

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Επιδημιολογία της οξείας βρογχιολίτιδας σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε τεταρτοβάθμιο παιδιατρικό νοσοκομείο

ΣΚΟΠΟΣ Η μελέτη της επιδημιολογίας της οξείας βρογχιολίτιδας (OB) σε νοσηλευόμενους ασθενείς, η ανίχνευση διαφορών στην εκδήλωση της νόσου ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο και η καταγραφή των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση σοβαρής νόσου. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη με αναδρομικό χαρακτήρα, η οποία διεξήχθη με ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων ασθενών που νοσηλεύτηκαν με τη διάγνωση της OB από το 2012–2020 στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού». Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη αφορούσε σε ασθενείς με OB λόγω του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (respiratory syncytial virus, RSV) και η δεύτερη σε ασθενείς με OB από άλλους ιούς εκτός του RSV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Ανασκοπήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι 519 ασθενών από τους οποίους αποκλείστηκαν για διάφορους λόγους 28 ασθενείς. Ο τελικός αριθμός του πληθυσμού της μελέτης ήταν 491 ασθενείς. Οι ασθενείς με OB λόγω RSV εμφάνισαν συχνότερα πιθανή σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη και έλαβαν αντιβιοτική αγωγή, χαμηλότερη μέση τιμή λευκών αιμοσφαιρίων, εμφάνιζαν λιγότερο συχνά κάποιο υποκείμενο χρόνιο νόσημα, εμφάνισαν πιο συχνά πυρετό, έλαβαν συχνότερα εισπνεόμενη αδρεναλίνη, εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα και περισσότερες ημέρες εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο, έλαβαν πιο συχνά ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, είχαν μικρότερο σωματικό βάρος και μικρότερη ηλικία στην εισαγωγή, χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου, είχαν μεγαλύτερη συνολική διάρκεια νοσηλείας, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) (όσοι χρειάστηκαν μεταφορά) και, τέλος, έλαβαν περισσότερες ημέρες οξυγόνο. Πραγματοποιήθηκε πολυπαραμετρική ανάλυση των δεδομένων για την εκδήλωση σοβαρής νόσου, που αξιολογήθηκε μέσω της μεταφοράς των ασθενών σε ΜΕΘ, την ανάγκη χορήγησης οξυγόνου και τη διάρκεια νοσηλείας ≥ 7 ημέρες. Δεν ανιχνεύτηκε μεταβλητή που να επηρεάζει αρνητικά τις τρεις παραμέτρους ταυτόχρονα. ΣΥΖΗΤΗΣΗ Οι ασθενείς με OB λόγω RSV εμφάνισαν σοβαρότερη νόσο σε σχέση με τους υπόλοιπους. Απαιτείται συμμόρφωση όσον αφορά στη διάγνωση και στη θεραπεία της νόσου με βάση τις διεθνείς και τις ελληνικές οδηγίες, με στόχο τη μικρότερη δυνατή παρέμβαση και το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η οξεία βρογχιολίτιδα (OB) αναφέρεται στη φλεγμονή των μικρών αεραγωγών και στην απόφραξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που προκαλείται σχεδόν αποκλειστικά από ιούς σε βρέφη ηλικίας < 1 έτους. Παγκοσμίως το 2005, η λοίμωξη από RSV υπολογίστηκε ότι ήταν υπεύθυνη για 66.000–199.000 θανάτους σε παιδιά < 5 ετών, με το μεγαλύτερο ποσοστό να παρατηρείται στις υπανάπτυκτες χώρες.¹

Έως και σήμερα δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ο μηχανισμός με τον οποίο ο ιός περιορίζει την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή. Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το ποσοστό των Th₁ και Th₂ κυττάρων που θα ανταποκριθούν στο αντιγονικό ερέθισμα του ιού αλλά και η σύσταση των εκλυόμενων χημειοκινών και κυτταροκινών καθορίζουν το εύρος και τη σοβαρότητα της νόσου.²

Η διάγνωση της OB είναι κλινική. Το χαρακτηριστικότερο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2022, 39(5):637–646
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2022, 39(5):637–646

Ε. Χρήστου,¹
Ι. Αναγνωστάκι,²
Α. Πουλιάκης,³
Κ. Δούρος,⁴
Δ. Δελής,¹
Κ. Πρίφτης⁴

¹Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Π. και Α. Κυριακού», Αθήνα

²Β΄ Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων «Π. και Α. Κυριακού», Αθήνα

³Β΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

⁴Μονάδα Αλλεργιολογίας και Πνευμονολογίας, Γ΄ Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

The epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in a tertiary medical center

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αναπνευστικό σύστημα
Οξεία βρογχιολίτιδα
RSV λοίμωξη

Υποβλήθηκε 6.6.2021
Εγκρίθηκε 30.8.2021

κλινικό εύρημα της νόσου είναι η διακύμανση του κατά λεπτό αερισμού στην κλινική εξέταση, καθώς η βλέννα και οι εκκρίσεις που συγκεντρώνονται στους μικρούς αεραγωγούς αποβάλλονται με τον βήχα ή κατά τη μετάπτωση του βρέφους από τον ύπνο σε κατάσταση εγρήγορσης. Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων είναι περίπου δύο εβδομάδες, με ένα 10–20% των βρεφών να παρουσιάζουν συμπτώματα τουλάχιστον για 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της νόσου.^{3,4} Πολλαπλές κλινικές βαθμολογίες και πρωτόκολλα έχουν προταθεί για την αξιολόγηση της σοβαρότητας και της βελτίωσης της κλινικής πορείας των ασθενών.^{5,6}

Οι τρέχουσες οδηγίες για την αντιμετώπιση της OB στοχεύουν σε παράγοντες που αντιμετωπίζουν τις παθοφυσιολογικές επιδράσεις της λοίμωξης στο κατώτερο αναπνευστικό. Ειδικοί αντι-ιικοί παράγοντες όπως η ριμπαβαρίνη, που αποτελεί ειδική θεραπεία έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (respiratory syncytial virus, RSV), δεν συστήνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες εξ αιτίας της δυσκολίας χορήγησης, του υψηλού κόστους και των πιθανών κινδύνων ως προς την υγεία του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Πολλαπλές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αξιολογήσει τον ρόλο των βρογχοδιασταλτικών στη θεραπεία της OB, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει τεκμηριωθεί όφελος.^{7–12}

Σε πρόσφατες μελέτες που σχεδιάστηκαν με στόχο τη σύγκριση της νοσηρότητας μεταξύ βρεφών με RSV OB έναντι εκείνων με μη RSV OB φάνηκε ότι τα βρέφη με RSV λοίμωξη είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, ανέπτυξαν σοβαρότερη νοσηρότητα, είχαν αυξημένα ποσοστά εισαγωγής σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) παιδών και αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο.^{13,14} Επί πλέον, τα βρέφη είχαν συχνότερα ακτινολογικά ευρήματα πύκνωσης και ατελεκτασίας και συνυπήρχε συχνότερα οξεία πυώδης μέση ωτίτιδα.

