινόμενο αναπλήρωσης από ορότυπους που δεν περιέχονται στο PCV13.

SUMMARY

Respiratory tract infections are one of the most common cause for which parents seek medical advice. Recently the interest of researchers has focused on lower respiratory tract infections (LRTI) as they are responsible for a greater number of visits to health care units and are characterized by a higher rate of complications. The most interesting clinical forms of LRTI are bronchiolitis and pneumonia. Acute viral bronchiolitis is a leading cause of illness and hospitalization in infants and can be severe in some cases. Research into the variation in treatment and outcomes of bronchiolitis across different settings has led to clinical practice guidelines. Evidence-based reviews have suggested a limited role due to lack of efficacy for routine use of bronchodilators and corticosteroids for the treatment of acute bronchiolitis. In this 11-year study of acute bronchiolitis in infants admitted in the Department of Pediatrics, in a tertiary Medical Center in Central Greece, a statistically significant reduction of the use of bronchodilators, adrenaline, corticosteroids and antibiotics was noticed (χ^2 for trend $p < 0,001$). Furthermore, an increase, during the period of the study, in the use of inhaled hypertonic NS 3% and nasal CPAP was observed (χ^2 for trend $p < 0,001$). Pneumonia still represents a major disease burden in children in industrialized countries. Almost 20%–60% of cases of community-acquired pneumonia (CAP) are thought to be pneumococcus-related, but only a small proportion of pneumonia is diagnosed as pneumococcal in clinical practice. The implementation of both the 7-valent polysaccharide pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) and 13-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PCV13) has markedly reduced

the incidence of pneumonia in several countries. Still, the empyema – complicated pneumonia, represents a major burden in the pediatric population. Few studies, mostly conducted within the first 2 years of widespread use of PCV13 have addressed the changes of the serotypes responsible for empyema in children. In this 8-year study, which essentially involves the first five years of widespread use of the 13-valent pneumococcal vaccine in Greece, a reduction of serotype 19A related cases of empyema was noticed. A significant reduction in the hospital admissions of CAP with moderate or large in size effusion was also observed (χ^2 for trend $p=0,009$). Serotype 3 was the only PCV13 serotype that has persisted in children with empyema (χ^2 for trend $p=0,031$) despite vaccination with PCV13 either fully with a 3+1 schedule ($n=3$) or with one booster dose at the age of 21 months ($n=1$). In contrast to the protection against parapneumonic empyema provided by PCV13 for the additional serotypes included in the vaccine, similar evidence for serotype 3 is lacking. Continued surveillance will further clarify the PCV13 impact on CAP with pleural effusion and shed light to the potential emergence of replacement non-PCV13 serotypes.

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: implications for intervention. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:469-474.
2. Shulman T.S. The history of pediatric infectious diseases. *Pediatr Res* 2004; 55:163-176.
3. Gardner PS. Virus infections and respiratory disease of childhood. *Arch Dis Child* 1968;43:629-645.
4. Klig JL & Chen L. Lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:121-126.
5. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377:1264-1275.
6. McIntosh K. Community acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429-437.
7. Priftis KN, Litt D, Manghani S, et al. Bacterial bronchitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae* in children: the impact of vaccination. *Chest* 2013;143:152-157.
8. Nair H, Simões EA, Rudan I, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2013;381;1380-1390.
9. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-2161.

10. Nagakumar P, Doull I. Current therapy for bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2012;97:827-830.
11. Da Dalt L, Bressan S, Martinolli F, et al. Treatment of bronchiolitis: state of the art. *Early Hum Dev* 2013;89:S31-S36.
12. Zorc JJ and Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010;125:342-349.
13. Ανθρακόπουλος Μ, Φούζας Σ, Εμποριάδου Μ, και συν. Εισηγητική Επιτροπή. Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας. Από: Ελληνικές Ομοφωνίες για τη Διάγνωση και Αντιμετώπιση Ασθματικού Παροξυσμού, Οξείας Βρογχιολίτιδας, Οξείας Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας και τη Χρήση των Συσκευών Χορήγησης Εισπνεόμενων Φαρμάκων. Αθήνα: Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία, 2011:65-128.
14. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA, et al. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics* 2006;118:2418-2423.
15. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-598.
16. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, et al. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. International RSV Study Group. *Eur J Pediatr* 1998;157:215-220.
17. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, et al. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005;115:878-884.

