Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού

Πανεπιστημίου Αθηνών

Επιβλέποντες

Παπαευαγγέλου Βασιλική, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας

Παπαδόπουλος Νικόλαος, Καθηγητής Αλλεργιολογίας-Παιδιατρικής Αλλεργιολογίας

Τσολιά Μαρία, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας

Επιδημιολογία οξείας βρογχιολίτιδας στη βρεφική ηλικία και συσχέτιση αιτιολογικού παράγοντα με άσθμα στην παιδική ηλικία

Υποψήφια Διδάκτωρ

Μακρυνιώτη Χάιδω Νίκη

Αθήνα 2016

Αφιερωμένο στο λατρεμένο μου σύζυγο Θωμά που με στήριξε και με στηρίζει

στους πολυαγαπημένους γονείς μου Δημήτρη και Σοφία

στη μικρή μου αδερφή Σεμίνα

και στο μεγαλύτερο δώρο της ζωής μου, το γιο μου Σπύρο-Ορφέα

Περιεχόμενα

Α. Εισαγωγή **5**

Α1. Ορισμός οξείας βρογχιολίτιδας **5**

Α2. Επιδημιολογία οξείας βρογχιολίτιδας **7**

Α3. Παράγοντες Κινδύνου **11**

Α4. Παθοφυσιολογία Οξείας Βρογχιολίτιδας **14**

Α5. Αιτιολογία οξείας βρογχιολίτιδας **15**

Α5α. Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός 17

Α5β. Ανθρώπινος Ρινοϊός 24

Α5γ. Ανθρώπινος Μεταπνευμονοϊός 30

Α5δ. Αδενοϊός 31

Α5ε. Ιός μπόκα 32

Α5στ. Ιός κορόνα 33

Α5ζ. Ιός παραγρίπης 33

Α5η. Ιός της γρίπης 34

Α6. Κλινική Εικόνα **35**

Α7. Διάγνωση **36**

Α8. Θεραπεία-Αντιμετώπιση **37**

Α9. Συσχέτιση οξείας βρογχιολίτιδας – άσθματος **44**

Β. Σκοπός της μελέτης **45**

Γ. Μεθοδολογία **45**

Γ1. Δείγμα ασθενών **45**

Γ2. Συνοπτική Περιγραφή της Μελέτης – Ερωτηματολόγιο Εισαγωγής **46**

Γ3. Συλλογή ρινικού εκπλύματος **48**

Γ4. Ανίχνευση υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα

μέσω PCR **49**

Γ5. Τηλεφωνική παρακολούθηση ασθενών ανα 6μηνο **51**

Δ. Αποτελέσματα **51**

Ε. Συζήτηση **71**

Στ. Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση **86**

Ζ. Παράρτημα **101**

Α. Εισαγωγή

Α1. Ορισμός Οξείας Βρογχιολίτιδας

Η βρογχιολίτιδα της παιδικής ηλικίας, γνωστή ως οξεία βρογχιολίτιδα, είναι μια κλινικά διαγνωσμένη πάθηση του αναπνευστικού συστήματος που προσβάλλει βρέφη ηλικίας κάτω των 2 ετών. Η λέξη παραπέμπει απευθείας στα «βρογχιόλια» και όχι τους βρόγχους, καθότι τα κατώτερα αυτά στοιχεία του βρογχικού δέντρου συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της νόσου.

Ο βρετανικός ορισμός, μετά από επιστημονική συναίνεση, τοποθετεί την οξεία βρογχιολίτιδα ως μια ιογενή νόσο με εποχικό χαρακτήρα που χαρακτηρίζεται από πυρετό, ρινική καταρροή και ξηρό, ασθμαίνοντα βήχα (1).

Σε διεθνές επίπεδο, ο ορισμός έχει διευρυνθεί προκειμένου να συμπεριλάβει κάθε πρώτο επεισόδιο οξέος άσθματος. Καθότι το άσθμα αποτελεί μια εξαιρετικά ετερογενή νόσο και οι απαρχές του τοποθετούνται στην πρώιμη παιδική ηλικία, η επιστημονική διαβούλευση τείνει να αντιμετωπίζει την οξεία βρογχιολίτιδα ως τον κατεξοχήν «προβοκάτορα» του άσθματος (2, 3).

Η επίπτωση της νόσου είναι σημαντική. Επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν ότι περίπου το 70% όλων των βρεφών θα μολυνθεί με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) στο πρώτο έτος της ζωής τους και 22% αυτών αναπτύσσουν συμπτωματική νόσο. Αυτή η συσχέτιση δικαιολογεί κι έναν ακόμη ορισμό της νόσου, όπως αυτός καταγράφεται στη βιβλιογραφία (νόσος RSV). Ωστόσο, ο RSV συνδέεται με μόνο το 75% ή και λιγότερο των περιπτώσεων βρογχιολίτιδας, οπότε περίπου το ένα τρίτο του συνόλου των βρεφών θα αναπτύξουν βρογχιολίτιδα (από όλους τους άλλους ιούς) κατά το πρώτο έτος της ζωής (4, 5).

Για τη Σκωτία αυτό μεταφράζεται σε περίπου 15.000 βρέφη. Ευρωπαϊκά δεδομένα δείχνουν ότι περίπου το 3% του συνόλου των βρεφών ηλικίας κάτω του ενός έτους εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω οξείας βρογχιολίτιδας (6, 7). Πρόσφατη μελέτη σχετικά με τη νοσηρότητα για τα έτη 2001-2003 δείχνει ότι περίπου 1.976 παιδιά ανά έτος (ηλικίας έως 12 μήνες) εισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω οξείας βρογχιολίτιδας

(8). Όπως καταδεικνύουν και άλλες μελέτες, το ποσοστό των εισαγωγών στο νοσοκομείο με βρογχιολίτιδα έχει αυξηθεί κατά τα τελευταία 10 χρόνια. Οι λόγοι γι' αυτό δεν είναι πλήρως κατανοητοί και είναι πιθανό η αιτιολογία να είναι πολυπαραγοντική και να περιλαμβάνει τα βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης των πρόωρων νεογνών (9).

Στα περισσότερα βρέφη πρόκειται για μια αυτοπεριοριζόμενη νόσο, που συνήθως διαρκεί από τρεις έως επτά ημέρες, αντιμετωπίζεται στο σπίτι και γενικά περιλαμβάνει την εμπλοκή της πρωτοβάθμιας φροντίδας μόνο (10).

Η εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι απαραίτητη όταν χρειάζεται υποστηρικτική φροντίδα, όπως ρινική αναρρόφηση, συμπληρωματικό οξυγόνο για επιβοήθηση της αναπνοής ή ρινογαστρικό σωλήνα σίτισης, όταν παρατηρείται μείωση της σίτισης σε ποσοστό άνω του 50% (11).

Τα παιδιά με υποκείμενα προβλήματα υγείας (προωρότητα, καρδιακή νόσο ή με υποκείμενη νόσο του αναπνευστικού συστήματος) είναι πιο επιρρεπή σε πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου και έτσι παρουσιάζουν τα υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας .

Στα πρόωρα βρέφη μικρότερα των έξι μηνών, το ποσοστό εισαγωγής λόγω οξείας βρογχιολίτιδας αγγίζει το 6,9%, με κίνδυνο εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας συχνότερα σε σχέση με άλλους ασθενείς (12, 13).

Όσον αφορά τη θνησιμότητα λόγω της νόσου, πρόσφατες μελέτες δεικνύουν ότι το ποσοστό θανάτου λόγω RSV-νόσου αντιστοιχεί σε 8,4 ανά 100.000 υγιή βρέφη.

Αναλύοντας τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, δεν είναι ξεκάθαρο σε ποιο βαθμό η διαφοροποίηση των ορισμών συνεπάγεται διαφορετική αντιμετώπιση. Είναι δεδομένο ότι η οξεία βρογχιολίτιδα είναι μια πολύ συχνή και σοβαρή ασθένεια του αναπνευστικού συστήματος στα παιδιά. Συχνά ακατάλληλη θεραπεία συνταγογραφείται, και η σχέση μεταξύ της εν λόγω αγωγής και της επακόλουθης ανάρρωσης ή αναζωπύρωσης της νόσου είναι ασαφής (1).

Α2. Επιδημιολογία οξείας βρογχιολίτιδας

Επιδημιολογικές μελέτες από τη δεκαετία του 1970 υποδεικνύουν ότι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν μια από τις βασικές αιτίες θνητότητας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών (14).

Για όλες τις ηλικίες, η ετήσια εκτίμηση των νέων λοιμώξεων με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV), φτάνουν τα 64 εκατομμύρια . Ο ετήσιος ρυθμός RSV λοίμωξης σε ενήλικες έχει εκτιμηθεί μεταξύ 3% και 7% σε ασθενείς άνω των 65 ετών χωρίς συνοδά νοσήματα, καθώς και μεταξύ 4% και 10% στους ενήλικες υψηλού κινδύνου (π.χ. με χρόνια καρδιακή ή πνευμονική νόσο)(15).

Η οξεία λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος συνήθως προκαλείται από τον RSV, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλες ιικές λοιμώξεις ή άλλους μικροβιακούς παράγοντες. Μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε το ποσοστό RSV στο 36,7% σε παιδιά κάτω από την ηλικία των 9 ετών, ύποπτα για ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού, και σε 74,6% των ατόμων που είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο (16). Μελέτες σε ενήλικες έχουν αναφέρει την παρουσία του RSV να κυμαίνεται μεταξύ 6,1% και 10,0% των ασθενών που νοσηλεύονται με συμπτώματα από το αναπνευστικό (15, 17). Η RSV λοίμωξη σε πνευμονία της κοινότητας (CAP) και παιδιατρικές περιπτώσεις, κυμαίνεται μεταξύ 19,8% και 30,5% (18, 19) και υπολογίζεται σε περίπου 3,8% σε ενήλικες (18, 20). Περίπου οι μισές από τις περιπτώσεις του RSV που προκαλείται στα παιδιά ≤3 ετών παρουσιάζεται με συλλοίμωξη από άλλους ιογενείς παράγοντες. Η πιθανότητα συλλοίμωξης αυξάνει με την ηλικία (36,4% στα παιδιά ≤1 ετών και 65,0% σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 3 ετών) (19).

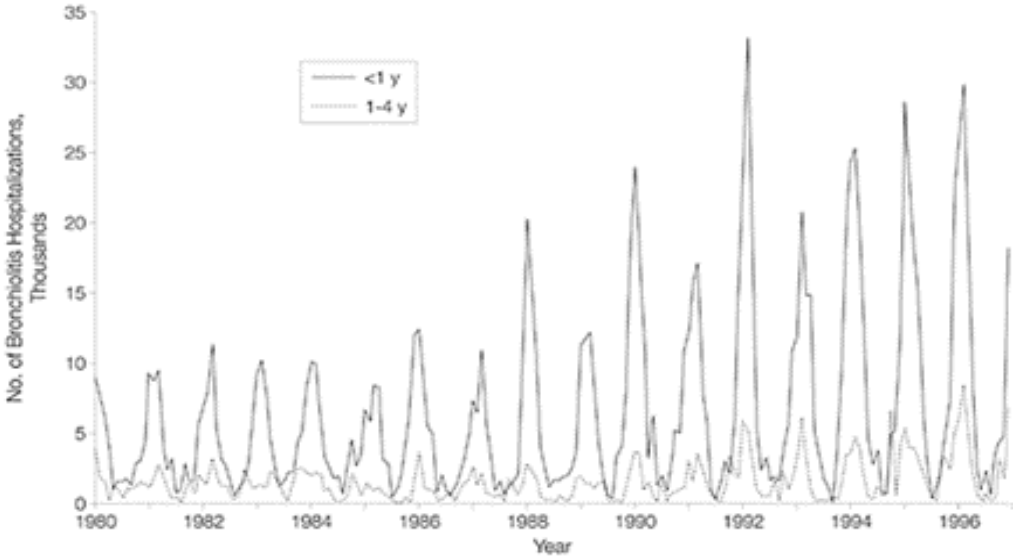
Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι σε μεγάλο βαθμό μια ασθένεια του πρώτου έτους της ζωής. Ποσοστό 2-3% των βρεφών ηλικίας κάτω του 1 έτους νοσηλεύονται κάθε χρόνο με βρογχιολίτιδα που προκαλείται κυρίως από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, αλλά πολλά περισσότερα αντιμετωπίζονται στην κοινότητα (21).

Τα αρχεία σχετικά με την επιδημιολογία των παιδιών που νοσηλεύονται για βρογχιολίτιδα χρειάζονται ενημέρωση ώστε να συμβαδίζουν με τις πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία. Επιπρόσθετες μελέτες αναμένονται ώστε να διαμορφωθεί μια δυναμική εικόνα.

Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα επίσης δεικνύουν ότι τα ποσοστά νοσηλείας για βρογχιολίτιδα διπλασιάστηκαν από το 1980 έως 1996, ταυτόχρονα με την εισαγωγή του ελέγχου κορεσμού οξυγόνου σαν πράξη ρουτίνας στα εξωτερικά ιατρεία. Τα στοιχεία από το 2011 δείχνουν ότι η οξεία βρογχίτιδα σε βρέφη μικρότερα του ενός έτους παραμένει η πιο συχνή αιτία για την εισαγωγή στο νοσοκομείο (184 βρέφη στο νοσοκομείο ανά πληθυσμό 10 000)(11, 22).