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας της νόσου σε νοσοκομειακούς ασθενείς, η εύρεση πιθανών διαφορών ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο, καθώς και ο εντοπισμός παραγόντων κινδύνου που προδιαθέτουν για την εκδήλωση σοβαρής νόσου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη με αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων ασθενών που νοσηλεύτηκαν με τη διάγνωση της OB, της OB από RSV ιό, OB που οφείλεται σε άλλους καθορισμένους ιούς, OB μη καθορισμένη, στην Α΄ Παιδιατρική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού». Τα δεδομένα αφορούν στη χρονική περίοδο 2012–2020.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς έως 1 έτους που διαγνώστηκαν με OB βάσει των κλινικών ευρημάτων, του απεικονιστικού και του εργαστηριακού ελέγχου. Εξαιρέθηκαν όσοι ασθενείς προσήλθαν σε ηλικία >1 έτους, όσοι παρουσίαζαν πολλαπλά επεισόδια OB, όσων οι ιατρικοί φάκελοι παρουσίαζαν ελλείψεις, όσοι εμφάνισαν OB κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο αλλά η αρχική αιτία εισαγωγής ήταν διαφορετική.

Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε αρχείο Microsoft Excel, ώστε σε κάθε στήλη να αντιστοιχεί μία μετρούμενη παράμετρος και κάθε γραμμή να αντιστοιχεί στα δεδομένα ενός περιστατικού. Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με το στατιστικό λογισμικό πρόγραμμα SAS 9.4 for Windows, καθώς και με τη βοήθεια του προγράμματος Excel 2007 for Windows. Για την περιγραφική στατιστική σε όσες μεταβλητές εκφράζονται με αριθμητική τιμή παρουσιάζονται πλήρη στοιχεία για τα μέτρα (μέση τιμή και διάμεσος) και διασποράς (τυπική απόκλιση, μέγιστο, ελάχιστο), ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται η συχνότητα του κάθε τύπου παρατήρησης καθώς και το αντίστοιχο ποσοστό που σχετίζεται με τον συνολικό πληθυσμό. Για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με στοιχεία που εκφράζονται με αριθμητική τιμή η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο Mann-Whitney U test ή Kruskal-Wallis και σε περίπτωση που ισχύει η κανονικότητα (με βάση τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov) με τις δοκιμασίες t-test ή ANOVA. Για τα δεδομένα που εκφράζονται με κατηγορικό τρόπο εφαρμόστηκε η δοκιμασία χ^2 ή Fisher exact ανάλογα με την αναμενόμενη συχνότητα των παρατηρήσεων. Τέλος, πραγματοποιήθηκε πολυπαραμετρική ανάλυση (μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης) και, συγκεκριμένα, η μεθοδολογία απαλοιφής των μεταβλητών με το στατιστικό επίπεδο σημαντικότητας από αυτό το μοντέλο να είναι 0,05. Επί πλέον, το επίπεδο σημαντικότητας σε όλη τη μελέτη τέθηκε <0,05, ενώ όλες οι δοκιμασίες ήταν αμφίπλευρες.

Η παρούσα μελέτη κατατέθηκε προς έγκριση και έλαβε συγκατάθεση για την εκπόνησή της από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού» (αριθμός πρωτοκόλλου 11020/12.6.2020) και του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν» (αριθμός πρωτοκόλλου ΓΠΑΙΔ, ΕΒΔ 544/1.10.2020).

Αρχικά, ο πληθυσμός που πληρούσε τα παραπάνω κριτήρια ήταν 519 ασθενείς. Από αυτόν εξαιρέθηκαν συνολικά 28 ασθενείς και, συγκεκριμένα, 13 ασθενείς λόγω της ηλικίας τους, 7 εξ αιτίας ανεπαρκών στοιχείων από τους ιατρικούς φακέλους, 7 λόγω πολλαπλού επεισοδίου και 1 ασθενής εξ αιτίας σημαντικής λοιπής νοσηρότητας που παρουσίαζε.

Συλλέχθηκαν ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα από όλους τους ασθενείς και έγινε ανίχνευση του αντιγόνου του RSV και του ιού της γρίπης σε όλα τα δείγματα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 491 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν τελικά, οι 295 ταξινομήθηκαν στην ομάδα με OB λόγω RSV και οι 196 στην ομάδα με OB που οφειλόταν σε άλλους ιούς.

Η ομάδα 1 αποτελείτο από τα βρέφη που νοσηλεύτηκαν με OB λόγω RSV και η ομάδα 2 από τα βρέφη τα οποία νοσηλεύτηκαν λόγω OB από διαφορετικούς του RSV ιούς.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς την ηλικία εισαγωγής, την ηλικία κύησης, το βάρος εισαγωγής και το βάρος γέννησης. Το 63,6% των ασθενών ήταν άρρενες και το 36,4% θήλεα. Δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το φύλο μεταξύ των δύο ομάδων.

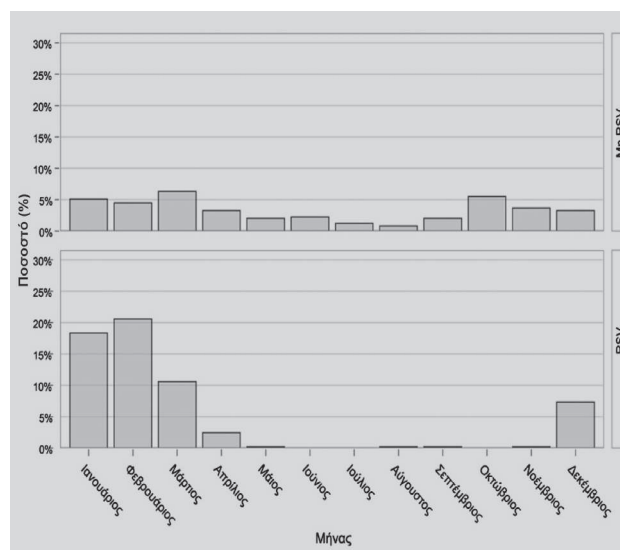
Η κατανομή των περιστατικών ανάλογα με την ομάδα ανά μήνα του έτους παρουσιάζεται στην εικόνα 1. Η ομάδα με τους ασθενείς με RSV εμφάνισε αιχμή νοσηλειών τους μήνες Δεκέμβριο–Μάρτιο, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους που παρουσίασαν σχεδόν ίση κατανομή στους δώδεκα μήνες του έτους.