18. Willson DF, Horn SD, Hendley JO, et al. Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness. *Pediatrics* 2001;108:851-855.
19. Zorc JJ, Hall CB. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010 Feb;125:342-349.
20. Lakhanpaul M, Armon K, Eccleston P, et al. An evidence based guideline for the management of children presenting with acute breathing difficulty. Nottingham, United Kingdom: University of Nottingham; 2002. Available at: www.nottingham.ac.uk/paediatric-guideline/breathingguideline.pdf. Accessed December 7, 2009.
21. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344:1917-1928.
22. Schuh S. Update on management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:110-114.
23. Hall CB. Respiratory syncytial virus: a continuing culprit and conundrum. *J Pediatr* 1999;135:2-7.
24. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, et al. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics* 2003;111:e45-51.
25. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006;368:312-322.
26. Rathore AW, Randhawa SM, Quratul A, et al. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors among preschool children. *Ann King Edward Med Coll* 2005;11:4-6.

27. Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:210-214.
28. Sung R, Chan R, Tam J, et al. Epidemiology and etiology of acute bronchiolitis in Hong Kong infants. *Epidemiol Infect* 1992;108:147-154.
29. Fouchier R, Rimmelzwaan G, Kuiken T, et al. Newer respiratory virus infections: human metapneumovirus, avian influenza virus, and human coronaviruses. *Curr Opin Infect Dis* 2013;18:141-146.
30. Calvo C, Pozo F, García-García ML, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr* 2010;99:883-889.
31. Nascimento – Carvalho C & Ruuskanen O. Clinical significance of multiple respiratory virus detection. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:338-339.
32. McNamara PS, Flanagan BF, Hart CA, et al. Production of chemokines in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis *J Infect Dis* 2005;191:1225-1232.
33. Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Natl Med Assoc* 2005;97:1708-1713.
34. Wright M & Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:324-347.
35. Constantopoulos AG, Kafetzis DA, Syrogiannopoulos GA, et al. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a

- two-year prospective epidemiological study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:102-107.
36. Zar HJ, White DA, Morrow B, et al. Clinical alert: The bronchiolitis season is upon us – recommendations for the management and prevention of acute viral bronchiolitis. *S Afr Med J* 2015;105:525-526.
 37. Fjaerli Ho, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr* 2004;4:25.
 38. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-1793.
 39. Health Organization. Pneumonia. Fact sheet No. 331. 2009. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/index>.
 40. Berman S, Simoes EA, Lanata C. Respiratory rate and pneumonia in infancy. *Arch Dis Child* 1991;66:81-84.
 41. Nicolai A, Ferrara M, Schiavariello C, et al. Viral bronchiolitis in children: A common condition with few therapeutic options. *Early Hum Dev* 2013;89:S7-S11.
 42. Lin JA, Madikians A. From bronchiolitis guideline to practice: A critical care perspective. *World J Crit Care Med* 2015;4:152-158.
 43. Swingler G, Hussey G, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:997-1000.