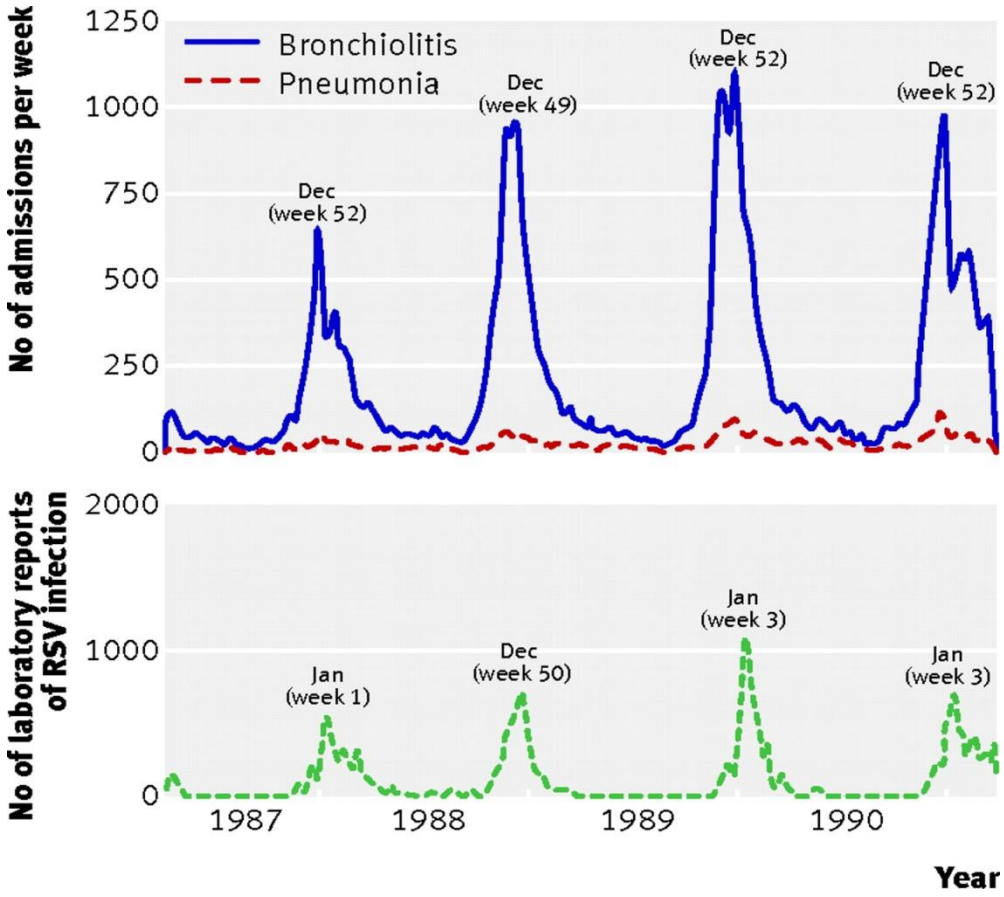
Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, συμπεριλήφθησαν δεδομένα από διάφορες δημοσιευμένες μελέτες που εξετάζουν ασθενείς με πιθανή ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV). Κατά την εξέταση όλων των χωρών, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, στην ηλικία μεταξύ 0 και 11 μηνών, πάσχουν από RSV – το ποσοστό ανέρχεται συνολικά σε 41,5% (95% CI 32,0 έως 51,4). Το ποσοστό της λοίμωξης με RSV σε νοσηλευόμενα νεογνά ήταν 40,9% (95% CI 28,28 - 54,34). Η συγκεντρωτική αναλογία θνησιμότητας για τη λοίμωξη από RSV ήταν 1,74% (95% CI 1.2-2.4) κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής. Η μέση διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας στα παιδιά με παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο ήταν 12,8 (95% CI 8,9 - 16,7) ημέρες, ενώ κατά μέσο όρο 7,3 (95% CI 6,1 / 8,5) ημέρες κατά τα άλλα υγιή παιδιά (23).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990, έχει παρατηρηθεί αύξηση στα ποσοστά νοσηλείας για οξεία βρογχιολίτιδα (10). Από το 1980 έως το 1996, περίπου 1.648.281 νοσηλείες που σχετίζονται με βρογχιολίτιδα συνέβησαν σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών. Ογδόντα ένα τοις εκατό (81%) αυτών των νοσηλειών σημειώθηκαν μεταξύ των παιδιών ηλικίας κάτω του 1 έτους και πενήντα επτά τοις εκατό (57%) μεταξύ των παιδιών κάτω των 6 μηνών. Όπως αναμένεται για μια ασθένεια που συχνά συνδέεται με λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, οι νοσηλείες ετησίως κορυφώνονται κατά τους χειμερινούς μήνες, συνήθως τον Ιανουάριο ή το Φεβρουάριο. Μεταξύ των παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών, το ογδόντα ένα τοις εκατό (81%) των νοσηλειών βρογχιολίτιδας σημειώθηκαν από το Νοέμβριο μέχρι τον Απρίλιο, και μεταξύ των παιδιών ηλικίας κάτω του 1 έτους, ογδόντα τρία τοις εκατό (83%) κατά τη διάρκεια αυτών των μηνών. Η κατανομή των νοσηλειών περιγράφεται σχηματικά στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1. Νοσηλείες βρογχιολίτιδας στις ΗΠΑ κατά τα έτη 1980 -1996 - παιδιά μικρότερα του 1 έτους ή ηλικίας 1-4 ετών

Στην Ευρώπη, υπάρχει μια τρέχουσα τάση για μείωση της ηλικίας των ασθενών με βρογχιολίτιδα (1, 24). Η εποχική διακύμανση της βρογχιολίτιδας ακολουθεί ωστόσο την ίδια διακύμανση με σχετικά μικρές διαφοροποιήσεις. Στην Εικόνα 2 αναγράφεται σχηματικά το ποσοστό νοσηλειών/διάρκειας αυτών ανά εβδομάδα κι ανά έτος από βρογχιολίτιδα στη Μεγάλη Βρετανία.



Εικόνα 2. Επιδημιολογία οξείας βρογχιολίτιδας και λοίμωξης από τον Αναπνευστικό Συγκυτιακό Ιό (RSV)- Δεδομένα από τη Δημόσια Υπηρεσία Υγείας Μεγάλης Βρετανίας

Η αιτιολογία της διακύμανσης των ποσοστών νοσηλείας από βρογχιολίτιδα είναι πιθανώς πολυπαραγοντική. Αλλαγές στις πρακτικές στην παιδική φροντίδα, αλλαγές στα κριτήρια για νοσηλεία των παιδιών με νόσο του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, μείωση της θνησιμότητας μεταξύ πρόωρων βρεφών και των ιατρικών επιπλοκών σε βρέφη σε υψηλό κίνδυνο, οι αλλαγές στην μολυσματικότητα για το στέλεχος του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού ή μεταβολές σε διαγνωστικές πρακτικές κωδικοποίησης κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης είναι πιθανοί λόγοι για τις αλλαγές στην επιδημιολογία.

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση των ποσοστών νοσηλείας για βρογχιολίτιδα έχουν να κάνουν με τη συμμετοχή των βρεφών σε ένα κέντρο φροντίδας παιδιών με 6 ή περισσότερα άλλα παιδιά. Μεταξύ των παιδιών ηλικίας 1 έως 2 χρόνων με μητέρες που εργάζονται, το ποσοστό που βρίσκονταν σε παιδικούς σταθμούς αυξήθηκε από δώδεκα (12%) το 1982 σε είκοσι πέντε (25%) το 1993 στις ΗΠΑ (25). Μεταξύ των παιδιών ηλικίας κάτω του 1 έτους το ποσοστό εγγραφής αυξήθηκε από πέντε (5)% έως είκοσι (20)%. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι μια τάση προς την πιο πρώιμη εγγραφή σε μεγάλους παιδικούς σταθμούς μπορεί να μεταθέσει την αρχική λοίμωξη με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV) σε νεαρότερη ηλικία, όταν η νοσηλεία είναι πιο πιθανή. Οι πρακτικές για την ειδική φροντίδα των παιδιών πρέπει να εξετάζονται σε σχέση με τις τάσεις της νοσηλείας για βρογχιολίτιδα(25).

Περισσότερα δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία της οξείας βρογχιολίτιδας αναμένονται, με ιδιαίτερη έμφαση σε πρόσφατες στατιστικές σχετικά με τα ποσοστά νοσηλείας ή και διασωλήνωσης σε βρέφη με βρογχιολίτιδα.

Α3. Παράγοντες Κινδύνου

Στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, η αξιολόγηση των βρεφών με συμπτώματα που παραπέμπουν σε βρογχιολίτιδα, βασίζεται κυρίως στον καθορισμό του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής νόσου. Οι πληθυσμοί υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν βρέφη κάτω των τριων (3) μηνών, πρόωρα βρέφη και παιδιά με ανοσοανεπάρκεια, κυστική ίνωση, καρδιοπνευμονική, ή νευρομυϊκές νόσους. Τα βρέφη υψηλού κινδύνου είναι επιρρεπή σε επεισόδια άπνοιας, σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια, και αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι Holman et al. διαπίστωσαν ότι από το 1996 έως το 1998 το 55% των θανάτων παιδιών από βρογχιολίτιδα ήταν ηλικίας μεταξύ 1 και 3 μηνών (26). Τα πρόωρα βρέφη πολύ χαμηλού βάρους αποτελούν επίσης έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, με θνησιμότητα που αγγίζει το 30%. Υποκείμενες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της προωρότητας με ή χωρίς βρογχοπνευμονική δυσπλασία, συγγενή καρδιοπάθεια, ανοσοκαταστολή ή άλλη υποκείμενη αναπνευστική πάθηση, όπως η κυστική ίνωση, αυξάνουν τον κίνδυνο προσβολής καθώς και την

ανάπτυξη σοβαρής νόσου από RSV. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ο συνωστισμός, η φοίτηση ημερήσιας φροντίδας, και η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της σοβαρής νόσου από RSV. Τα παιδιά με σοβαρή νόσο από RSV συχνά χρειάζονται εντατική ιατρική περίθαλψη, συμπεριλαμβανομένης της νοσοκομειακής νοσηλείας, η οποία επιβαρύνει το παιδί, την οικογένεια, και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπευτικές αγωγές για σοβαρή νόσο του RSV. Προληπτικά μέτρα, όπως ο έλεγχος των λοιμώξεων και η προφύλαξη, φαίνεται να είναι οι καλύτερες επιλογές στη διαχείριση της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Οι παράγοντες κινδύνου για νόσηση από οξεία βρογχιολίτιδα (κυρίως προκαλούμενη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV)) είναι:

- το γένος – τα αγόρια παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης από οξεία βρογχιολίτιδα, αλλά και πιο σοβαρή εκδήλωση της ασθένειας με πιο συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με τη μηχανική των αεραγωγών (έχουν σχετικά μικρότερους αεραγωγούς σε σύγκριση με τα κορίτσια)

- η φυλή - επιδημιολογικές μελέτες από τη Νέα Ζηλανδία, την Αυστραλία και ΗΠΑ έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της εθνικής καταγωγής και του κινδύνου τόσο βρογχιολίτιδας όσο και νοσηλείας για βρέφη των Αβοριγίνων και των Maori (27)

- η ηλικία εμφάνισης - τα νεότερα βρέφη είναι πιο πιθανό να χρήζουν νοσηλείας λόγω σοβαρής βρογχιολίτιδας σε σχέση με τα μεγαλύτερα βρέφη με βρογχιολίτιδα και ως εκ τούτου το χρονοδιάγραμμα της γέννησης σε σχέση με την εποχή RSV θα επηρεάσει τον κίνδυνο για νοσηλεία με RSV

- προϋπάρχουσα κατάσταση του αναπνευστικού συστήματος - «κατά τα άλλα» φυσιολογικά βρέφη που προσέρχονται στο νοσοκομείο για οξεία βρογχιολίτιδα έχουν αποδεικτικά στοιχεία απόφραξης των αεραγωγών πριν την ασθένειά τους, η οποία εξακολουθεί να επιμένει στη σχολική ηλικία (27)

- κάπνισμα μητέρας κατά την κύηση - υπάρχουν στοιχεία ανωμαλίας της λειτουργίας του ανοσοποιητικού στο αίμα του ομφάλιου λώρου στα μωρά των μητέρων που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αυτά τα μωρά τείνουν να έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση να αναπτύξουν στη συνέχεια σοβαρή βρογχιολίτιδα. Η επίπτωση αυτών των αλλαγών στην ανάπτυξη βρογχιολίτιδας δεν έχει ακόμη επεξεργαστεί λεπτομερώς (27)

- προωρότητα - στα πρόωρα μωρά που έχουν απόφραξη των αεραγωγών ως συνέπεια της προωρότητας και της επεξεργασίας του, ένας μικρότερος βαθμός της φλεγμονής των αεραγωγών από το συνηθισμένο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αναπνευστικές δυσκολίες (28)

- προϋπάρχουσα ασθένεια - αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου σε βρέφη με βρογχιολίτιδα - βρέφη με υποκείμενες συγγενείς ανωμαλίες ή χρόνια πνευμονική νόσο, όπως η κυστική ίνωση, έχουν αυξημένο κίνδυνο για πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου

- οικογένειες με χαμηλό εισόδημα, όπου τα παιδιά αναγκάζονται να ζουν σε ένα δωμάτιο με άλλα 6 άτομα

- η έλλειψη του θηλασμού συσχετίστηκε επίσης με πιο σοβαρή μορφή της νόσου

- η έκθεση στον καπνό του περιβάλλοντος (ETS) έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου σε νήπια – η έκθεση στους περιβαλλοντικούς ρύπους είναι πιθανό να επηρεάσει την αναπνευστική λειτουργία των βρεφών και να προδιαθέσει στην ανάπτυξη βρογχιολίτιδας κυρίως όταν η εγκυμονούσα μητέρα εκτίθεται σε μεγάλο βαθμό και για μεγάλη διάρκεια (29)

- τα παιδιά που ζουν σε σπίτια όπου μια ξυλόσομπα χρησιμοποιείται πάσχουν από βρογχιολίτιδα πιο συχνά

Συνοπτική καταγραφή των παραγόντων κινδύνου φαίνεται στον Πίνακα 1.