Η συχνότερη μικροβιακή λοίμωξη στον πληθυσμό ήταν η οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ) (14,6%), με την πνευμονία να ακολουθεί (11,8%). Η πιθανή σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη εμφανίστηκε σημαντικά συχνότερα στην ομάδα 1 (p=0,0151), με τα βρέφη της κατηγορίας να έχουν σχεδόν τριπλάσια πιθανότητα εμφάνισης (σχετικός λόγος [odds ratio, OR]=2,7). Το εύρημα αποτύπωσε και τη συχνότερη χρήση αντιβιοτικών στους εν λόγω ασθενείς.

Όσον αφορά στον διαγνωστικό έλεγχο, οι ασθενείς της ομάδας 1 υποβλήθηκαν συχνότερα σε καλλιέργεια αίματος σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας 2 (p=0,033). Στο σύνολο του πληθυσμού, το 96,7% είχε γενική αίματος και αδρό βιοχημικό έλεγχο, το 68% ακτινογραφία θώρακα και το 51% καλλιέργεια αίματος.

Το 34,4% του συνόλου παρουσίαζε κάποιο χρόνιο πρόβλημα υγείας, με συχνότερο την προωρότητα (33,1%). Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι η ομάδα 2 εμφάνιζε πιο συχνά κάποιο χρόνιο νόσημα σε σχέση με την ομάδα 1 (p=0,035).

Το 10,5% του συνόλου παρουσίαζε κάποια συγγενή καρδιοπάθεια ανεξάρτητα από το αν επηρέαζε αιμοδυνα-



Εικόνα 1. Κατανομή των περιστατικών ανά μήνα και ομάδα.

μικά τους ασθενείς. Το συχνότερο εύρημα ήταν το ανοικτό ωοειδές τρήμα (60%). Δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Μόνο το 3,2% των ασθενών εμφάνιζε άπνοιες, που συσυστά μια σοβαρή επιπλοκή της νόσου. Δεν καταγράφηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Όσον αφορά στη θεραπεία, η ομάδα 1 έλαβε συχνότερα εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα (p=0,002) και εισπνεόμενη αδρεναλίνη (p=0,0019), σε αντίθεση με την ομάδα 2 που έλαβε πιο συχνά εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο (p=0,002) και εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (p=0,005). Επίσης, όσοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά ή συστηματικό κορτικοστεροειδές είχαν αυξημένη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με εκείνους που δεν έλαβαν. Εξαίρεση αποτέλεσε η διάρκεια νοσηλείας όσων έλαβαν εισπνεόμενο β-αγωνιστή, που ήταν περίπου ίδια με όσους δεν έλαβαν.

Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη για τους

Πίνακας 1. Σύγκριση δημογραφικών χαρακτηριστικών ανά ομάδες.

Μεταβλητή	RSV (n=295)			Μη RSV (n=196)			p
	n*	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	n*	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	
Ηλικία (μήνες)	295	3,20	2,64	196	4,29	2,93	<0,0001
Βάρος γέννησης (kg)	261	3,05	0,60	173	2,90	0,76	0,0845
Ηλικία κύησης (μήνες)	262	37,88	2,29	17	37,23	3,34	0,2731
Βάρος εισαγωγής (kg)	292	5,53	1,78	191	6,13	1,95	0,0005

* Πλήθος περιστατικών που αναλύθηκαν

RSV: Respiratory syncytial virus (αναπνευστικός συγκυτιακός ιός)

ασθενείς της ομάδας 1 ($p < 0,001$), καθώς και η μέση διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ για την ίδια κατηγορία ($p = 0,015$). Συνολικά, σε ΜΕΘ μεταφέρθηκε το 4,5% του συνόλου των ασθενών, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Αναλύθηκαν τα ακτινογραφικά ευρήματα στις δύο ομάδες. Συνολικά στον πληθυσμό το συχνότερο εύρημα ήταν τα διάμεσα στοιχεία (38,1%) και ακολούθησε ο υπεραιρισμός των πνευμόνων (32,6%). Δεν καταγράφηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Η χαμηλότερη τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων στην ομάδα 1 σε σχέση με την ομάδα 2 ήταν στατιστικά σημαντική.

Στις δύο ομάδες αναλύθηκε σειρά παραμέτρων που χαρακτηρίζουν την εκδήλωση σοβαρότερης νόσου. Οι ασθενείς της ομάδας 1 είχαν μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης οξυγόνου ($p < 0,001$), έλαβαν περισσότεροι ($p = 0,002$) και για μεγαλύτερη διάρκεια ενδοφλέβια ενυδάτωση ($p = 0,003$), εμφάνισαν συχνότερα πυρετό ($p = 0,0008$), καθώς και χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου κατά την εισαγωγή ($p = 0,034$).

Η εκδήλωση σοβαρής νόσου εκτιμήθηκε με βάση τη μεταφορά των ασθενών σε ΜΕΘ, την αυξημένη διάρκεια νοσηλείας (7 ή περισσότερες ημέρες) και την ανάγκη των ασθενών για οξυγόνο. Έγινε πολυπαραμετρική ανάλυση για τις παραπάνω παραμέτρους και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Δεν βρέθηκε κάποιος παράγοντας που να επηρεάζει στατιστικώς σημαντικά όλες τις παραμέτρους ταυτόχρονα για την εκδήλωση σοβαρής νόσου. Το χαμηλότερο βάρος εισαγωγής ήταν στατιστικά σημαντικός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την εισαγωγή στη ΜΕΘ και για παρατεταμένη νοσηλεία, αντανακλώντας την αυξημένη ευπάθεια των μικρότερων βρεφών της ομάδας ασθενών με RSV OB. Επίσης, η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών στους ασθενείς με RSV OB ήταν στατιστικώς σημαντικά συχνότερη σε όσους εισήχθησαν στη ΜΕΘ και είχαν νοσηλεία ≥ 7 ημέρες, εύρημα που υποδεικνύει ότι παρά τη χρήση τους στη βαριά μορφή της νόσου δεν είχαν αποτελεσματικότητα.

Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Η ομάδα βρεφών με OB λόγω RSV σε σχέση με τη μη RSV ομάδα είχε χαμηλότερη μέση ηλικία κατά την εισαγωγή (2 μηνών έναντι 3 μηνών ζωής), μικρότερο μέσο βάρος εισαγωγής (5,3 kg έναντι 6 kg), αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής συχνότερα λόγω κλινικής εικόνας και εργαστηριακού ελέγχου που πιθανολογούσε σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη (10,2% έναντι 4,08%), είχε λιγότερο συχνά κάποιο χρόνιο νόσημα (19,79% έναντι 28,57%), έγιναν σε περισσότερα βρέφη καλλιέργειες αίματος (55,1% έναντι 44,9%) και οσφουοντιαία παρακέντηση (ONΠ) (10,54% ένα-

ντι 2,04%), είχαν οριακά χαμηλότερη μέση τιμή κορεσμού οξυγόνου στην εισαγωγή (96,5% έναντι 97%), εμφάνισαν συχνότερα πυρετό $> 38^\circ\text{C}$ (48,3% έναντι 32,6%) και έλαβαν πιο συχνά θεραπεία με εισπνεόμενη επινεφρίνη (43,2% έναντι 32,65%) και υπέρτονο χλωριονατριούχο διάλυμα (15,65% έναντι 6,67%), σε αντίθεση με τη μη RSV ομάδα που έλαβε συχνότερα εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο (16,84% έναντι 7,82%) και εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (16,67% έναντι 27,04%). Τέλος, η ομάδα με OB λόγω RSV έλαβε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα κατά τη νοσηλεία της ενδοφλέβια ενυδάτωση λόγω αδυναμίας σίτισης από το στόμα (2 ημέρες έναντι 1 ημέρας), έλαβε περισσότερες ημέρες υποστηρικτική αγωγή με οξυγόνο (4 ημέρες έναντι 3 ημέρες), παρουσίασε μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (5 ημέρες έναντι 4 ημέρες) και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ (4 ημέρες έναντι 2,5 ημέρες).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνονται τα συμπεράσματα προηγούμενων μελετών ότι το συχνότερο παθογόνο της νόσου είναι ο RSV σε σχέση με άλλους ιούς, όπως ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός, ο ιός της γρίπης, ο ρινοϊός, ο ιός Boca, ο ιός της παραγρίπης κ.ά.^{15,16} Συγκεκριμένα, στη μελέτη μας ο RSV ευθυνόταν για τις 295/491 περιπτώσεις (60%).

Είναι βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο ότι σε περιοχές με εύκρατο κλίμα η RSV OB παρατηρείται κυρίως τους χειμερινούς μήνες, με τις περισσότερες περιπτώσεις να καταγράφονται από τον Δεκέμβριο έως τον Μάρτιο. Αντίθετα, οι περιπτώσεις OB που δεν οφείλονται σε RSV έχουν δωδεκάμηνη κατανομή.¹⁷⁻¹⁹ Στο νοσοκομείο μας, το 94,5% των περιστατικών με OB λόγω RSV νοσηλεύτηκαν από τον Δεκέμβριο έως τον Μάρτιο, σε αντίθεση με το 48% των ασθενών με OB λόγω μη RSV. Στη δεύτερη ομάδα, ο μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών παρατηρήθηκε τον μήνα Οκτώβριο.

Η συχνότητα σοβαρών μικροβιακών λοιμώξεων σε ασθενείς με OB συνολικά είναι παρόμοια με αυτή που έχουν καταγράψει και άλλες σχετικές μελέτες κατά το παρελθόν.²⁰⁻²³ Συγκεκριμένα, για την ουρολοιμώξη ήταν 2,4%, για τη μηνιγγίτιδα 0,6%, για τη μικροβιαμία 1% και για την πιθανή σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη όπου οι ασθενείς έλαβαν αντιβιοτική αγωγή ήταν 7,7%. Αντίθετα, για την ΟΜΩ, συνολικά, ήταν 14,6% και για την πνευμονία 12%. Φάνηκε ότι για μικροβιακές λοιμώξεις που τεκμηριώνονται ευκολότερα, όπως η ουρολοιμώξη, η μηνιγγίτιδα και η μικροβιαμία, η συχνότητά τους είναι μικρότερη σε σχέση με την ΟΜΩ και την πνευμονία, η διάγνωση των οποίων

Πίνακας 2. Πολυπαραμετρική ανάλυση για την εκδήλωση σοβαρής νόσου.

Χαρακτηριστικό	Ανάγκη σε οξυγόνο			ΜΕΘ			Νοσηλεία ≥ 7 ημέρες					
	RSV		Mn RSV	RSV		Mn RSV	RSV		Mn RSV			
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p		
Ηλικία (μήνες)	0,74 (0,6–0,88)	0,0007	0,73 (0,6–0,9)	0,0038	1 (0,4–2,78)	0,9973	0,79 (0–1,000)	0,9682	0,77 (0,5–1,19)	0,2467	0,77 (0,6–0,99)	0,0412
Βάρος εισαγωγής (kg)	1,17 (0,7–2,06)	0,5769	1,15 (0,7–1,87)	0,5735	0,5 (0,3–0,83)	0,0081	0,68 (0–1,000)	0,9768	0,63 (0,5–0,89)	0,0056	0,73 (0,4–1,2)	0,2191
Πνευμονία	0,41 (0,1–2,25)	0,3073	1,06 (0,2–6,41)	0,9528	4,63 (0,2–90,91)	0,3126	333,33 (0–10,000)	0,8474	4 (0,56–14,49)	0,3410	4,74 (1,1–21,28)	0,0425
Εισπνεόμενος β-αγωνιστής	5,38 (1,8–16,39)	0,0031	2,26 (0,6–8,55)	0,2285	1,86 (0,2–22,73)	0,6262	0,27 (0–10,000)	0,9541	1,77 (0,6–5,56)	0,3286	3,73 (0,9–15,15)	0,0667
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	1,11 (0,1–12,5)	0,9299	4,61 (0,5–40)	0,1625	12,66 (0,2–500)	0,2101	1,04 (0–10,000)	0,9991	9,09 (1,5–55,56)	0,0115	5,78 (1,6–21,28)	0,0087
Συστηματικό κορτικοστεροειδές	0,81 (0,1–4,63)	0,8156	0,41 (0,1–2,17)	0,2933	30,3 (5,4–166,67)	0,0001	71,43 (0–10,000)	0,8484	20,41 (5,9–71,43)	<0,0001	1,3 (0,3–5,32)	0,7188
Εισπνεόμενη επινεφρίνη	19,61 (2,4–166,67)	0,0051	1,79 (0,5–7,09)	0,4047	6,13 (0,3–142,86)	0,2477	0,09 (0–10,000)	0,9344	12,2 (4,2–34,48)	<0,0001	2,53 (1,0–6,33)	0,0471
Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών	4,48 (1,7–12,05)	0,0030	3,94 (1,4–10,75)	0,0075	10,000 (0–10,000)	0,9603	0,11 (0–10,000)	0,9384	0,95 (0,2–4,1)	0,9400	0,98 (0,3–3,61)	0,9748
Πυρετός (>38 °C)	0,81 (0,3–2,42)	0,7079	0,5 (0,2–1,61)	0,2426	10,75 (0,9–125,0)	0,0613	0 (0–10,000)	0,7659	9,52 (3,5–26,32)	<0,0001	2,07 (0,6–7,14)	0,2471
CRP (mg/dL)	1,03 (1,0–1,06)	0,1313	1,05 (1,0–1,13)	0,1836	1,05 (1,0–1,08)	0,0015	0,79 (0,2–3,33)	0,7505	0,99 (1,0–1,02)	0,4163	0,97 (0,9–1,01)	0,1202
WBC (/mm ³)	1 (1,0–1,0)	0,2193	1 (1,0–1,0)	0,6274	1,01 (1,0–1,5)	0,0172	1 (1,0–1,0)	0,6567	0,85 (1,0–1,04)	0,0789	1 (1,0–1,0)	0,0845
Συγγενής καρδιοπάθεια	1,51 (0,1–17,54)	0,7425	0,22 (0–1,31)	0,0965	1,6 (0,1–26,32)	0,7435	1,04 (0–10,000)	0,9992	16,13 (4,0–66,67)	<0,0001	4,61 (1,5–14,08)	0,0076
ΒΠΔ	10,000 (0–10,000)	0,9823	1,000 (0–1,000)	0,9859	0 (0–10,000)	0,9685	4 (0–10,000)	0,9710	0,15 (0–29,41)	0,4812	5,95 (1,2–28,57)	0,0272
ΧΒΓ	0,14 (0–2,23)	0,1646	0,04 (0–0,57)	0,0179	0 (0–10,000)	0,9667	2,05 (0–10,000)	0,9857	4,63 (0,5–47,62)	0,1972	0,41 (0–7,94)	0,5558