44. McCulloh RJ, Smitherman SE, Koehn KL, et al. Assessing the impact of national guidelines on the management of children hospitalized for acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:688-694.
45. Quinonez RA, Schroeder AR. Safely doing less and the new AAP bronchiolitis guideline. *Pediatrics* 2015;135:793-795.
46. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. NHS Quality improvement Scotland. Available at www.sign.ac.uk.
47. Ralston SL, Liebertha AS, Meissner HD, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474-e1502.
48. National Institute for Health and Care Excellence: Bronchiolitis in children. N69. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015.
49. Caffrey Oswald E, Clarke JR. NICE clinical guideline: bronchiolitis in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2016;101:46-48.
50. Vandini S, Faldella G, Lanari M. Latest options for treatment of bronchiolitis in infants. *Expert Rev Respir Med* 2016;9:1-9.
51. Unger S & Cunningham S. Effect of oxygen supplementation on length of stay for infants hospitalized with acute viral bronchitis. *Pediatrics* 2008;121:470-475.
52. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD001266.

53. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1714.
54. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD003123.
55. Ralston S. Epinephrine for acute bronchiolitis, but not steroids alone, reduces hospital admissions. *Evid Based Med* 2012;17:12-13.
56. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD004878.
57. Blom D, Ermers M, Bont L, et al. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004881.
58. Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009;360:2079-2089.
59. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:36-40.
60. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, et al. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2010;157:630-634.
61. Ralston S, Hill V, Martinez M. Nebulized hypertonic saline without adjunctive bronchodilators for children with bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126:e520-525.

62. Morawetz D, Cheah E, Barton R, et al. Is nebulised hypertonic saline useful as an adjunctive treatment for acute bronchiolitis in infants and children less than 24 months of age? *J Paediatr Child Health* 2011;47:922-926.
63. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006458.
64. Anthrakopoulos M. Nebulised hypertonic saline for acute bronchiolitis: There and back again. *Acta Paediatr*, submitted 27-May-2016.
65. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD005189.
66. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2007;29:91-97.
67. Kneyber MC, van Woensel JB, Uijtendaal E, et al. Azithromycin does not improve disease course in hospitalized infants with respiratory syncytial respiratory virus (RSV) lower respiratory tract disease: a randomized equivalence trial. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:142-149.
68. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2012;161:1104-1108.

- 69.** Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000181
- 70.** Da Dalt L, Callegaro S, Carraro S, et al. Nasal lavage leukotrienes in infants with RSV bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:100-104.
- 71.** Amirav I, Luder AS, Kruger N, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2008;122:e1249-e1255.
- 72.** Zedan M, Gamil N, El-Assmy M, et al. Montelukast as an episodic modifier for acute viral bronchiolitis: a randomized trial. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:147-153.
- 73.** Bisgaard H, for the study group on montelukast and respiratory syncytial virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-383.
- 74.** Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:8548-8560.
- 75.** Proesmans M, Sauer K, Govaere E, et al. Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2009;98:1830-1834.

76. Kim CK, Choi J, Kim HB, et al. A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation. *J Pediatr* 2010;156:749-754.
77. Beasley JM, Jones SE: Continuous positive airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;281:1506-1508.
78. Greenough A: Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:26-28.
79. Donlan M, Fontela PS, Puligandla PS: Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: a systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:736-746.
80. Evans J, Marlais M, Abrahamson E: Clinical predictors of nasal continuous positive airway pressure requirement in acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:381-385.
81. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, et al: Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2008;93:45-47.
82. Milesi C, Matecki S, Jaber S, et al. 6 cmH₂O continuous positive airway pressure versus conventional oxygen therapy in severe viral bronchiolitis: A randomized trial. *Pediatr Pulmonol* 2012;48:45-51.
83. Øymar K & Bårdsen K. Continuous positive airway pressure for bronchiolitis in a general paediatric ward; a feasibility study. *BMC Pediatrics* 2014;14:122.
84. Manzoni P, Paes B, Resch B, et al. High risk for RSV bronchiolitis in late preterms and selected infants affected by rare

disorders: a dilemma of specific prevention. *Early Hum Dev* 2012;88:S34-41.

85. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998;102:531-537.
86. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532-540.
87. Harkensee C, Brodli M, Embleton ND, et al. Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *J Infect* 2006;52:2-8.
88. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012, pp. 609-618.
89. Prescott WA Jr, Hutchinson DJ. Respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations: is it something worth considering in cystic fibrosis and immunosuppression? *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011;16:77-86.
90. Paes B, Manzoni P. Special populations: do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis? *Early Hum Dev* 2011;87:S55-58.

91. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:324-347.
92. Florin TA, Byczkowski T, Ruddy RM. Variation in the management of infants hospitalized for bronchiolitis persists after the 2006 American Academy of Pediatrics bronchiolitis guidelines. *J Pediatr* 2014;165:786-792.
93. Ralston S, Garber M, Rice-Conboy E, et al. Multicenter collaborative to reduce unnecessary care in inpatient bronchiolitis. Quality collaborative for improving hospital compliance with the AAP bronchiolitis guideline (BQIP). *Pediatrics* 2016;137:e20150851.
94. Anevlavis S, Bouros D. Community acquired bacterial pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:361-374.
95. Figueiredo LT. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol* 2009;35:899-906.
96. Feigin RD. Textbook of pediatric infectious diseases (5th eddition). Philadelphia: W. B. Saunders, page 229.
97. Hippocrates: On regimen in acute diseases. wikisource link.
98. Klebs E. Beitrage zur kenntniss der pathogenen Schistomyceten.VII Die Monadinen. Signs for recognition of pathogen Schistomyceten. *Arch Exptl Pathol Phamakol* 1875;4:40-88.
99. Friedländer C. Über die Schizomyceten bei der acuten fibrösen pneumonie. *Virchow's Arch pathol Anat U Physiol* 1882;87:319-324.

100. Fraenkel A. Über die genuine Pneumonie, Verhandlungen des congress für innere medicin. Dritter Congress 1884;3:17-31.
101. Gram C. Über die isolierte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trocken-präparaten. Fortschr Med 1884;2:185-189.
102. William Osler, Thomas McCrae (1920). The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine (9th edition). D. Appleton page 78. «One of the most widespread and fatal of all acute diseases, pneumonia has become the "Captain of the Men of Death"» to use the phrase applied by John Bunyan to consumption.
103. Behera D. Textbook of pulmonary medicine (2nd edition). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Pub. 2010. pages 391-394.
104. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003;348:1737-1746.
105. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al Viral pneumonia. Lancet 2011;377:1264-1275.
106. Don M, Canciani M, Korppi M. Community acquired pneumonia in children: what's old? What's new? Acta Pædiatr 2010;99:1602-1608.
107. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Lancet. 2010;375:1969-1987

108. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57:i1-23.
109. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429-437.
110. World Health Organization. *Pocket Book of Hospital Care for Children*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005.
111. IMCI: Integrated management of childhood illness. World Health Organization, 2005.
112. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;53:e25-e76.
113. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-2161.
114. Van Hemelrijck MJ, Lindblade KA, Kubaje A, et al. Trends observed during a decade of paediatric sick visits to peripheral health facilities in rural western Kenya, 1997–2006. *Trop Med Int Health* 2009; 14:62-69.
115. Scott JAG, Wonodi C, Moisi JC, et al. The Definition of pneumonia, the assessment of severity, and clinical standardization in the pneumonia etiology research for child health study. *Clin Infect Dis* 2012;54:S109-116.

116. Craig JC, Williams GJ, Jones M. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15.781 febrile illnesses. *BMJ* 2010;340:c1594.
117. Lakhanpaul M, MacFaul R, Werneke U, et al. An evidence-based guideline for children presenting with acute breathing difficulty. *Emerg Med J* 2009;26:850-853.
118. Korppi M. Does solely clinical diagnostics lead to overdiagnoses and overtreatments of pneumonia in children?. *Pediatr Infect Dis* 2012;31:885-887.
119. Esposito S & Principi N. Unsolved problems in the approach to pediatric community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:286-291.
120. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ* 2005; 83:353-359.
121. Cardoso M, Nascimento-Carvalho C, Ferrero F, et al. Adding fever to WHO criteria for diagnosing pneumonia enhances the ability to identify pneumonia cases among wheezing children. *Arch Dis Child* 2011;96:58-61.
122. Harari M, Spooner V, Meisner S, et al. Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet* 1991;338:928-930.