παράγοντας κινδύνου	επιπλοκές
βρέφη <3 μηνών	άπνοια
πρόωρα βρέφη, κάτω των 34 εβδομάδων	άπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια
παιδιά με ανοσοανεπάρκεια	αναπνευστική ανεπάρκεια
συγγενής καρδιακή νόσος	αναπνευστική ανεπάρκεια
παιδιά με νευρομυϊκές διαταραχές	αναπνευστική ανεπάρκεια
κυστική ίνωση	αναπνευστική ανεπάρκεια

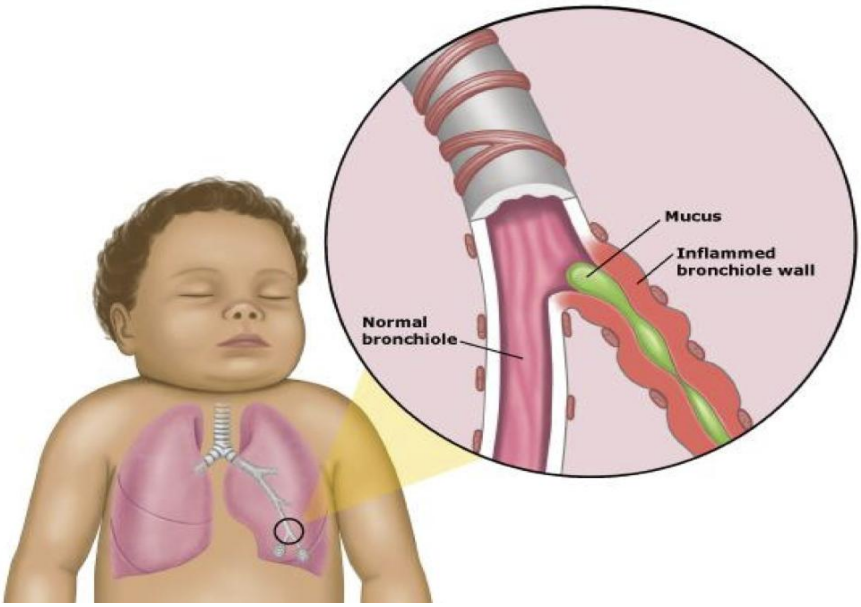
Πίνακας 1. Οι παράγοντες κινδύνου νόσησης από σοβαρή μορφή οξείας βρογχιολίτιδας

Α4. Παθοφυσιολογία οξείας βρογχιολίτιδας

Το επιθήλιο της αναπνευστικής οδού αποτελεί την είσοδο για τους ιούς του αναπνευστικού συστήματος και είναι η περιοχή της πρωταρχικής βλάβης κατά την οξεία βρογχιολίτιδα. Ο ιός μπορεί να καταστρέψει άμεσα το επιθήλιο της αναπνευστικής οδού με μόλυνση που οδηγεί στη νέκρωση ή έμμεσα με την προώθηση φλεγμονωδών αποκρίσεων. Αυτό έχει ως απώτερο αποτέλεσμα την απόφραξη των βρογχιολίων συνοδευόμενη από οίδημα και τη συσσώρευση της βλέννας και κυτταρικών υπολειμμάτων στους αεραγωγούς (Εικόνα 3) καθώς και την ευρεία απόφραξη των αεραγωγών η οποία είναι το κύριο εύρημα σε δείγματα από αυτοψία. Η βλάβη μπορεί να διαρκέσει για πολλές εβδομάδες ή και μήνες μετά από το πρώτο επεισόδιο οξείας βρογχιολίτιδας.

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για το ρόλο της εγγενούς ανοσοαπόκρισης στην αντιμετώπιση της νόσου. Η έμφυτη ανοσολογική απόκριση είναι σημαντική στον περιορισμό της εξάπλωσης των αναπνευστικών ιογενών λοιμώξεων εντός του πνεύμονα με απώτερο σκοπό την αποφυγή σοβαρών επιπτώσεων.Τα χαμηλά επίπεδα της

γάμμα ιντερφερόνης και ουσίας P στους αεραγωγούς έχουν συσχετιστεί με πιο σοβαρή ασθένεια, αν και ο μηχανισμός είναι ακόμη ασαφής (30). Η μόλυνση των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών ιδιαίτερα με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό ή ρινοϊό οδηγεί στην ενεργοποίηση της NF-κβ οδό με επαγωγή μιας ποικιλίας χημειοκινών, κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης και την προσκόλληση ουδετεροφίλων αλλά επίσης και δενδριτικών κυττάρων, μακροφάγων και λεμφοκυττάρων στους αεραγωγούς (31).



Εικόνα 3. Παθοφυσιολογία οξείας βρογχιολίτιδας

Α5. Αιτιολογία

Η βρογχιολίτιδα είναι πρωτογενώς μια ιογενής λοίμωξη. Βακτήρια μπορεί να εντοπιστούν στις ρινικές εκκρίσεις αλλά κυρίως ως επιμόλυνση. Υπάρχουν κάποιες σπάνιες περιπτώσεις εντόπισης άτυπων βακτηρίων ως μοναδικά αιτιολογικά στελέχη ωστόσο, όπως η Bordetella Pertussis, Mycoplasma Pneumoniae και Chlamydia Pneumoniae. Πρόσφατη μελέτη δείχνει ωστόσο ότι ο εκ των προτέρων αποικισμός των αεραγωγών με Streptococcus Pneumoniae, Moraxella Catarhalis, Haemophilus Influenzae προδιαθέτει στην ανάπτυξη οξείας βρογχιολίτιδας στη βρεφική ηλικία (32). Στον Πίνακα 2 καταγράφονται

τα βασικά αίτια της οξείας βρογχιολίτιδας (μικροβιακοί ή μη παράγοντες).

Ιοί	**Βακτήρια**	**Μύκητες**	**Άλλοι Παράγοντες**
Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (RSV)	Άτυπα Βακτήρια	Candida albicans	αερογενείς ρύποι
Ρινοϊός (RV)	Bordetella Pertussis/Parapertussis	Candida tropicalis	άσθμα
Αδενοϊός (AdV)	Haemophilus Influenzae		καπνός
Ιοί Κορόνα (h CoV)	Moraxella Catarhallis		
Ιοί Γρίπης/Παραγρίπης	Chlamydia Pneumoniae		
Ανθρώπινος Μεταπνευμονοϊός (h MPV)	Streptococcus Pneumoniae		
Ανθρώπινος Μποκα-ιός			

Πίνακας 2. Καταγραφή των αιτιολογικών παραγόντων οξείας βρογχιολίτιδας

Ένας αυξανόμενος αριθμός ιών έχουν συσχετιστεί με την επίπτωση της βρογχιολίτιδας, παρόλο που ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός παραμένει ο πιο συχνά απομονωμένος ιός (έως 75 % των περιπτώσεων) και η επίπτωση της βρογχιολίτιδας κορυφώνεται στην εποχή του. Η επαναμόλυνση με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό είναι επίσης κοινή , ακόμη και σε σύντομο χρονικό διάστημα, παρόλο που η πρωτογενής λοίμωξη είναι συνήθως η πιο σοβαρή. Ο ρινοϊός είναι το επόμενο πιο συχνό αίτιο και συνυπάρχει πολλές φορές και με άλλους ιούς , όπως με τον ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό (hMPV), τον ανθρώπινο boca-ιό , άλλους εντεροϊούς , τον αδενοϊό , τον ιό της γρίπης και της παραγρίπης

και τον ανθρώπινο κορόνα-ιό. Οι ιοί αυτοί μπορεί να ανιχνευτούν είτε ως μοναδικά στελέχη είτε ως συνυπάρχοντα στελέχη. Είναι πολύ συχνό περισσότεροι από ένας ιός να απομονωθούν από τον ίδιο ασθενή κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου βρογχιολίτιδας. Σαν μοναδικοί αιτιολογικοί παράγοντες αναφέρονται κυρίως ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, ο ρινοϊός και ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός. Οι υπόλοιποι παράγοντες περιγράφονται κυρίως ως συλλοιμώξεις. Διπλή ή ακόμα και τριπλή ιογενής λοίμωξη μπορεί να ανιχνευθεί ταυτόχρονα με RV και RSV.

Τα δεδομένα που συσχετίζουν τον τύπο του ιού και τη σοβαρότητα της νόσου είναι αντικρουόμενα, με ορισμένες μελέτες να ενοχοποιούν το ρινοιό-16 ή το νεότερα προστιθέμενο στέλεχος του ρινοιού C, άλλες τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό-19 κι άλλες να δηλώνουν ότι η βαρύτητα της νόσου είναι ανεξάρτητη από τον τύπο του ιού (33, 34). Η βαρύτητα της βρογχιολίτιδας που οφείλεται σε περισσότερους από έναν ιούς φαίνεται να είναι επίσης ασαφής και τα αποτελέσματα των μελετών είναι αρκετά αντικρουόμενα. Ένας στους πέντε ασθενείς με βρογχιολίτιδα βρέθηκε να είναι μολυσμένος από περισσότερους του ενός ιούς, αλλά η συλλοίμωξη που αποκτήθηκε κατά την εισαγωγή ήταν σπάνια και δεν συσχετίστηκε με πιο σοβαρή μορφή της νόσου. Ο επιμερισμός του δωματίου μεταξύ RSV-θετικών και RSV-αρνητικών ασθενών (την πρώτη ημέρα της εισαγωγής) αποδείχτηκε ότι δεν επηρέασε τον κίνδυνο συν-μόλυνσης, υποδεικνύοντας ότι η ομαδοποίηση των ασθενών με μόλυνση από RSV μολυνθεί από ασθενείς με μόλυνση από άλλους εκτός RSV αιτίων μπορεί να μην ενδείκνυται (35). Συγκεκριμένες συλλοιμώξεις έχουν ενοχοποιηθεί περισσότερο από άλλες. Για παράδειγμα, η συνύπαρξη αναπνευστικού συγκυτιακού ιού με ανθρώπινο μεταπνευμονοιό ή με τον ιό της γρίπης φαίνεται να οδηγούν σε πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου σε σχέση με τους άλλους ιούς (36, 37).

Η επιδημιολογία των <u>βασικών αιτιολογικών παθογόνων</u> βρογχιολίτιδας καθώς και η συχέτιση κάθε ιού ξεχωριστά με την επίπτωση και τη βαρύτητα της νόσου αναλύεται κάτωθι

α. Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (RSV)

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), μέλος της οικογένειας των παραμυξοϊών, είναι από τα πιο επικίνδυνα αναπνευστικά παθογόνα στελέχη τα τελευταία

40 χρόνια και η ανάπτυξη εμβολίων έναντί του έχει παρεμποδιστεί από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου ενεργοποίησης ως φυσικώς εμφανιζόμενη ασθένεια, όπως παρατηρήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1960 (38). Ο RSV είναι η πιο σημαντική αιτία ιογενούς βρογχιολίτιδας παγκοσμίως, είναι υπεύθυνος για 70 000 έως 126 000 νοσηλείες βρεφών για πνευμονία ή βρογχιολίτιδα κάθε χρόνο μόνο στις ΗΠΑ. Οι ηλικιωμένοι είναι επίσης σε κίνδυνο για λοίμωξη από RSV και 14 000 με 62 000 RSV-συνδεδεμένες νοσηλείες ηλικιωμένων συμβαίνουν κάθε χρόνο στις ΗΠΑ (21).

Ο ιός

Ο RSV είναι ιός με περίβλημα, είναι μεσαίου μεγέθους (120-300 nm) και αποτελείται από ένα μονό μη-τμηματικό αρνητικό κλώνο RNA. Το γεγονός ότι ο RSV είναι μη-τμηματικός θεωρείται σημαντικό, διότι ο ιός δεν επαναδιαχωρίζεται με άλλους ιούς. Σε αντίθεση με τους ιούς της γρίπης και το ροταϊό, έχει μια πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα ανακατάταξης, ειδικά με τους ιούς από άλλα είδη. Η επαναταξινόμηση μπορεί να οδηγήσει σε πιθανές αλλαγές στη γενετική σύνθεση του ιού, καθιστώντας έτσι τον ιό είτε περισσότερο λοιμογόνο ή περισσότερο ανθεκτικό στα υπάρχοντα αντισώματα του ορού στον άνθρωπο και στη μεσολαβούμενη κυτταρική ανοσολογική απόκριση (39).