RSV: Respiratory syncytial virus (αναπνευστικός συγκυτιακός ιός), OR: Odds ratio (σχετικός λόγος), 95% CI: 95% Confidence interval (95% διάστημα εμπιστοσύνης), ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), WBC: White blood cell count (αριθμός λευκοκυττάρων), ΒΠΔ: Βρογχοπνευμονική δυσπλάσια, ΧΒΓ: Χαμηλό βάρος γέννησης

Πίνακας 3. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ RSV και μη RSV οξείας βρογχολίτιδας.

Χαρακτηριστικό	RSV (n=295)*	Μη RSV (n=196)*	p**
Ηλικία (μήνες)	2,0 (1,0–4,0)	3,0 (2,0–6,0)	<0,0001
Βάρος εισαγωγής (kg)	5,3 (4,3–6,5)	6,0 (4,7–7,3)	0,0005
Πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη	30,0 (10,2%)	8,0 (4,08%)	0,0151
Χρόνιο νόσημα	57,0 (19,79%)	54,0 (28,57%)	0,0350
Ωοειδές τρήμα	13,0 (4,44%)	18,0 (9,18%)	0,0386
Καλλιέργεια αίματος	162,0 (55,1%)	88,0 (44,9%)	0,0338
ΟΝΠ	31,0 (10,54%)	4,0 (2,04%)	0,0002
WBC (/mm ³)	10.600 (8.300–13.900)	13.300 (9.900–17.200)	<0,0001
SpO ₂ εισόδου (%)	96,5 (94–98)	97,0 (95–98)	0,0348
Πυρετός (>38 °C)	142,0 (48,3%)	64,0 (32,65%)	0,0008
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιππρατρόπιο	23,0 (7,82%)	33,0 (16,84%)	0,0034
Εισπνεόμενη επινεφρίνη	127,0 (43,2%)	64,0 (32,65%)	0,0232
Διάρκεια χορήγησης οξυγόνου (ημέρες)	4,0 (2,0–5,0)	3,0 (2–4)	0,0086
Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	49,0 (16,67%)	53,0 (27,04%)	0,0064
Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών	219,0 (74,74%)	121 (61,74%)	0,0026
Διάρκεια ενδοφλέβιας ενυδάτωσης (ημέρες)	2,0 (2,0–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	0,0035
Εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	46,0 (15,65%)	13,0 (6,67%)	0,0028
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	5,0 (3,0–6,0)	4,0 (2,0–5,0)	<0,0001
Διάρκεια νοσηλείας ΜΕΘ (ημέρες)	4,0 (2,5–6,5)	2,5 (1,0–3,0)	0,0150

RSV: Respiratory syncytial virus (αναπνευστικός συγκυτιακός ίός), ΟΝΠ: Οσφουονωταία παρακέντηση, WBC: White blood cell count (αριθμός λευκοκυττάρων), ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

* Οι τιμές στις στήλες αυτές δηλώνουν (α) για τις αριθμητικές μεταβλητές τη διάμεση τιμή και μέσα σε παρένθεση το διατεταρτημοριακό εύρος (Q1–Q3), (β) για τις κατηγορικές μεταβλητές το πλήθος των περιστατικών που έχουν το χαρακτηριστικό και το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα (RSV/μη RSV)

** Η τιμή p αντιστοιχεί σε δοκιμασία Mann-Whitney (ή t-test, αν υπήρχε κανονική κατανομή) για τα αριθμητικά χαρακτηριστικά, ενώ για τα κατηγορικά χαρακτηριστικά σε χ^2 ή Fisher exact, αν το πλήθος των περιστατικών σε τουλάχιστον μία κατηγορία ήταν <5

γίνεται κλινικά ή απεικονιστικά, αλλά σε λίγες περιπτώσεις με την ανίχνευση του υπεύθυνου παθογόνου. Επίσης, πολλές φορές γίνεται κατάχρηση των αντιβιοτικών, με τη χορήγησή τους σε εμπύρετους ασθενείς να κυμαίνεται από 45–100% –ειδικά σε RSV OB^{20,23} αν και η συχνότητα των τεκμηριωμένων βακτηριακών λοιμώξεων είναι πολύ χαμηλή. Τέλος, το αυξημένο ποσοστό που εμφανίζει η πιθανή αλλά όχι τεκμηριωμένη σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη σε ασθενείς με RSV OB οφείλεται στη μικρότερη μέση ηλικία τους σε σχέση με τους μη RSV ασθενείς, όπου σε περίπτωση πυρετού είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση.²⁴

Αν και οι οδηγίες των περισσότερων διεθνών παιδιατρικών εταιρειών αλλά και της Ελληνικής Παιδοπνευμονολογικής Εταιρείας συμφωνούν στο ότι η διάγνωση της OB είναι κλινική και όχι εργαστηριακή ή απεικονιστική,^{3,25–27} στην καθημερινή κλινική πράξη ο εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος είναι αρκετά συχνός στους ασθενείς με OB, ειδικά σε όσους νοσούν από RSV. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η συνήθης πρακτική, παρ'