- 123.** Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, et al. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000; 82:41-45
- 124.** Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536.
- 125.** Lynch T, Bialy L, Kellner JD, et al. A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: when gold is bronze. *PLoS One* 2010;5:e11989.
- 126.** Programme for the control of acute respiratory infections, WHO. Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. Geneva, 1991. http://whqlibdoc.who.int/hq/1991/WHO_ARI_91.20.pdf (accessed Oct 3, 2013).
- 127.** World Health Organization, UNICEF. Integrated management of childhood illness. Chart booklet. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104772/16/9789241506823_Chartbook_eng.pdf (accessed March 25, 2014).
- 128.** Campbell H, Byass P, Lamont AC, et al. Assessment of clinical criteria for identification of severe acute lower respiratory tract infections in children. *Lancet* 1989;1:297-299.
- 129.** Wafula EM, Tindyebwa DB, Onyango FE. The diagnostic value of various features for acute lower respiratory infection among under fives. *East Afr Med J* 1989;66:678-684.

- 130.** Lucero MG, Tupasi TE, Gomez ML, et al. Respiratory rate greater than 50 per minute as a clinical indicator of pneumonia in Filipino children with cough. *Rev Infect Dis* 1990;12:S1081-1083.
- 131.** Esposito S, Cohen R, Domingo JD, et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:e78-85.
- 132.** Lozano JM, Steinhoff M, Ruiz JG, et al. Clinical predictors of acute radiological pneumonia and hypoxaemia at high altitude. *Arch Dis Child* 1994;71:323-327.
- 133.** Wingerter SL, Bachur RG, Monuteaux M, et al. Application of the world health organization criteria to predict radiographic pneumonia in a US-based pediatric emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:561-564.
- 134.** Hazir T, Nisar YB, Qazi SA, et al. Chest radiography in children aged 2–59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan. *Br Med J* 2006;333:629-633.
- 135.** Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, et al. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:439-450.
- 136.** Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008;977:943-947.

137. Ayalon I, Glatstein MM, Zaidenberg-Israeli G, et al. The role of physical examination in establishing the diagnosis of pneumonia. *Pediatr Emerg Care* 2013;29:893-896.
138. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:427-435.
139. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-298.
140. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-707.
141. Don M, Fasoli L, Paldanius M, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia: serological results of a paediatric survey. *Scand J Infect Dis* 2005;37:806-812.
142. Michelow IC, Lozano J, Olsen K, et al. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* lower respiratory infection in hospitalized children by culture, polymerase chain reaction, serological testing, and urinary antigen detection *Clin Infect Dis* 2002;34:E1-11.
143. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004;9:109-114.
144. Korppi M. Mixed microbial aetiology of community-acquired pneumonia in children. *APMIS* 2002;110:515-522.

145. Principi N, Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. *Thorax* 2011;66:815-822.
146. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;375:835-845.
147. Esposito S, Principi N. Unsolved problems in the approach to pediatric community acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:286-291.
148. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2–5 years of age with community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35:1345-1352.
149. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997;10:1125-1129.
150. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002;57:438-441.
151. García-García ML, Calvo C, Pozo F, et al. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:808-813.
152. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:18-26.