Το γονιδίωμα είναι περίπου 15,000 νουκλεοτίδια σε μήκος και αποτελείται από ένα μόνο σκέλος του RNA με αρνητική πολικότητα. Διαθέτει 10 γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες - 11 υπάρχουν 2 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης του M2. Το γονιδίωμα μεταγράφεται διαδοχικά από NS1 έως L με μείωση των επιπέδων έκφρασης κατά το μήκος της . Οι NS1 και NS2 τύπου I αναστέλλουν την δραστικότητα ιντερφερόνης .Η N περιοχή του νουκλεοκαψιδίου κωδικοποιεί πρωτεΐνη που συνδυάζεται με το RNA γονιδιώματος που αποτελούν το νουκλεοκαψιδίου.

Η M περιοχή κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Matrix που απαιτείται για ιογενή συναρμολόγηση. Οι SH, G και F σχηματίζουν την ιική παλτό. Η πρωτεΐνη G είναι μία πρωτεΐνη επιφανείας που είναι σε μεγάλο βαθμό γλυκοζυλιωμένη. Λειτουργεί σαν την πρωτεΐνη σύνδεσης. Η πρωτεΐνη F είναι μία άλλη σημαντική επιφανειακή πρωτεΐνη κι επιτρέπει την

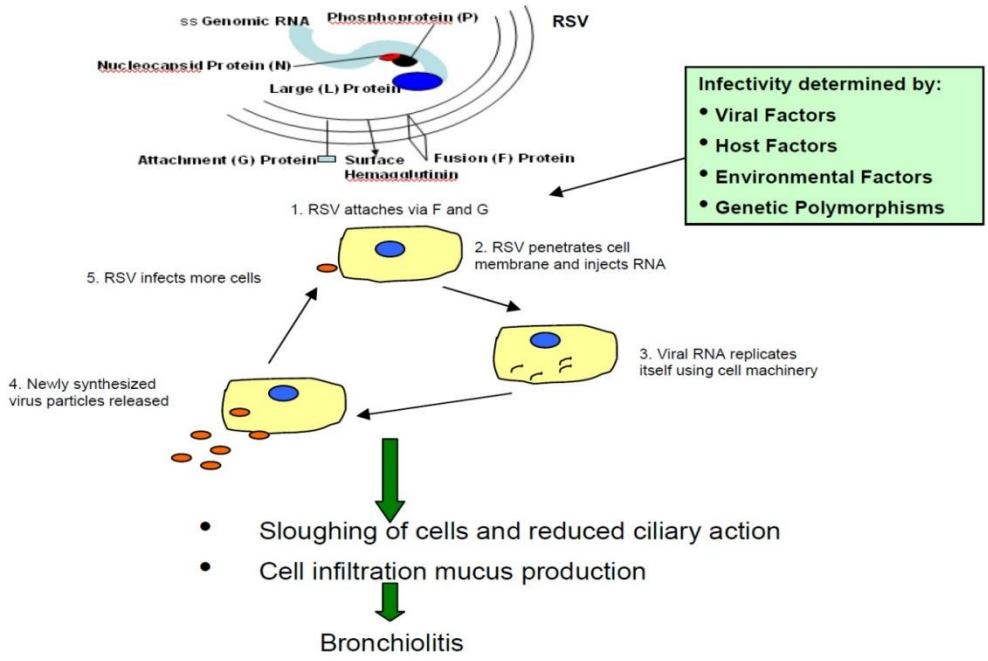
είσοδο του ιού μέσα στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου καθώς επίσης και το σχηματισμό συγκυτίων . Η πρωτεΐνη F είναι ομόλογη στα δύο υποτύπους του RSV. Σε αντίθεση , η πρωτεΐνη G διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο υποτύπων (39).

Πιστεύεται γενικά ότι η RSV λοίμωξη αρχίζει με την προσάρτηση της γλυκοπρωτεΐνης της (Z) σε κυτταρικές γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs), όπως η θειική ηπαρίνη και θειική χονδροιτίνη Β Εντούτοις, όλο και περισσότερα στοιχεία έχουν δείξει ότι η RSV λοίμωξη in vitro δεν εξαρτάται πλήρως από την πρωτεΐνη G. Άλλες κυτταρικές πρωτεΐνες, όπως το ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM) -1 και νουκλεολίνη , μπορεί επίσης να σχετίζονται με λοίμωξη RSV in vitro. Η ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που έχει RSV F, αλλά λείπει πρωτείνη G θα μπορούσε να μολύνει ακόμη τα κύτταρα-στόχους και να επάγει τη δημιουργία συγκυτίων με απόδοση παρόμοια ή μικρότερη από εκείνη του άγριου-τύπου ιού, γεγονός που υποδηλώνει ότι, σε αντίθεση με τα περισσότερα μέλη της οικογένειας των παραμυξοιών, ο RSV μπορεί να χρησιμοποιήσει πρωτεΐνη F να μεσολαβήσει όχι μόνο σύντηξη μεμβράνης, αλλά επίσης και στην ιική προσκόλληση (40).

Μέχρι στιγμής, έχουν εντοπιστεί αρκετά μικρά μόρια αναστολέων της εισόδου του RSV που στοχεύουν την πρωτεΐνη F. Οι αναστολείς της εισόδου του RSV εμφανίζουν υψηλή αντιϊκή δραστικότητα in vitro, γεγονός που υποδηλώνει σημαντική δυνατότητα για περαιτέρω ανάπτυξη νέων αντι-RSV θεραπειών [42,43]. Ένας αριθμός από αυτά τα μόρια έχουν ολοκληρώσει επιτυχώς προκλινικές και στις πρώιμες κλινικές μελέτες, αλλά για πολλούς λόγους, κανένα από αυτά δεν έχει περάσει μέσω μεγάλης κλίμακας κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους.

Μεταξύ των πιθανών στόχων για τον RSV είναι οι μη-δομικές (NS) πρωτεΐνες. Οι πρωτείνες NS έχουν πολλαπλές λειτουργίες κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του ιού, συμπεριλαμβανομένου του ανταγωνισμού της αντιικής δράσης της ιντερφερόνης και αυξάνουν άμεσα τον πολλαπλασιασμό του ιού.

Σχηματικά αναγράφεται ο τρόπος πολλαπλασιασμού του ιού (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Μηχανισμός εισόδου και πολλαπλασιασμού του RSV

<u>Εποχικότητα</u>

Πρόσφατες εκτιμήσεις από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) αναφέρει ότι ο RSV είναι υπεύθυνος ανά τον κόσμο για περισσότερες από 60 % των οξέων λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος , και περισσότερες από 80 % συμβαίνουν σε βρέφη κάτω του 1 έτους .

Εποχιακά κρούσματα συμβαίνουν κάθε χρόνο κατά τους χειμερινούς μήνες σε όλο τον κόσμο , ωστόσο η έναρξή της , κορυφή, και τη διάρκεια της σεζόν διαφέρουν από το ένα έτος στο άλλο και είναι δύσκολο να προβλεφθούν . Στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε όλο το βόρειο ημισφαίριο , οι ετήσιες επιδημίες αρχίζουν συνήθως το Νοέμβριο, με αιχμή τον Ιανουάριο ή τον Φεβρουάριο και θα ολοκληρωθούν τον Μάιο. Η κατά περιοχή μεταβλητότητα είναι σημαντική με τις υποτροπικές περιοχές όπως η Φλόριντα κορυφές να ακολουθούν λιγότερο προβλεπόμενο μοντέλο επίπτωσης . Σε όλο το νότιο ημισφαίριο , οι εποχικές επιδημίες εμφανίζονται επίσης κατά τους χειμερινούς μήνες , Μάιο μέχρι το Σεπτέμβριο. Σχεδόν όλα τα παιδιά έχουν μολυνθεί με RSV μέχρι την ηλικία των 2 ετών.

Από αυτά τα βρέφη που έχουν μολυνθεί , το 40 % θα αναπτύξει βρογχιολίτιδα. Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο 126.000 βρέφη (24,3 ανά 1.000), νοσηλεύονται στις ΗΠΑ λόγω βρογχιολίτιδας , με το 2-5 % αυτών που απαιτούν διασωλήνωση. Αν και αυτό αντιπροσωπεύει ένα μεγάλο βάρος , οι αριθμοί εκτός των ΗΠΑ είναι συγκλονιστικοί . Σε όλο τον κόσμο 1/200 βρέφη νοσηλεύονται κάθε χρόνο για βρογχιολίτιδα , με θνητότητα που αγγίζει το 5 % Η RSV λοίμωξη προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα , ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογέννητα βρέφη (<35 εβδομάδες κύησης) και σε νήπια με χρόνια πνευμονοπάθεια (π.χ. βρογχοπνευμονική δυσπλασία ή κυστική ίνωση). Η συχνότητα της σοβαρής ασθένειας είναι μεταξύ 2 και 3 μηνών , που αντιστοιχεί στο ναδίρ για τη μεταγεννητική προστασία που παρέχεται από τη μητρική ανοσοσφαιρίνη μέσω του πλακούντα κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Μετάδοση του ιού

Η μετάδοση του RSV γίνεται κυρίως μέσω της άμεσης επαφής των αναπνευστικών εκκρίσεων με επακόλουθο ενοφθαλμισμό του ρινοφάρυγγα ή επιπεφυκότα, ή με την είσοδο των μεγάλων αναπνευστικών σταγονιδίων από τη μύτη ή τα μάτια. Ο ιός μπορεί να παραμείνει σε βιώσιμη μορφή σε σκληρές επιφάνειες για έως 6 ώρες και στο δέρμα για 20 λεπτά.

Κλινική εικόνα λοίμωξης από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV)

Η RSV λοίμωξη σε παιδιά σχεδόν πάντα προκαλεί κλινικές εκδηλώσεις. Ωστόσο, αυτές μπορεί να διαφέρουν σε βαθμό σοβαρότητας ανάλογα με την ηλικία, με την ύπαρξη πιθανών συνοδών νοσημάτων του ασθενούς, την περιβαλλοντική έκθεση, και την ύπαρξη ιστορικού προηγούμενης λοίμωξης.

Τα βρέφη συνήθως παρουσιάζουν αρχικά ανώτερα αναπνευστικά συμπτώματα, όπως ρινική καταρροή και ρινική συμφόρηση, αλλά εντός περιόδου 2-4 ημερών μπορεί να εξελιχθεί σε συμμετοχή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με βήχα, συριγμό, αυξημένο έργο της αναπνοής, και κυάνωση.

Η υπάρχουσα αναπνευστική δυσχέρεια μπορεί να ποικίλει σε σοβαρότητα από μέτρια έως απειλητική για τη ζωή. Στην πιο σοβαρή

εκδήλωση της νόσου, τα βρέφη μπορούν επίσης να αναπτύξουν λήθαργο, πυρετό, κακή διατροφή, και μέση ωτίτιδα.

Η άπνοια είναι μια γνωστή επιπλοκή της λοίμωξης από RSV σε βρέφη, και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή ώστε να οδηγήσει σε θάνατο. Δεν είναι τυχαίο ότι ο ιός απομονώθηκε ήδη από το 1956 σε βρέφη με άπνοια.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι η παρατήρηση ότι σε ορισμένες περιπτώσεις ο RSV εμφανίζεται με άπνοια. Συνεπακόλουθα η επιστημονική κοινότητα στρέφει το ενδιαφέρον της στο κατά πόσο ο RSV μπορεί να εμπλέκεται στην πρόκληση του αιφνίδιου βρεφικού θανάτου.

Διάγνωση

Η διάγνωση τίθεται κλινικά με προσεκτική εξέταση του βρέφους (αερισμός, κυκλοφορία, πυρετός). Τα βρέφη παρουσιάζουν συχνά έκδηλη ρινική καταρροή η οποία παρεμποδίζει και τη σίτισή τους. Η εξάντληση και η απώλεια βάρους είναι μια συχνή παρατήρηση (41).

Στην ακρόαση είναι συνήθως αξιοσημείωτος ο διάχυτος συριγμός και οι χοντροί ρόγχοι. Ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακα συχνά περιλαμβάνουν το διμερή υπεραερισμό, την αποσπασματική ατελεκτασία, και περιβρογχική πάχυνση. Ασθενείς με σοβαρή συμμετοχή του αναπνευστικού συστήματος μπορεί επίσης να έχουν ακτινολογικά χαρακτηριστικά πιο συνεπή με πνευμονία με διάμεσο διήθηση (42).

Αντιμετώπιση

Τα περισσότερα βρέφη με λοίμωξη RSV έχουν μια ήπια, αυτοπεριοριζόμενη νόσο, που αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά στα εξωτερικά ιατρεία. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει στενή παρακολούθηση με ιδιαίτερη προσοχή στην αντιμετώπιση της αναπνευστικής δυσχέρειας, με τήρηση στις ανάγκες σε οξυγόνο, και με ενυδάτωση. Τα βρέφη με δυσκολία σίτισης, με έντονη αναπνευστική δυσχέρεια, ή με αυξημένη ανάγκη για συμπληρωματικό οξυγόνο απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο για πιο εντατική παρακολούθηση (42).