ότι βρίσκεται στον αντίποδα των κατευθυντήριων οδηγιών, πιθανόν εφαρμόζεται από τους κλινικούς παιδίατρος για να αποκλειστούν άλλα αίτια βαριάς εμπύρετης νόσου σε βρέφη κυρίως <6 μηνών

Ειδικά η ακτινογραφία θώρακα δεν έχει θέση στην αρχική διερεύνηση του ασθενούς με OB. Επί πλέον, δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές ενδείξεις για τη συσχέτιση των ακτινογραφικών ευρημάτων με την εκδήλωση σοβαρής νόσου, για την αξία της εξέτασης στη διαφορική διάγνωση μεταξύ OB και άλλων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού, καθώς και για την πρακτική της (μη ορθής) χρήσης αντιβιοτικών σε ασθενείς με OB και ακτινογραφική εικόνα πύκνωσης, κάτι που ωστόσο δεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση της βακτηριακής πνευμονίας.²⁸

Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της OB είναι περιορισμένες. Ωστόσο, οι κλινικοί παιδίατροι πολλές φορές χορηγούν βρογχοδιασταλτικά στην προσπάθεια βελτίωσης της εικόνας των ασθενών, παρ' ότι η χρήση τους δεν περιλαμβάνεται στις οδηγίες των εταιρειών.^{3,25–27}

Συμπερασματικά, η χορήγηση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών δεν μειώνει τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών και ταυτόχρονα φαίνεται να επιχειρείται σε ασθενείς με βαρύτερη νόσο, στοιχείο που επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Τα συμπεράσματα αυτά συνάδουν με πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις της βιβλιογραφίας, σύμφωνα με τις οποίες τα βρογχοδιασταλτικά δεν μειώνουν τη διάρκεια της νοσηλείας ή τη βαρύτητα της νόσου ούτε βελτιώνουν τη φυσική εξέλιξη της νόσου σε εξωνοσοκομειακή βάση.^{8,29,30}

Αν και η σοβαρή νόσος είναι συχνότερη στα παιδιά με χρόνια υποκείμενα νοσήματα, πάνω από τα 2/3 των νοσηλευόμενων παιδιών και 80% των σχετιζόμενων με RSV θανάτων αφορούν σε βρέφη χωρίς υποκείμενα νοσήματα.³¹ Στην παρούσα μελέτη η προωρότητα δεν συνδέθηκε με κάποια παράμετρο που να αντανακλά σοβαρή νόσο, σε αντίθεση με την ύπαρξη ενός χρόνιου νοσήματος, το οποίο σχετίζεται με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας.

Στη βιβλιογραφία, η υπονατρίαμια και η αυξημένη τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) έχουν συνδεθεί με σοβαρότερη νόσο και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας.³² Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε υπονατρίαμια στις δύο ομάδες ασθενών ούτε σημαντικά αυξημένη τιμή της CRP. Ωστόσο, η τιμή της CRP ήταν διπλάσια στους ασθενείς που μεταφέρθηκαν σε ΜΕΘ, εύρημα που δείχνει ότι ο συγκεκριμένος δείκτης θα μπορούσε να αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην πρόγνωση της βαρύτητας της νόσου.

Μια ποικιλία δημογραφικών χαρακτηριστικών και παραγόντων κινδύνου συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα νόσου από OB λόγω RSV. Η ομάδα των ασθενών με RSV είχε μικρότερη μέση ηλικία, καθώς και χαμηλότερο μέσο βάρος εισαγωγής, όπως αναμενόταν. Και στις δύο κατηγορίες επικρατούσε το άρρεν φύλο, όπως και σε προηγούμενες μελέτες, χωρίς να προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους.^{33,34} Οι άρρενες σε σχέση με τα θήλεα έχουν μειωμένη πνευμονική λειτουργία τα πρώτα έτη ζωής, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν και αυξημένη πιθανότητα νόσησης από RSV.

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες,^{14,35,36} η διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με RSV νόσο. Επί πλέον, στατιστικά σημαντική διαφορά καταγράφηκε και σε άλλες παραμέτρους που συνδέονται με σοβαρότερης μορφής νόσο στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, όπως η αυξημένη διάρκεια νοσηλείας για όσους ασθενείς νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, η μεγαλύτερη διάρκεια υποστήριξης του αναπνευστικού με οξυγόνο, η ανάγκη ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών, αλλά και η μακρύτερη διάρκειά της, η παρουσία πυρετού, ο χαμηλότερος κορεσμός του οξυγό-

νου κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, ο μεγάλος αριθμός ΟΝΠ που διενεργήθηκαν (γεγονός που σχετίζεται και με τη μικρότερη μέση ηλικία των ασθενών), καθώς και ο μεγάλος αριθμός ασθενών από τους οποίους ελήφθη καλλιέργεια αίματος. Όλες οι ανωτέρω μεταβλητές δείχνουν ότι οι ασθενείς με OB λόγω RSV εκδηλώνουν βαρύτερη νόσο σε σχέση με τους υπόλοιπους.

Η ύπαρξη συγγενούς καρδιοπάθειας, η παρουσία πυρετού, η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, η πιθανή σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη, η ύπαρξη ατελεκτασίας στην ακτινογραφία θώρακα, η μικρότερη ηλικία εισαγωγής και το χαμηλότερο βάρος γέννησης αποτέλεσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου τόσο για μεταφορά ασθενών στη ΜΕΘ όσο και για παρατεταμένης διάρκειας νοσηλεία, ευρήματα συμβατά με εκείνα άλλων μελετών, στις οποίες οι συγκεκριμένοι παράγοντες βρέθηκαν να δρουν επιβαρυντικά για εκδήλωση σοβαρής νόσου.^{37,38} Ωστόσο, η πολυπαραμετρική ανάλυση δεν ανέδειξε κάποιον παράγοντα κινδύνου ο οποίος ταυτόχρονα να επηρεάζει αρνητικά την έκβαση των νοσηλευόμενων ασθενών.