- 153.** Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, 6th ed. New York, NY: Churchill Livingstone 2005;2392-2407.
- 154.** Gray BM: *Streptococcus pneumoniae* infections. In: Stevens DL, Kaplan EL, eds. Streptococcal infections: clinical aspects, microbiology, and molecular pathogenesis, ed. 2000;302-332.
- 155.** Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 1995;33:2759-2762.
- 156.** Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Beratis NG, et al. Resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* from carriers attending day-care centers in Southwestern Greece. Clin Infect Dis 1997;25:188-194.
- 157.** Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Katopodis GD, et al. Carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greek infants and toddlers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:288-293.
- 158.** Zissis NP, Syriopoulou V, Kafetzis D, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive infections and acute otitis media in children. Eur J Pediatr 2004;163:364-368.
- 159.** Paraskakis I, Kafetzis DA, Chrisakis A, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of 1033 pneumococci isolated from children in Greece during 2001–2004. Clin Microbiol Infect 2006; 12:490-493.
- 160.** Maraki S, Samonis G, Galanakis E. Serotypes and susceptibilities of paediatric clinical isolates of *Streptococcus*

- pneumoniae* in Crete, Greece, before and after the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29:1449-1451.
- 161.** Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:2903-2913.
- 162.** Prieto J, Calvo A, Gomez-Lus ML. Antimicrobial resistance: a class effect? J Antimicrob Chemother 2002;50:S2.
- 163.** Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. Am J Dis Child 1992;146:920-923.
- 164.** Butler JC, Breiman RF, Lipman HB, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. J Infect Dis 1995;171:885-889.
- 165.** Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2005;294:2043-2051.
- 166.** Howard LS, Sillis M, Pasteur MC, et al. Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the last 20 years. J Infect 2005;50:107-113.
- 167.** Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton–Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in

- primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 1999;29:1128-1132.
- 168.** Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton–Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Lancet. 2002;359:753-759.
- 169.** Chartrand SA, McCracken GH. Staphylococcal pneumonia in infants and children. Pediatr Infect Dis 1982;1:19-23.
- 170.** Katopodis GD, Grivea IN, Tsantsaridou AJ, et al. Fusidic acid and clindamycin resistance in community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children of Central Greece. BMC Infect Dis 2010;10:351.
- 171.** Kaplan SL. Recent lessons for the management of bone and joint infections. J Infect 2014;68:S51-S56
- 172.** Dagan R, Shriker O, Hazan I, et al. Prospective study to determine clinical relevance of detection of pneumococcal DNA in sera of children by PCR. J Clin Microbiol 1998;36:669-673.
- 173.** Toikka P, Nikkari S, Ruuskanen O, et al. Pneumolysin PCR-based diagnosis of invasive pneumococcal infection in children. J Clin Microbiol 1999;37:633-637.
- 174.** Neuman MI, Harper MB. Evaluation of a rapid urine antigen assay for the detection of invasive pneumococcal disease in children. Pediatrics 2003;112:1279-1282.
- 175.** Esposito S, Bosis S, Colombo R, et al. Evaluation of rapid assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen among

- infants and young children with possible invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:365-367.
- 176.** Dowell SF, Garman RL, Liu G, et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:824-825.
- 177.** Dominguez J, Blanco S, Rodrigo C, et al. Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. *J Clin Microb* 2003;41:2161-2163.
- 178.** Chibuk T, Cohen E, Robinson J, et al. Paediatric complicated pneumonia: diagnosis and management of empyema. *Paediatr Child Health* 2011;16:425-429.
- 179.** Thomas B, Pugalenti A, Chilvers M. Pleuropulmonary complications of PVL-positive *Staphylococcus aureus* infection in children. *Acta Paediatr* 2009;98:1372-1375.
- 180.** Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, et al. Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1146-1149.
- 181.** Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:75-80.
- 182.** Strachan RE, Cornelius A, Gilbert GL, et al. Bacterial causes of empyema in children, Australia, 2007–2009. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1839-1845.
- 183.** Sahn SA. Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema. *Clin Infect Dis* 2007;45:1480-1486.