Ανεξάρτητα από τη ρύθμιση στην οποία ο ασθενής υποβάλλεται όταν είναι σε θεραπεία , ο στυλοβάτης της θεραπείας παραμένει η

υποστηρικτική φροντίδα η οποία περιλαμβάνει υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος και επαρκή διαχείριση υγρών και τροφής. Τα παιδιά με κορεσμό οξυγόνου λιγότερο ή ίσο με 92 % λαμβάνουν υγροποιημένο οξυγόνο. Η ρινική απόφραξη είναι ένα κοινό πρόβλημα , και δεδομένου ότι τα μικρά βρέφη αναπνέουν υποχρεωτικά από τη μύτη, η απόφραξη μπορεί να παροξύνει την αναπνευστική δυσχέρεια.

Η φυσιοθεραπεία των πνευμόνων εντείνει την προσπάθεια για την κινητοποίηση των εκκρίσεων και για την πρόσληψη οξυγόνου από τα ατελεκτασικά τμήματα του πνεύμονα (43).

Ωστόσο, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι βρέφη με υποξαιμία που δεν υποχωρεί παρά τη λήψη συμπληρωματικού οξυγόνου ή με επίμονη αναπνευστική δυσχέρεια ή προοδευτική αναπνευστική ανεπάρκεια, συνήθως απαιτούν είτε μη επεμβατική υποστήριξη με ρινική συνεχή θετική πίεση αεραγωγών ή διασωλήνωση. Ο μηχανικός αερισμός μέσω θετικής πίεσης υπήρξε μια σημαντική πρόοδος στη μεταχείριση των βρεφών με RSV βρογχιολίτιδα από το 1960 και μειώνει σημαντικά τη θνητότητα.

Επίσης , τα βρέφη με σοβαρή νόσο που δεν ανταποκρίνεται σε αυτές τις διαδικασίες μπορούν να επωφεληθούν από εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης (ECMO).

Σε βρέφη με σοβαρή δυσκολία στη σίτιση, πρέπει να ελέγχεται η επαρκής λήψη υγρών και η διατροφή μέσω τοποθέτησης ρινογαστρικού ή ορογαστρικού σωλήνα σίτισης.

Η θεραπεία με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα για την πρόληψη RSV στα πρόωρα βρέφη μείωσε σημαντικά τον αριθμό του αναφερόμενου συριγμού κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής , ακόμη και μετά το τέλος της θεραπείας και εκτός της εποχής του RSV. Είναι αξιοσημείωτο ότι η πρόληψη για RSV μείωσε το συριγμό, αλλά η δύσπνοια δεν εξαλείφθηκε. Η χορήγηση «palivizumab» συνδέθηκε με μια σχετική μείωση κατά 61% στον αριθμό των ημερών συριγμού, ένα εύρημα που δείχνει ότι η RSV λοίμωξη αποτελεί ισχυρό εκλυτικό παράγοντα συριγμού στα βρέφη (44).

β. Ανθρώπινος Ρινοϊός (RV)

Οι ανθρώπινοι ρινοϊοί (HRVs) έχουν περιγραφεί διαχρονικά ως η πιο συχνή αιτία του κοινού κρυολογήματος . Υπό αυτό το πρίσμα , αποτελούν σημαντικά παθογόνα επειδή το κοινό κρυολόγημα είναι ιδιαίτερα διαδεδομένο και ενοχλητικό, και από οικονομική σκοπιά, αποτελεί μια σημαντική δημοσιονομική δαπάνη.

Σε μια μελέτη του 2003 εκτιμάται ότι οι δαπάνες για τα φάρμακα για το κοινό κρυολόγημα στις Ηνωμένες Πολιτείες υπερέβη τα 4 δισεκατομμύρια δολάρια , συμπεριλαμβανομένων 1,1 δισ. δολαρίων που δαπανώνται σε ακατάλληλες συνταγές για αντιβιοτικά.

Όταν η εύρεση μιας θεραπείας για το κοινό κρυολόγημα τέθηκε ως στόχος, οι ανθρώπινοι ρινοϊοί ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά (δεκαετία του 1950 και του 1960). Η βασική βιολογία του κύκλου αντιγραφής είχε ήδη περιγραφεί και οι περισσότεροι ρινοϊοί βρέθηκαν να αναπαράγονται καλύτερα στους 33 ° έως 35 ° C γεγονός που συμφωνεί με το ρόλο τους ως παθογόνα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Ο ιός

Οι ανθρώπινοι ρινοϊοί (HRVs) δεν έχουν περίβλημα, το γενετικό τους υλικό είναι μονόκλωνο RNA (+ ssRNA) κι ανήκουν στο γένος των εντεροϊών της οικογένειας Picornaviridae.

Η 3D-πολυμεράση είναι απαραίτητη για τη σύνθεση του νέου γονιδιώματος, αλλά δεν έχει δυνατότητα ελέγχου της ανάγνωσης, γεγονός που οδηγεί στην δημιουργία μεταλλάξεων ανά κύκλο αντιγραφής ικανό να προβλέψει απίστευτα ποσοστά αντικατάστασης νουκλεοτιδίων για τον ιό κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας. Ωστόσο, τα πραγματικά ποσοστά αναπλήρωσης είναι μεταξύ των 5 × 10-2 και 5 × 10-4 ανά περιοχή ετησίως.

Οι ρινοϊοί παρουσιάζουν τεράστια ποικιλομορφία, εκατό περίπου οροτύπους σε δύο ομάδες (Α και Β) αρχικά, ενώ πρόσφατα η νέα ομάδα ρινοιών (RV-C) έχει προστεθεί (45).

Από τις δεκάδες νέα στελέχη ρινοϊού C που έχουν περιγραφεί τα τελευταία χρόνια, αναγνωρίζεται τώρα ότι αυτοί οι συγκεκριμένοι ιοί, καθώς και πρόσθετες ποικιλίες των ομάδων Α και Β είναι πολύ

διαδεδομένοι και συνεχώς συν-κυκλοφορούν σε όλες τις ηπείρους ανά τον κόσμο. Στα παιδιά, οι λοιμώξεις από το ρινοϊό C σχετίζονται με συμπτώματα γρίπης, οξεία λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ή βρογχιολίτιδα και πνευμονία, ιδίως σε παιδιά (46) και με έντονο συριγμό και με παροξύνσεις άσθματος (47). Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο HRV-C μπορεί να είναι πιο μολυσματικός, μιας και οι HRV-C λοιμώξεις φαίνεται να υπεραντιπροσωπεύονται σε ορισμένες μελέτες των παιδιών με πνευμονία, ή οξύ συριγμό και εξάρσεις άσθματος (47). Πρόσθετες πληθυσμιακές μελέτες απαιτούνται για να τεθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την επιδημιολογία των ρινοϊών και την παθογένειά τους.

Ρινοϊός C

Δεδομένα από μελέτες με βάση μοριακές μεθόδους διάγνωσης στις Ηνωμένες Πολιτείες (48), την Αυστραλία(49), το Χονγκ Κονγκ (50), την Κίνα (51) και τη Γερμανία (52) καταδεικνύουν ότι υπάρχουν τουλάχιστον πενήντα περισσότερα στελέχη ρινοϊού από ό,τι είχε προηγουμένως εκτιμηθεί.

Ανάλυση του πλήρους γονιδιώματος αυτών των προσφάτως προσδιορισμένων ρινοϊών δείχνει ότι η πλειοψηφία ανήκει σε ένα μοναδικό είδος που σήμερα ονομάζεται HRV - C (53). Όπως και πολλά άλλα είδη που ανακαλύφθηκαν πρόσφατα, οι HRV - Cs δεν αναπτύσσονται στο πρότυπο καλλιέργειας ιστού , και αυτό το χαρακτηριστικό εξηγεί γιατί για την ανακάλυψή τους απαιτείται η ανάπτυξη της μοριακής διαγνωστικής. Αρκετά πρόσφατα μια ερευνητική ομάδα έδειξε ότι η καλλιέργεια επιθηλιακών κυττάρων από τους ρινικούς κόλπους παρέχει ένα χρήσιμο εργαλείο για ποσοτικές μελέτες της αντιγραφής του HRV-C. Η ικανότητα του HRV-C να πολλαπλασιάζεται εξίσου καλά στους 34 ° C και 37 ° C εξηγεί την ικανότητά του να προκαλεί ασθένειες και του κατώτερου αεραγωγού σε βρέφη και παιδιά με άσθμα.

Σε διάφορες μελέτες, οι HRV - Cs συνδέονται πιο συχνά με σοβαρές παροξύνσεις άσθματος σε σχέση με άλλα είδη (54), και υπάρχει μια αναφορά περίπτωσης ενός ιού HRV - C που προκαλεί συστηματική λοίμωξη (55). Η επιδημιολογία τους είναι πολύπλοκη. Έως 20 στελέχη HRV-C κυκλοφορούν μέσω μιας κοινότητας κατά τη διάρκεια μιας σεζόν . Επιπλέον, τα επικρατούντα στελέχη HRV-C διαφέρουν σημαντικά από

τόπο σε τόπο και από εποχή σε εποχή. Προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες θα πρέπει να προσδιορίσουν τη σχετική λοιμογόνο δύναμη του HRV - C .

Παθογένεια

Οι λοιμώξεις με ρινοιό μπορεί να μεταδοθούν είτε αερογενώς ή μετά την επαφή με μολυσμένες εκκρίσεις. Με την έναρξη της λοίμωξης, τα αναπνευστικά συμπτώματα παρουσιάζονται ως αποτέλεσμα καταστροφής του φυσιολογικού ιστού των αεραγωγών λόγω της άμεσης δράσης του ιού καθώς και ως αποτέλεσμα προφλεγμονωδών ανοσοαποκρίσεων στη λοίμωξη (56).

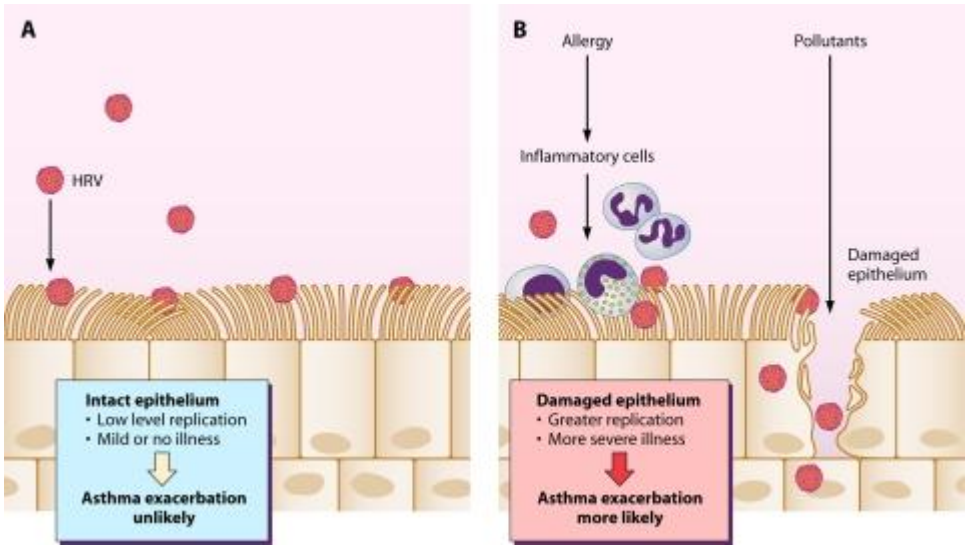
Ο ιός προκαλεί βλάβη στο επιθήλιο σε τέτοιο βαθμό ώστε να μπορεί να διαταράξει τη φυσιολογία των αεραγωγών μέσα από μια σειρά διαφορετικών οδών. Για παράδειγμα, το οίδημα των επιθηλιακών κυττάρων συνοδευόμενο από την παραγωγή βλέννας είναι υπεύθυνο για την απόφραξη των αεροφόρων οδών και τον επακόλουθο συριγμό. Η αντιγραφή του ιού εκκινείται από την εγγενή ανοσοαπόκριση εντός του επιθηλιακού κυττάρου, δηλαδή από την επαγωγή των ιντερφερονών, διάφορων αντι-ιικών κυτταροκινών και χημειοκινών που στρατολογούν τα φλεγμονώδη κύτταρα εντός του αεραγωγού. Υπάρχουν αποδείξεις ότι ο ρινοϊός, όπως και πολλοί άλλοι ιοί, έχει αναπτύξει μηχανισμούς για να αναστέλλει την ανοσοαπόκριση, όπως για παράδειγμα την επαγωγή πρωτεϊνών όπως RIG-I και IPS-1 που εμπλέκονται σε μονοπάτια για την αναγνώριση του ιού. Στην Εικόνα 4 περιγράφεται η πιθανότητα εξάρσεων άσθματος σαν αποτέλεσμα της βλάβης των επιθηλιακών κυττάρων από λοίμωξη με ρινοϊό (57).