Ο αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης συνεπάγεται περιορισμούς στη συλλογή των δεδομένων με ακρίβεια και ταυτόχρονα ολοκληρωμένων, καθώς δεν υπάρχει δυνατότητα άμεσης καταγραφής των στοιχείων που αφορούν στην παρούσα μελέτη. Το δείγμα της μελέτης αφορούσε στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη μία από το σύνολο των παιδιατρικών κλινικών του νοσοκομείου και επίσης δεν περιλάμβανε δείγμα από άλλα παιδιατρικά τριτοβάθμια νοσηλευτικά ιδρύματα, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται περιορισμοί σχετικά με την αντικειμενικότητα του δείγματος. Επί πλέον, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να κατατάχθηκαν ψευδώς στην ομάδα μη RSV OB, καθώς η ανίχνευση του RSV στο εργαστήριο του νοσοκομείου έγινε μέσω ανίχνευσης του αντιγόνου του ιού και όχι με μοριακή μέθοδο PCR. Ακόμη ένας περιορισμός αφορά στην αδυναμία ανίχνευσης των υπόλοιπων ιών που προκαλούν OB και οι αντίστοιχοι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως μη RSV OB. Αν υπήρχε η σχετική δυνατότητα, θα διαθέταμε περισσότερα επιδημιολογικά στοιχεία για τα βρέφη με OB στη χώρα μας και θα μπορούσε να γίνει αποτελεσματικότερη σύγκριση της βαρύτητας της νόσου ανάλογα με το παθογόνο.

Η σύγκριση μεταξύ των ασθενών με OB λόγω RSV και εκείνων με μη RSV OB έδειξε ότι η πρώτη κατηγορία παρουσίαζε βαρύτερη νόσο, όπως αυτή εκφράζεται μέσα από μια σειρά παραμέτρων που μελετήθηκαν. Επίσης, μελετήθηκαν συνολικά παράγοντες οι οποίοι διαδραματίζουν αρνητικό προγνωστικό ρόλο για την εκδήλωση σοβαρής OB ανεξάρτητα από το αίτιο που την προκαλεί, όπως η μεταφορά ασθενών στη ΜΕΘ, η παρατεταμένη διάρκεια

νοσηλείας (≥ 7 ημέρες) και η ανάγκη χορήγησης οξυγόνου για την υποστήριξη του αναπνευστικού. Απαιτείται στο άμεσο μέλλον μεγαλύτερη συμμόρφωση με τις διεθνείς και τις εγχώριες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των ασθενών. Ο σχεδιασμός πολυκεντρικών μελετών στον ελλαδικό χώρο θα επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της νόσου και των διαφορετικών χαρακτηριστικών της ανάλογα με το παθογόνο, αλλά και την εφαρμογή εξατομικευμένης αντιμετώπισης και θεραπείας. Επίσης, μεγάλες ερευνητικές προκλήσεις συνιστούν η καλύτερη κατανόηση της ανοσιακής ανταπόκρισης του οργανισμού στη λοίμωξη, άρα και των πιθανών

θεραπευτικών στόχων, ο ρόλος των microRNAs στην εξέλιξη της νόσου, η σύνδεση της OB με την ανάπτυξη βρογχικού άσθματος, αλλά και των διαφορετικών φαινοτύπων του άσθματος στην παιδική ηλικία, η σύνδεση της RSV λοίμωξης με τη νοσηρότητα που προκαλεί σε ενήλικες, η ενδεχόμενη σχέση της με την εμφάνιση μεταλοιμώδους αποφρακτικής βρογχιολίτιδας, η ανάπτυξη νέων τεχνικών υποστήριξης του αναπνευστικού σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, η δημιουργία αξιόπιστων κλιμάκων για τον καθορισμό ομάδων υψηλού κινδύνου για σοβαρή νόσο, η ανακάλυψη νέων αντι-ιικών φαρμάκων και, τέλος, η ανάπτυξη αξιόπιστων εμβολίων για την πρόληψη της σοβαρής νόσου στα βρέφη.^{39,40}

ABSTRACT

The epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in a tertiary medical center

E. CHRISTOU,¹ I. ANAGNOSTAKI,² A. POULIAKIS,³ K. DOUROS,⁴ D. DELIS,¹ K. PRIFTIS⁴

¹First Department of Pediatrics, "Panagiotis and Aglaia Kyriakou" General Children's Hospital, Athens, ²Second Department of Pediatrics, "Panagiotis and Aglaia Kyriakou" General Children's Hospital, Athens, ³Second Department of Pathology, "Attikon" University General Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, ⁴Unit of Allergology and Pulmonology, Third Department of Pediatrics, "Attikon" University General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2022, 39(5):637–646

OBJECTIVE To examine the epidemiology of acute bronchiolitis (AB) in hospitalized infants, the differences between infants with and without respiratory syncytial virus (RSV) AB, and the possible risk factors for the severe form of the disease. **METHOD** We conducted a retrospective cross-sectional analysis by reviewing the medical records of patients that were hospitalized for AB in the period 2012–2020 in the First Department of Pediatrics of "Panagiotis and Aglaia Kyriakou" General Children's Hospital of Athens. The patients were classified in two groups; the first group included infants with RSV infection and the second infants with AB due to other respiratory viruses. **RESULTS** The medical records of 519 patients were reviewed and 28 patients were excluded for various reasons, leaving a total study population of 491 patients. The patients with RSV AB were more likely to present probable severe bacterial infection that required antibiotic treatment; they had lower mean of white blood cell count (WBC), developed fever more frequently, received more adrenaline and hypertonic saline inhalations and more IV fluids, and they presented with lower weight, age and oxygen saturation on admission. They also recorded a longer duration of hospitalization, especially those that were admitted to the pediatric intensive care unit (PICU), and received oxygen for longer periods of time. The severity of the disease was assessed according to the need for admission to PICU, the need for supplemental oxygen and prolongation of hospitalization. Multivariate regression analysis showed no variable with negative prognostic value for the three parameters. **CONCLUSIONS** The patients with RSV AB presented more severe disease than the patients with AB from other respiratory viruses. Increased compliance with the international and national guidelines, in terms of diagnosis and treatment of AB, is required, aimed at minimum interventions in patients and optimal outcome.