- 184.** Resti M, Moriondo M, Cortimiglia M, et al. Community-acquired bacteremic pneumococcal pneumonia in children: diagnosis and serotyping by real-time polymerase chain reaction using blood samples. *Clin Infect Dis* 2010;51:1042-1049.
- 185.** Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:75-80.
- 186.** Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004;113:1735e40.
- 187.** Goldbart AD, Leibovitz E, Porat N, et al. Complicated community acquired pneumonia in children prior to the introduction of the pneumococcal conjugated vaccine. *Scand J Infect Dis.* 2009;41:182-187.
- 188.** Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia J, Esteva C, et al. Pediatric parapneumonic pleural effusion: epidemiology, clinical characteristics, and microbiological diagnosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1192-1200.
- 189.** Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, et al. *Staphylococcus aureus* pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:545-550.
- 190.** Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:583-590.

191. Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, et al. Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1146-1149.
192. Griffin M, Zhu Y, Moore M, et al. U.S. Hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *Engl J Med* 2013;369:155-163.
193. Byington CL, Hulten K, Ampofo K. Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah, *J Clin Microbiol* 2010;48:520-525.
194. Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, et al. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. *Vaccine* 2015;26:4623-4629.
195. Angoulvant C, Levy E, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014;58:918-924.
196. Hanson S, Havens P, Simpson P, et al. Intrapleural alteplase decreases parapneumonic effusion volume in children more than saline irrigation. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:1328-1335.
197. Hanson S, Havens P, Simpson P, et al. Experience with an evidence-based protocol using fibrinolysis as first line treatment for empyema in children. *J Pediatr Surg* 2013;48:1312-1315.
198. Balci AE, Eren S, Ulkü R, et al. Management of multiloculated empyema thoracis in children: thoracotomy versus fibrinolytic treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:595-598.

- 199.** Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, et al. Comparison of urokinase and videoassisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:221-227.
- 200.** Marhuenda C, Barcelo C, Fuentes I, et al. Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial. *Pediatrics* 2014;134:e1301-e1307.
- 201.** Wells RG & Havens PL. Intrapleural fibrinolysis for parapneumonic effusion and empyema in children. *Radiology* 2003;228:371-378.
- 202.** Barnes NP, Hull J, Thomson AH. Medical management of parapneumonic pleural disease. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:127-134.
- 203.** Green CA, Yeates D, Goldacre A, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child* 2016;101:140-146.
- 204.** Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown D, et al. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics* 2013;132:28-36.
- 205.** Parikh K, Hall M, Teach SJ. Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. *Pediatrics* 2014;133:e1-7.
- 206.** Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20:1524-1530.

- 207.** Jardine A, Menzies RI, McIntyre PB. Reduction in hospitalizations for pneumonia associated with the introduction of a pneumococcal conjugate vaccination schedule without a booster dose in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:607-612.
- 208.** Griffin MR, Zhu Y, Moore MR. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013;369:155-163.
- 209.** Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, et al. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med* 2014;2:387-394.
- 210.** Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al. Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:289-294.
- 211.** Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, et al. Realtime PCR is more sensitive than multiplex PCR for diagnosis and serotyping in children with culture negative pneumococcal invasive disease. *PLoS One* 2010 Feb 19;5:e9282.
- 212.** Slinger R, Hyde L, Moldovan I, et al. Direct *Streptococcus pneumoniae* real-time PCR serotyping from pediatric parapneumonic effusions. *BMC Pediatr* 2014;14:189.
- 213.** Grivea IN, Priftis KN, Giotas A, et al. Dynamics of pneumococcal carriage among day-care center attendees during the transition from the 7-valent to the higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in Greece. *Vaccine* 2014;32:6513-6520.

- 214.** Madhi F, Godot C, Bidet P, et al. Serotype 3 pneumococcal pleural empyema in an immunocompetent child after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:545-546.
- 215.** Antachopoulos C, Tsolia MN, Tzanakaki G, et al. Parapneumonic pleural effusions caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 in children immunized with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:81-83.
- 216.** Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* 2010;126:e493-505.
- 217.** Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:e80-90.
- 218.** Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;28:4192-4203.
- 219.** Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:72-77.