Η πλειονότητα των κυττάρων που προσέρχονται στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια οξέος κρυολογήματος είναι τα ουδετερόφιλα, ενώ μικρότεροι είναι οι αριθμοί μονοπύρηνων κυττάρων και ηωσινοφίλων. Η ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων πιθανόν μεσολαβείται από μηχανισμούς που εμπλέκονται στην απόφραξη των αεροφόρων οδών και είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση συμπτωμάτων από τους κατώτερους αεραγωγούς. Για παράδειγμα, η απελευθέρωση της ελαστάσης από ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα προκαλεί την έκκριση βλέννας από τα επιθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, οι αλλαγές στον αριθμό

των ουδετεροφίλων στις ρινικές εκκρίσεις σχετίζονται με την ένταση των αναπνευστικών συμπτωμάτων (58).

Τα μονοπύρηνα κύτταρα προσέρχονται εντός των άνω και κάτω αεραγωγών κατά τα πρώτα στάδια μιας ιικής λοίμωξη του αναπνευστικού και χρησιμεύουν για να περιορίσουν την έκταση της μόλυνσης και για να σταματήσει ο πολλαπλασιασμός του ιού στα μολυσμένα επιθηλιακά κύτταρα.

Σχηματική απεικόνιση ακολουθεί στην Εικόνα 5.



Εικόνα 5. Α) Το ανέπαφο επιθήλιο της αναπνευστικής οδού είναι ανθεκτικό στη μόλυνση με ρινοϊό. Αν το επιθήλιο είναι υγιές, είναι λιγότερο πιθανό να ξεκινήσει μια μόλυνση έκθεση σε ρινοϊό, και εάν η λοίμωξη συμβεί, το επίπεδο αντιγραφής είναι χαμηλό και η βαρύτητα της νόσου είναι ήπια (Β) Αλλεργίες και ρύποι μπορεί να βλάψουν το επιθήλιο μέσω μιας ποικιλίας μηχανισμών-χρόνια κυτταρική φλεγμονή που μπορεί να διαταράξει επιθηλιακά κύτταρα, ή ρύποι που μπορούν να έχουν άμεσες τοξικές επιδράσεις σε επιθηλιακά κύτταρα. Όταν το επιθηλιακό στρώμα είναι τραυματισμένο, η έκθεση σε ρινοϊό οδηγεί σε αυξημένη ιική αντιγραφή και πιο σοβαρή ασθένεια. Σε ασθενείς με άσθμα, σοβαρά κρυολογήματα είναι πιο πιθανό από ό, τι ήπιες ή ασυμπτωματικές λοιμώξεις να προκαλέσουν οξείες παροξύνσεις άσθματος

<u>Παράγοντες Κινδύνου</u>

Η πιο σοβαρή εκδήλωση βρογχιολίτιδας από ρινοϊό συνδέεται στενά με ορισμένους παράγοντες.

Οι παράγοντες αυτοί αφορούν την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους, διάφορα προσωπικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με ιστορικό αλλεργίας ή άσθματος, με τον τρόπο ζωής, τη διατροφή, την ηλικία και την ανοσολογική απάντηση.

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι αλλεργίες και το άσθμα μπορεί να σχετίζονται με πιο σοβαρή ιογενή ασθένεια του αναπνευστικού συστήματος μέσω αναστολής της αντι-ιικής απάντησης με διάφορους μηχανισμούς. Στα βρέφη, έχουν δημοσιευτεί διάφορες μελέτες που αξιολογούν κατά πόσον τα «ατοπικά» χαρακτηριστικά, όπως η αλλεργία, ατοπική δερματίτιδα, ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας αυξάνουν τον κίνδυνο οξείας βρογχιολίτιδας. Αν και η βιβλιογραφία δεν έχει δείξει ξεκάθαρα κατά πόσο η βρογχιολίτιδα από ρινοιό είναι αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη ατοπίας ή/και άσθματος, αυτό που είναι σαφές είναι ότι τα βρέφη που έχουν ατοπικά χαρακτηριστικά είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη πρόσθετων επεισοδίων συριγμού , ή και άσθματος στη νεότερη σχολική ηλικία.

Σε μελέτη που έγινε σε τμήμα επείγουσας φροντίδας, ατομικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη συριγμού συμπεριλαμβάνουν την ανίχνευση συνηθέστερα ρινοιού στους αεραγωγούς, την παρουσία αλλεργιογόνων και αποδεικτικά στοιχεία ηωσινοφιλικής φλεγμονής.

Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν αυτές τις αλληλεπιδράσεις ιού – αλλεργιογόνου και ειδικότερα στα πλαίσια της λοίμωξης με ρινοϊό.

Μια λογική ερμηνεία αφορά τη βλάβη του επιθηλίου. Οι ιογενείς λοιμώξεις διαταράσσουν τη λειτουργία του φραγμού του επιθηλίου των αεραγωγών, οδηγώντας πιθανώς σε αυξημένη απορρόφηση των αλλεργιογόνων και / ή άλλων ερεθισμάτων κατά μήκος του τοιχώματος των αεραγωγών και έπειτα από έντονη φλεγμονή. Αντιστρόφως, διαφορετική θεωρία υποστηρίζει ότι τα άθικτα επιθηλιακά στρώματα είναι δύσκολο να μολυνθούν «in vitro» με ρινοϊό, και η έκθεση σε αλλεργιογόνα και σε ρύπους βλάπτουν το επιθήλιο της αναπνευστικής οδού καθιστώντας το ευένδοτο σε λοιμώξεις.

Εκτός από αλληλεπιδράσεις μεταξύ ρινοϊού κι επιθηλίου, υπάρχει μια σειρά επιπρόσθετων αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα μεταξύ συστατικών του ίδιου του ανοσοποιητικού συστήματος.

Για παράδειγμα, η προϋπάρχουσα ατοπική προδιάθεση μπορεί να καθιστά το επιθήλιο λιγότερο ικανό να παράγει ιντερφερόνες κατά τη λοίμωξη με ρινοιό ή οι μεσολαβητές που εκκρίνονται από το ατοπικό επιθήλιο διεγείρουν τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα ομάδας 2.

Αντιμετώπιση οξείας βρογχιολίτιδας από ρινοϊό

Η θεραπεία για την προκαλούμενη από ρινοϊό βρογχιολίτιδα δε διαφέρει από τα κοινά πρωτόκολλα θεραπείας για τη βρογχιολίτιδα που θα περιγραφούν κάτωθι.

Ο εμβολιασμός για το ρινοϊό δε θεωρείται εφικτός, δεδομένου του μεγάλου αριθμού των οροτύπων, αν και τα αντισώματα για τη VP4 περιοχή που μπορούν να εξουδετερώσουν πολλοί ορότυποι έχουν πρόσφατα δημιουργηθεί (50). Νεότερες προσεγγίσεις βασίζονται στην παρεμπόδιση του κύκλου ιικής αντιγραφής ή της ειδικής απόκρισης, συμπεριλαμβάνοντας την ιντερφερόνη-βήτα και μόρια που δεσμεύουν τον ιό (διαλυτό ICAM - 1 , Pirodavir και Pleconaril) και ένα μόριο αντιικής πρωτεάσης (rupintrivir) (59). Ίσως το γεγονός ότι τα στελέχη HRV - C είναι κοινά αλλά έχουν διακριτή βιολογία συνέβαλαν στην υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα των αναπτυσσόμενων αντιικών HRV σε κλινικές δοκιμές. Τα διαφορετικά στελέχη του HRV - C πρέπει να συμπεριληφθούν υπόψιν σε προγράμματα για την ανακάλυψη φαρμάκων (60).

γ. Ανθρώπινος Μεταπνευμονοϊός

Περιγραφόμενος για πρώτη φορά το 2001, ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (hMPV) αποτελεί ένα από τα κύρια ιογενή παθογόνα υπεύθυνα για οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος στα παιδιά αλλά και στους ηλικιωμένους και σε άτομα με μειωμένη ανοσία (61).

Ο ιός

Η γενετική ανάλυση των κλινικά απομονωμένων στελεχών αποκάλυψε δύο μεγάλες ομάδες (A και B) και τέσσερις "ήσσονος σημασίας" υπο-ομάδες (A1, A2, B1 και B2), κυρίως με βάση τη μεταβλητότητα της αλληλουχίας στην περιοχή σύνδεσης (G) και σύντηξης (F) στην επιφάνεια του ιού. Η ύπαρξη δύο επιπλέον υποομάδων, A2a και A2b, έχει επίσης συζητηθεί.

Οι ορότυποι του ανθρώπινου μεταπνευμονοϊού είναι πολλοί και το γεγονός αυτό διεγείρει έντονες ερευνητικές συζητήσεις. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, η πρωτεΐνη F αποτελεί έναν κοινό αντιγονικό

προσδιοριστή που μεσολαβεί την αντιγονικότητα και την προστασία, ενώ άλλες μελέτες έχουν αναφέρει διαφορές στην αντιδραστικότητα μεταξύ των δύο γονοτύπων.

Επιδημιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά

Παγκόσμιες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα περισσότερα παιδιά κάτω της ηλικίας των 5 ετών έχουν ήδη μολυνθεί με τον ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό. Επιδημιολογικά ο μεταπνευμονοϊός δείχνει ανάλογη κατανομή με τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και πιο ειδικά

α. δεν παρουσιάζει διαφοροποίηση μεταξύ των ηπείρων

β. έχει εποχιακή κατανομή με κύρια επίπτωση το χειμώνα και την άνοιξη

γ. μεταδίδεται κυρίως αερογενώς μέσω σταγονιδίων

Κλινικά, παρουσιάζει σημαντικές ομοιότητες με τη βρογχιολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και γενικά συνυπάρχει σε μεγάλο ποσοστό με τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό στις ρινικές εκκρίσεις των βρεφών που νοσηλεύονται με οξεία βρογχιολίτιδα.

Αντιμετώπιση οξείας βρογχιολίτιδας από ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό

Η αντιμετώπιση οξείας βρογχιολίτιδας από ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό δε διαφέρει από τα πρωτόκολλα αντιμετώπισης οξείας βρογχιολίτιδας. Δεν υπάρχει αποδεδειγμένη θεραπευτική ή προφυλακτική θεραπεία με μεγάλη αποτελεσματικότητα συγκεκριμένα για τον ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό, ενώ οι προσπάθειες που έχουν γίνει για την ανάπτυξη εμβολίου αντιμετωπίζουν δυσκολία στην πρόκληση ισχυρής και μεγάλης διάρκειας ανοσολογικής απάντησης (61).

δ. Ανθρώπινος Αδενοϊός

Οι αδενοϊοί είναι μία μεγάλη οικογένεια ιών που περιλαμβάνει πάνω από 60 υποτύπους, πολλοί από τους οποίους είναι γνωστό ότι προκαλούν στον άνθρωπο ασθένειες όπως η επιπεφυκίτιδα, αναπνευστικές ή/και γαστρεντερικές διαταραχές (62)

Στο αναπνευστικό σύστημα οι αδενοϊοί έχουν συνδεθεί με διάφορες λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος.

Οι αδενοϊοί ενοχοποιούνται για ένα μεγάλο ποσοστό ιογενούς πνευμονίας (κυρίως ο ορότυπος 3) καθώς και για αρκετά επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας (63)

Σε μια αναδρομική μελέτη 193 παιδιών που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο Winnipeg στον Καναδά με κατώτερη αναπνευστική λοίμωξη, ο αδενοϊός ανιχνεύτηκε σε μεγάλο ποσοστό. Ο μέσος όρος ηλικίας αυτών των παιδιών ήταν 9.5 μήνες και η λοίμωξη με αδενοϊό σχετίστηκε με σημαντικά πιο αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι πέντε ανθρώπινοι υπότυποι αδενοϊών (Ad5, AD9, Ad31, Ad36, Ad37) συνδέονται με αυξημένη παχυσαρκία *in vitro* και *in vivo*. Πειραματική μόλυνση με Ad5, Ad36, και Ad37 οδηγεί σε περίσσεια λιπώδους ιστού ή σε αύξηση του σωματικού βάρους σε πειραματόζωα (62).

Δεδομένης της στενής συσχέτισης της παχυσαρκίας με την ανάπτυξη άσθματος, τόσο η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των παιδιών με βρογχιολίτιδα από αδενοϊό όσο και ο εμβολιασμός για αδενοϊό αποτελούν σοβαρά αντικείμενα ερευνητικής μελέτης (64).

ε. Ιός boca

Ο ιός boca ανακαλύφθηκε από ρινοφαρυγγικά δείγματα μετά από μοριακή ανάλυση ακολουθίας. Τα στενότερα συγγενή στελέχη του ήταν παρβοϊοί από βοοειδή και από σκύλους. Ο νέος ιός ονομάστηκε ανθρώπινος boca-ιός. Στο διάστημα 2009-2010, το γένος αυξήθηκε κατά τρία επιπλέον είδη ανθρώπινων boca-ιών, τους HBoV2, HBoV3 και HBoV4. Ο HBoV1 έχει ανιχνευθεί κυρίως σε αναπνευστικά δείγματα (περίπου 1,5 - 19% των δειγμάτων) αλλά επίσης στον ορό, τις αμυγδαλές, το σάλιο και τα ούρα (65, 66).
Σε αντίθεση με τον HBoV1,οι HBoV2-4 εμφανίζονται, κυρίως, στα ανθρώπινα κόπρανα αλλά σπανίως και στην αναπνευστική οδό. Παρά το γεγονός ότι ο HBoV1 έχει απομονωθεί σε άτομα όλων των ηλικιών, κυρίως συναντάται σε μικρά παιδιά. Η πιο συχνή ηλικία πρωτογενούς λοίμωξης είναι μέχρι την ηλικία των 4 ετών. Αρκετά ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο HBoV1 ανιχνεύεται συχνά και σε ασυμπτωματικά παιδιά (67).