Key words: Acute bronchiolitis, Respiratory system, RSV infection

Βιβλιογραφία

1. NAIR H, NOKES DJ, GESSNER BD, DHERANI M, MADHI SA, SINGLETON RJ ET AL. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010, 375:1545–1555
2. VANDINI S, CALAMELLI E, FALDELLA G, LANARI M. Immune and inflammatory response in bronchiolitis due to respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus infections in infants. *Paediatr Respir Rev* 2017, 24:60–64
3. OSVALD EC, CLARKE JR. NICE clinical guideline: Bronchiolitis in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2016, 101:46–48
4. PLINT AC, GRENON R, KLASSEN TP, JOHNSON DW. Bronchodilator and steroid use for the management of bronchiolitis in Canadian pediatric emergency departments. *CJEM* 2015, 17:46–53
5. FERNANDES RM, PLINT AC, TERWEE CB, SAMPAIO C, KLASSEN TP, OFFRINGA M ET AL. Validity of bronchiolitis outcome measures. *Pediatrics* 2015, 135:e1399–e1408
6. McCALLUM GB, MORRIS PS, WILSON CC, VERSTEEGH LA, WARD LM, CHATFIELD MD ET AL. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol* 2013, 48:797–803
7. MAZUR NI, MARTINÓN-TORRES F, BARALDI E, FAUROUX B, GREENOUGH A, HEIKKINEN T ET AL. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: Current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med* 2015, 3:888–900
8. GADOMSKI AM, SCRIBANI MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 2014:CD001266
9. HARTLING L, BIALY LM, VANDERMEER B, TJOSVOLD L, JOHNSON DW, PLINT AC ET AL. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 6:CD003123
10. SKJERVEN HO, HUNDERI JOG, BRÜGMANN-PIEPER SK, BRUN AC, ENGEN H, ESKEDAL L ET AL. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013, 368:2286–2293
11. FRIEDMAN JN, RIEDER MJ, WALTON JM; CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, ACUTE CARE COMMITTEE, DRUG THERAPY AND HAZARDOUS SUBSTANCES COMMITTEE. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health* 2014, 19:485–498
12. MANDELBERG A, AMIRAV I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: Mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol* 2010, 45:36–40
13. HERVÁS D, REINA J, YAÑEZ A, DEL VALLE JM, FIGUEROLA J, HERVÁS JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: Differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31:1975–1981
14. GARCIA CG, BHOORE R, SORIANO-FALLAS A, TROST M, CHASON R, RAMILO O ET AL. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010, 126:e1453–e1460
15. PURCELL K, FERGIE J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: Risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23:418–423
16. CALVO C, GARCÍA-GARCÍA ML, BLANCO C, VÁZQUEZ MC, FRÍAS ME, PÉREZ-BREÑA P ET AL. Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol* 2008, 42:268–272
17. STENSALLE LG, DEVASUNDARAM JK, SIMOES EA. Respiratory syncytial virus epidemics: The ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22(Suppl 2):S21–S32
18. HIRSH S, HINDIYEH M, KOLET L, REGEV L, SHERBANY H, YAARY K ET AL. Epidemiological changes of respiratory syncytial virus (RSV) infections in Israel. *PLoS One* 2014, 9:e90515
19. TURKISH NEONATAL SOCIETY. The seasonal variations of respiratory syncytial virus infections in Turkey: A 2-year epidemiological study. *Turk J Pediatr* 2012, 54:216–222
20. BLOOMFIELD P, DALTON D, KARLEKA A, KESSON A, DUNCAN G, ISAACS D. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Arch Dis Child* 2004, 89:363–367
21. PURCELL K, FERGIE J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23:267–269
22. ORAY-SCHROM P, PHOENIX C, ST MARTIN D, AMOATENG-ADJEPONG Y. Sepsis workup in febrile infants 0–90 days of age with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Emerg Care* 2003, 19:314–319
23. DUTTWEILER L, NADAL D, FREY B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2004, 89:1155–1157
24. RALSTON S, HILL V, WATERS A. Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011, 165:951–956
25. RALSTON SL, LIEBERTHAL AS, MEISSNER HC, ALVERSON BK, BAILEY JE, GADOMSKI AM ET AL. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014, 134:e1474–e1502
26. O'BRIEN S, BORLAND ML, COTTERELL E, ARMSTRONG D, BABL F, BAUERT P ET AL. Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health* 2019, 55:42–53
27. ΑΝΘΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Μ, ΦΟΥΖΑΣ Σ, ΕΜΠΟΡΙΑΔΟΥ Μ, ΜΕΡΜΙΡΗ Δ, ΠΑΣΠΑΛΑΚΗ Π, ΤΣΙΛΙΓΙΑΝΝΗΣ Θ. Εισηγητική Επιτροπή. Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας. Στο: Πρίφτης Κ, Ανθρακόπουλος Μ (Επιμ.) *Ελληνικές ομοφωνίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθματικού παροξυσμού, οξείας βρογχιολίτιδας, οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας και τη χρήση των συσκευών χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων*. Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία, Αθήνα, 2011:65–128
28. BORDLEY WC, VISWANATHAN M, KING VJ, SUTTON SF, JACKMAN AM, STERLING L ET AL. Diagnosis and testing in bronchiolitis: A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004, 158:119–126
29. CASTRO-RODRIGUEZ JA, RODRIGUEZ-MARTINEZ CE, SOSSA-BRICEÑO MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev* 2015, 16:267–275

30. KIROLOS A, MANTI S, BLACOW R, TSE G, WILSON T, LISTER M ET AL. A systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of bronchiolitis. *J Infect Dis* 2020, 222(Suppl 7):S672–S679
31. LANGLEY GF, ANDERSON LJ. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30:510–517
32. HASEGAWA K, STEVENSON MD, MANSBACH JM, SCHROEDER AR, SULLIVAN AF, ESPINOLA JA ET AL. Association between hypoxemia and higher bronchiolitis severity among children in the ICU with bronchiolitis. *Hosp Pediatr* 2015, 5:385–389
33. HASEGAWA K, MANSBACH JM, TEACH SJ, FISHER ES, HERSHEY D, KOH JY ET AL. Multicenter study of viral etiology and relapse in hospitalized children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014, 33:809–813
34. JONES M, CASTILE R, DAVIS S, KISLING J, FILBRUN D, FLUCKE R ET AL. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:353–359
35. ASSAF-CASALS A, GHANEM S, RAJAB M. Respiratory syncytial virus: Prevalence and features among hospitalized Lebanese children. *Br J Med Med Res* 2015, 6:77–87
36. SANCHEZ-LUNA M, ELOLA FJ, FERNANDEZ-PEREZ C, BERNAL JL, LOPEZ-PINEDA A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004–2012. *Curr Med Res Opin* 2016, 32:693–698
37. PAPOFF P, MORETTI C, CANGIANO G, BONCI E, ROGGINI M, PIERANGE-LI A ET AL. Incidence and predisposing factors for severe disease in previously healthy term infants experiencing their first episode of bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2011, 100:e17–e23
38. 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
39. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SUBCOMMITTEE ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF BRONCHIOLITIS. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006, 118:1774–1793
40. MAMMAS IN, DRYSDALE SB, RATH B, THEODORIDOU M, PAPAIO-ANNOU G, PAPTAEODOROPOULOU A ET AL. Update on current views and advances on RSV infection (review). *Int J Mol Med* 2020, 46:509–520

Corresponding author:

E. Christou, Thivon and Levadeias street, 115 27 Athens, Greece
e-mail: va.xristou@gmail.com

.....