Δεδομένα από επιστημονικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο HboV, σε

υψηλό ιικό φορτίο, θα μπορούσε να είναι ένας αιτιολογικός παράγοντας για νόσο της αναπνευστικής οδού, συμπεριλαμβανομένης της οξείας βρογχιολίτιδας, ενώ ο ακριβής ρόλος του HBoV σε χαμηλό ιικό φορτίο, ως αιτίας ή ως παθοφυσιολογικού συμπαράγοντα, παραμένει να προσδιοριστεί (68).

στ. Ιός κορόνα

Οι ιοί κορόνα (coronaviruses NL63 ΚΑΙ HKU1) απομονώθηκαν για πρώτη φορά σε μεγάλο ποσοστό από ασθενείς με αναπνευστικά συμπτώματα κατά την περίοδο 2004-2005[7-9].

Τα πιο γνωστά στελέχη 229E και OC43 μπορεί να ανιχνευθούν σε ένα μικρό ποσοστό των ατόμων όλων των ηλικιών [31]. Αυτοί οι ιοί έχουν κυρίως συσχετιστεί κυρίως με ήπιες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αν και σε μικρότερα ποσοστά έχουν σχετιστεί και με σοβαρές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, με διάρροια και με κοιλιακό άλγος [31-33].

Χρόνιες υποκείμενες νόσοι, η ανοσοκαταστολή, η ιδρυματοποίηση και τα γηρατειά αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών μολύνσεων από κορόνα-ιούς, που μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο [10,31].

Οι CoV-NL63 και CoV-HKU1 προκαλούν ακανόνιστες επιδημίες. Οι κορόνα-ιοί αποτελούν μέλη της οικογένειας Coronaviridae, είναι καλυμμένοι ιοί με ένα μεγάλο μονόκλωνο RNA ως γονιδίωμα [8].

Η ανίχνευση των CoV-NL63 και CoV HKU1 γίνεται με μοριακές μεθόδους όπως RT-PCR. Δεν υπάρχει ειδική αντι-ιική θεραπεία ή εμβόλιο που να είναι διαθέσιμο [37].

ζ. Ο ιός της παραγρίπης

Οι ανθρώπινοι ιοί της παραγρίπης (HPIVs) διαθέτουν μονό περίβλημα, μια αρνητικής κατεύθυνσης RNA ακολουθία και ανήκουν στην οικογένεια των παραμυξοϊών (Paramyxoviridae).

Τέσσερις γενετικά διαφορετικοί τύποι έχουν οριστεί, συμπεριλαμβανομένων HPIV1 και 3 που ανήκουν στο γένος των Respiro-ιών και HPIV2 και 4 στο γένος Rubula-ιών [1].

Οι HPIV4 διαιρούνται περαιτέρω σε 4A και 4B υποτύπους με αναστολή αιμοσυγκόλλησης ενώ ο HPIV1 χωρίστηκε σε δύο μεγάλες κατηγορίες και ο HPIV3 διαιρέθηκε σε τρεις μεγάλες κατηγορίες.

Παρά το γεγονός ότι ο HPIV4 έχει σπάνια αναφερθεί, οι HPIV 1-3 πρώτα ανακαλύφθηκαν το 1959 και αποτελούν σημαντική αιτία διαφόρων οξέων λοιμώξεων του αναπνευστικού σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένης της ρινίτιδας, της μέσης ωτίτιδας, της λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, της βρογχίτιδας, της βρογχιολίτιδας και της πνευμονίας και μπορούν να ανιχνευτούν τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες καθώς μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά συμπτώματα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών.
[6]

η. Ο ιός της γρίπης

Οι ιοί γρίπης είναι RNA ιοί που συνθέτουν τρία από τα πέντε γένη της οικογένειας των ορθομυξοϊών (ιός της γρίπης A, ιός της γρίπης B και ιός της γρίπης C) (69).

Αυτοί οι ιοί έχουν μόνο μακρινή σχέση με τους ιούς παραγρίπης, οι οποίοι είναι RNA ιοί που ανήκουν στην οικογένεια των παραμυξοϊών. Μια τέταρτη οικογένεια των ιών της γρίπης (η γρίπη D) απομονώθηκε για πρώτη φορά το 2012 (70).

Η λοίμωξη από ιό της γρίπης τύπου A τείνει να εμφανίζεται σε μικρότερες ηλικίες (2-4 ετών) σε σύγκριση με εκείνες που προκαλούνται από τον ιό της γρίπης τύπου B (4-10 ετών). Τα ποσοστά νοσηλείας που σχετίζονται με τη γρίπη σε παιδιά μικρότερα των 3 ετών δεν είναι σταθερά και μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια των διαφόρων εποχών της γρίπης, ανάλογα με τα ποσοστά εύρεσης στο γενικό πληθυσμό.

Όπως θα αναφερθεί και σε επόμενη ενότητα, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά της γρίπης σε έγκυες μητέρες καθώς και σε βρέφη κάτω των 6 μηνών (71) ως προς την πρόληψη ανάπτυξης λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος στην προσχολική και σχολική ηλικία.

Α6. Κλινική Εικόνα Οξείας Βρογχιολίτιδας

Καθότι η βρογχιολίτιδα επηρεάζει κυρίως τα βρέφη, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αρχικά όχι τόσο έντονες. Τα βρέφη μπορούν να γίνουν όλο και πιο ιδιότροπα και παρουσιάζουν δυσκολία στη σίτιση κατά τη διάρκεια της περιόδου επώασης μεταξύ 2-5 ημερών. Συνήθως συνυπάρχει χαμηλή πυρετική κίνηση έως 37.5 ^{o}C, αύξηση ρινικής καταρροής και ρινική συμφόρηση συνήθως μετά την περίοδο επώασης. Επί μία περίοδο 2-5 ημερών, η αναπνευστική λοίμωξη προχωρεί από το ανώτερο προς το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, και αυτή η εξέλιξη οδηγεί στην ανάπτυξη βήχα, δύσπνοιας, συριγμού και δυσκολίας στη σίτιση. Στη σοβαρή της μορφή εξελίσσεται σε αναπνευστική δυσχέρεια με ταχύπνοια, πλήρη ρινική συμφόρηση, υπαναχωρήσεις του στέρνου, ταχυκαρδία, ευερεθιστότητα, και, ενδεχομένως, κυάνωση (72).

Οι βασικές ενδείξεις για την εισαγωγή στο νοσοκομείο περιγράφονται στον Πίνακα 3, ενώ ο υπολογισμός του συντελεστή κλινικής βαρύτητας αναγράφεται στον Πίνακα 4 (73).

ενδείξεις για εισαγωγή
κορεσμός οξυγόνου<92%
σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια
ανεπαρκής σίτιση
άπνοια
πρόωρα βρέφη με σχετικούς παράγοντες κινδύνου
υποκείμενη νόσος ή ύπαρξη κινδύνου για σοβαρή νόσο
σοβαρή δυσχέρεια στη σίτιση
απουσία ικανότητας παροχής της απαραίτητης φροντίδας από την οικογένεια

Πίνακας 3. Αναγραφή των βασικών ενδείξεων για εισαγωγή στο νοσοκομείο σε βρέφη με βρογχιολίτιδα

	Σκορ κλινικής βαρύτητας		
Συμπτώματα	1	2	3
καρδιακός ρυθμός, χτύποι καρδιάς/λεπτό	<120	120-160	>160
αναπνευστικός ρυθμός, αναπνοές/λεπτό	<40	40-60	>60
συριγμός	εκπνευστικός	εκπνευστικός και εισπνευστικός	ακουστός χωρίς το στηθοσκόπιο
χρώμα δέρματος/σίτιση	φυσιολογικό	μέτρια κυάνωση/δυσκολία στη σίτιση	κυάνωση/σίτιση μη δυνατή
κορεσμός O2, %	>98%	94-98	<94

Πίνακας 4. Υπολογισμός συντελεστή κλινικής βαρύτητας

Α7. Διάγνωση

Ο τύπος και η συχνότητα χρησιμοποίησης διαγνωστικών εξετάσεων για βρογχιολίτιδα, όπως ανίχνευσης ιού και ακτινογραφίας, διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών κλινικών γιατρών και δεν ακολουθούν ένα πρωτόκολλο. Δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί από συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, δεν υποστηρίζουν την αναγκαιότητα των διαγνωστικών εξετάσεων για την αντιμετώπιση περιστατικών βρογχιολίτιδας, καθώς μέχρι τώρα δεν έχει αποδειχτεί ότι παρέχουν σημαντικό πλεονέκτημα για την έκβαση της νόσου (3).

Οι ταχείες διαγνωστικές εξετάσεις για την ανίχνευση ιικών αντιγόνων, έχουν ευαισθησία και ειδικότητα η οποία εξαρτάται από το είδος της εξέτασης και από τη συχνότητα χρησιμοποίησής της κατά τη διάρκεια έξαρσης του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (1). Η προγνωστική τους αξία είναι γενικά καλή κατά τη διάρκεια έξαρσης της ιογένειας αλλά μειώνεται σημαντικά καθώς απομακρυνόμαστε από την περίοδο εποχικότητας. Καθότι οι περισσότεροι ιοί που προκαλούν βρογχιολίτιδα έχουν παρόμοια κλινική πορεία, η αξία ανίχνευσης του συγκεκριμένου στελέχους ποικίλλει ανάλογα με το περιστατικό. Σε περιστατικά εκτός επείγουσας αντιμετώπισης, τα αποτελέσματα έχουν πολύ μικρή πιθανότητα να έχουν επίπτωση στην αντιμετώπιση. Σε ασθενείς που νοσηλεύονται όμως οι ειδικές ιολογικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται ως μέρος επιτυχούς παρέμβασης και πρόληψης ώστε να μειωθούν οι νοσοκομειακές λοιμώξεις.

Για περιστατικά σε βρέφη που παρουσιάζονται τους πρώτους μήνες της ζωής τους με βρογχιολίτιδα και πυρετό, δημοσιευμένες μελέτες έχουν εκτιμήσει προοδευτικά τη διαγνωστική αξία μιας θετικής ιολογικής εξέτασης ώστε να αποκλείσει την πιθανότητα βακτηριακής λοίμωξης. Κάποιες μελέτες έχουν αναφέρει ένα μικρό αλλά όχι ασήμαντο ποσοστό βακτηριακής συλλοίμωξης με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, κυρίως στο ουροποιητικό σύστημα. Ωστόσο, χαμηλά ποσοστά βακτηριακής συλλοίμωξης αναφέρονται σε πρόσφατες μελέτες για την κλινική διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας και τα συνολικά ποσοστά που έχουν δημοσιευτεί υποστηρίζουν την ιδέα ότι για τα περισσότερα περιστατικά βρογχιολίτιδας, η κλινική διάγνωση και μόνο είναι επαρκής και ο ιολογικός έλεγχος ελάχιστα προσθέτει στην αντιμετώπιση ρουτίνας (74).

Η χρήση ακτινογραφίας για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας δε συνίσταται σε βάση ρουτίνας. Η ακτινογραφία θώρακα φαίνεται να έχει ευρήματα σε ποσοστό μικρότερο του 1 τοις εκατό σε βρέφη με βρογχιολίτιδα και συμπτώματα από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, χωρίς τη συνύπαρξη κάποιας χρόνιας νόσου (74).

Συμπερασματικά, η διάγνωση της οξείας βρογχιολίτιδας τίθεται μέσω κλινικής εξέτασης. Ο άμεσος ιολογικός προσδιορισμός, κυρίως για τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, δεν προσδίδει σημαντικά στην αντιμετώπιση της νόσου και η ακτινογραφία συνίσταται φειδωλά και μόνο στην περίπτωση υποψίας βακτηριακής επιλοίμωξης.

Α8. Θεραπεία – Αντιμετώπιση

Α. Συμπτωματική Θεραπεία

Τα παιδιά με βρογχιολίτιδα απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο, εάν βρίσκονται σε κατάσταση υποξίας ή είναι αφυδατωμένα. Τα βρέφη που έχουν ήδη αυξημένους παράγοντες κινδύνου απαιτούν εισαγωγή σε πιο πρώιμο στάδιο της νόσου από ό, τι τα άλλα υγιή παιδιά. Η υποστηρικτική φροντίδα με οξυγόνο και ρινογαστρική σίτιση (εάν η πρόσληψη υγρών είναι ανεπαρκής) είναι η πρώτη γραμμή θεραπείας για παιδιά με ήπια ή μέτρια βρογχιολίτιδα. Τα αποτελέσματα από πολλές μελέτες για μια σειρά άλλες επιλογές θεραπείας ήταν

απογοητευτικά, με αντιφατικά ευρήματα ή χωρίς ενδείξεις πραγματικού οφέλους.

1. Κορτικοστεροειδή

Παρά το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η φλεγμονή στην παθογένεση της απόφραξης των αεροφόρων οδών, οι δοκιμές της χρήσης κορτικοστεροειδών έχουν αποτύχει να επιδείξουν σημαντικά οφέλη.

Παλαιότερες συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών συστηματικών κορτικοστεροειδών σε οξεία βρογχιολίτιδα δεν εντόπισαν κανένα όφελος όσον αφορά τη συνολική διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο ή την κλινική βαρύτητα (75).

Σε μια πολυκεντρική μελέτη παρέμβασης, για να επιβεβαιωθεί η χρησιμότητα των κορτικοστεροειδών, μία μόνο δόση δεξαμεθαζόνης από του στόματος με το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε σε 600 παιδιά που είχαν διαγνωστεί με βρογχιολίτιδα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε σχέση με την αναπνευστική λειτουργία μετά από 4 ώρες ή με πιο μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, όπως η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και οι επακόλουθες νοσηλείες (76).

Μια πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση υποστηρίζει τα ανωτέρω ευρήματα. Δεν υπάρχει στοιχειοθετημένη επίδραση των συστηματικών ή εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών στην έκβαση της νόσου ή στη διάρκεια της νοσηλείας. Σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη, η χορήγηση επινεφρίνης δείχνει να συνοδεύεται από μικρό ποσοστό εισαγωγών στα εξωτερικά ιατρεία, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά και η ευαισθησία των δεδομένων είναι περιορισμένη. Μελλοντική έρευνα απαιτείται για να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ένδειξη χορήγησής τους.

2. β2 αδρενεργικοί αγωνιστές

Τα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τη χρήση βρογχοδιασταλτικών στη βρογχιολίτιδα είναι ασαφή. Οι περισσότερες μελέτες αδυνατούν να δείξουν κάποιο όφελος, με υπόνοιες ίσως και επιβλαβούς χορήγησης, ενώ λίγες μελέτες έχουν διαπιστώσει κάποια κλινική βελτίωση. Μια συστηματική ανασκόπηση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών

που συγκρίνουν βρογχοδιασταλτικά με εικονικό φάρμακο σε βρογχιολίτιδα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα βρογχοδιασταλτικά παράγουν μια μικρή βραχυπρόθεσμη βελτίωση σε κλινικά αποτελέσματα, αλλά καμία μείωση στο ρυθμό ή την διάρκεια της νοσηλείας. Ωστόσο, σε ορισμένες κλινικές δοκιμές με παιδιά με υποτροπιάζοντα συριγμό, αναδεικνύονται αποτελέσματα υπέρ της χορήγησης βρογχοδιασταλτικών(77).

3. <u>αδρεναλίνη (επινεφρίνη)</u>

Η αδρεναλίνη (επινεφρίνη) έχει τόσο α και β αδρενεργική δράση η οποία μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα στη διαχείριση της βρογχιολίτιδας σε σύγκριση με άλλους β2 αγωνιστές.

Η ρακεμική επινεφρίνη είναι ένα μίγμα ισομερών επινεφρίνης και δίνεται νεφελοποιημένη στους ασθενείς.

Μια σειρά από μελέτες έχουν αποτιμήσει τη χρήση τόσο σε νοσηλευόμενα όσο και σε μη νοσηλευόμενα βρέφη. Μια μεγάλη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη της χρήσης του σε 194 βρέφη δεν βρήκαν καμία διαφορά στην επίπτωση στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ωστόσο υπήρξε σημαντική επίπτωση στη συχνότητα των αναπνοών ή στο συνολικό αναπνευστικό σκορ (78).

Σε μια μικρότερη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε 42 βρέφη βρέθηκε ότι η χρήση αδρεναλίνης συμβάλει σημαντικά σε βελτιωμένη οξυγόνωση και σε μειωμένο αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο σε σύγκριση με τη θεραπεία με σαλβουταμόλη (79).

Μια συστηματική αναθεώρηση της χρήσης της αδρεναλίνης για τη βρογχιολίτιδα αναδεικνύει την αδρεναλίνη πιο αποτελεσματική από τη σαλβουταμόλη ή από τη χρήση εικονικού φαρμάκου, όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δε νοσηλεύονται, αλλά δεν υπάρχει καμία απόδειξη για το όφελος όταν χρησιμοποιείται σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

Σε πολύ πρόσφατη μελέτη σε 404 βρέφη με βρογχιολίτιδα, η χορήγηση ρακεμικής επινεφρίνης δεν αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική από το εισπνεόμενο αλατούχο διάλυμα. Επίσης, η χορήγηση σε κατάσταση ανάγκης δείχνει να είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με την προγραμματισμένη χορήγηση (79).

4. Μεθυλξανθίνες

Σε βρέφη με βρογχιολίτιδα και συνοδό άπνοια, δοκιμές της χρήσης μεθυλοξανθινών όπως η θεοφυλλίνη και η καφεϊνη, συνιστούν ότι μπορεί η χρήση τους να έχει κάποιο όφελος σε αυτή την υπο ομάδα ασθενών. Βασικότερα, είναι υπό εξέτασιν το κατά πόσον η χρήση αμινοφυλλίνης σε βρέφη με βρογχιολίτιδα στη μονάδα εντατικής φροντίδας μπορεί να συνδράμει στη μείωση της ανάγκης για αναπνευστική υποστήριξη (80).

5. Αντιβιοτικά

Συστηματικές μελέτες για τη χρήση των αντιβιοτικών στην βρογχιολίτιδα υποστηρίζουν πως η χρήση τους ως πρώτη γραμμή θεραπείας στη βρογχιολίτιδα δε συνίσταται παρά μόνον σε υποψία βακτηριακής επιλοίμωξης (81).

Η ριμπαβιρίνη είναι το μόνο αντι-ιικό σκεύασμα με άδεια για χρήση σε βρογχιολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, αλλά η χρήση του συνδέεται με περιορισμένο κλινικό όφελος (82).

Μια προοπτική, διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη διεξήχθη για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της πρώιμης παρέμβασης με ριμπαβαρίνη σε ήπια ασθένεια με αναπνευστικό συγκυτιακό ιό σε σύγκριση με placebo θεραπεία. Σαράντα επτά παιδιά με βρογχοπνευμονική δυσπλασία ή συγγενή καρδιακή νόσο εντάχθηκαν . Η έγκαιρη χορήγηση ριμπαβαρίνης (λιγότερο από 72 ώρες από την έναρξη της νόσου) σχετίστηκε με τη βελτίωση της οξυγόνωσης και κλινικής βαρύτητας (83).

Ενώ ερευνητικές μελέτες παρατηρούν σημαντικό όφελος της θεραπείας με ριμπαβαρίνη σε πρόωρα βρέφη ή σε νήπια με συγγενή καρδιοπάθεια ή με χρόνια ασθένεια των πνευμόνων, συστηματική ανασκόπηση σε μελέτες που συγκρίνουν τη χορήγηση ριμπαβαρίνης με το εικονικό φάρμακο σε βρέφη με βρογχιολίτιδα από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, διατυπώνει ότι η χρήση ριμπαβαρίνης μπορεί να μειώσει τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και τις ημέρες της νοσηλείας, αλλά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την αναπνευστική επιδείνωση ή τη θνητότητα (84). Προς το παρόν η χρήση ριμπαβιρίνης συνιστάται μόνο σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς για να μειωθεί η διάρκεια διασποράς του ιού.

Διαχείριση σοβαρής βρογχιολίτιδας

Στην περίπτωση σοβαρής βρογχιολίτιδας, μπορεί να χρειαστεί αναπνευστική υποστήριξη είτε λόγω επαναλαμβανομένων επεισοδίων άπνοιας ή εξαιτίας αυξημένου έργου της αναπνοής με συνοδό αναπνευστική ανεπάρκεια.

Περίπου το 2% των βρεφών με βρογχιολίτιδα απαιτούν αναπνευστική υποστήριξη. Αρκετές μορφές αναπνευστικής υποστήριξης έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση της σοβαρής βρογχιολίτιδας.

Ο αερισμός διαλείπουσας θετικής πίεσης (IPPV), η συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (CPAP), η χρήση αρνητικής εξωθωρακικής πίεσης, η χρήση αερισμού υψηλής συχνότητας ταλάντωσης και εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης αποτελούν μέτρα που έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στο πλαίσιο πολύ σοβαρής βρογχιολίτιδας.

Επίσης, μίγμα ηλίου/οξυγόνου (heliox) έχει χρησιμοποιηθεί σε βρέφη με βρογχιολίτιδα με αναπνευστική ανεπάρκεια για να ελεγχθεί αν μπορεί να βελτιώσει την κλινική βαρύτητα ή να μειώσει την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη.

Οι εξωγενείς επιφανειοδραστικοί παράγοντες αποτελούν ένα άλλο συμπλήρωμα που έχει διερευνηθεί για τη χρήση του σε σοβαρή βρογχιολίτιδα (85).

Β. Πρόληψη (εμβολιασμός)

Δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα εμβόλια για την πρόληψη της οξείας βρογχιολίτιδας, τόσο από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό όσο και από ρινοϊό. Οι πρώτες δοκιμές ενός αδρανοποιημένου με φορμαλίνη RSV εμβολίου στη δεκαετία του 1960 προκάλεσε μία καλή απόκριση IgG σε υγιείς εθελοντές αλλά όταν αξιολογήθηκε σε κλινικές δοκιμές , η σοβαρότητα της μετέπειτα μόλυνσης αυξήθηκε αντί να μειωθεί σε αυτούς που είχαν λάβει το εμβόλιο. Τα βασικά εμπόδια για την ανάπτυξη ενός εμβολίου περιλαμβάνουν κυρίως την ύπαρξη πολλαπλών στελεχών του ιού (86).

Σε μια προοπτική μελέτη επιτήρησης που πραγματοποιήθηκε σε 24 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας στη Βαυαρία (Γερμανία), (Οκτώβριος του 2010 έως Σεπτέμβριος του 2013), οι λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού συστήματος που οφείλονται στον ιό της γρίπης σε

παιδιά ηλικίας μεταξύ 1 μηνός και 16 ετών, ήταν ιδιαίτερα αυξημένες σε ποσοστό. Επίσης το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των λοιμώξεων παρατηρήθηκαν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών (87)

Τόσο το αυξημένο ποσοστό όσο και η επίπτωση αυτών των λοιμώξεων κυρίως σε παιδιά με άλλες συνυπάρχουσες νόσους, επαναφέρει στο προσκήνιο την αναγκαιότητα του εμβολιασμού κατά της γρίπης.

Σε μια από τις μεγαλύτερες πληθυσμιακές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πρόσφατα σχετικά με την ασφάλεια του αδρανοποιημένου τριπλού εμβολίου κατά της γρίπης σε παιδιά ηλικίας 6-24 μηνών, πολύ λίγες επιπλοκές παρατηρήθηκαν, καμία από τις οποίες δεν σχετιζόταν απόλυτα με τη χορήγηση του εμβολίου (88)

Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες ότι είναι αποτελεσματικός στη μείωση των ποσοστών και της σοβαρότητας της νόσου σε εμβολιασμένες έγκυες μητέρες αλλά και τα παιδιά τους. Αρκετές μελέτες αποκάλυψαν μειωμένο κίνδυνο της γρίπης, σε μητέρες που είχαν εμβολιαστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά και μειωμένες εργαστηριακά επιβεβαιωμένες νοσηλείες λόγω γρίπης σε νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες που εμβολιάστηκαν. Αρκετά σημαντικό είναι ότι επί του παρόντος τα διαθέσιμα αδρανοποιημένα εμβόλια γρίπης δεν είναι εγκεκριμένα για χρήση σε βρέφη κάτω των 6 μηνών (89)

Ωστόσο, υπάρχουν τόσο προοπτικές όσο και αναδρομικές μελέτες που αναιρούν τον προστατευτικό ρόλο του εμβολίου κατά της γρίπης σε έγκυες μητέρες (71). Επιδημιολογικές μελέτες σε βρέφη κάτω της ηλικίας των 6 μηνών που θα ανιχνεύουν τα ποσοστά επίπτωσης βρογχιολίτιδας λόγω του ιού της γρίπης, αναμένονται ώστε να καθοδηγήσουν τη στρατηγική εμβολιασμού σε έγκυες μητέρες.

<u>Ανοσοπροφύλαξη</u>

Η πιο σημαντική πρόοδος στη διαχείριση της βρογχιολίτιδας κατά τα τελευταία έτη έχει επέλθει στον τομέα ανάπτυξης παραγόντων που παρέχουν παθητική ανοσοποίηση έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού.

Δύο προϊόντα είναι επί του παρόντος διαθέσιμα για χρήση ως ανοσοπροφύλαξη σε βρέφη σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη σοβαρής RSV βρογχιολίτιδας. Το πρώτο αφορά την ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη RSV (RSV - IG) . Η προφυλακτική χορήγηση του RSV - IG σε βρέφη υψηλού κινδύνου και μικρά παιδιά έχει αναφερθεί ότι συνεισφέρει στη μείωση του ποσοστού των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Ωστόσο, το σκεύασμα παρουσίαζε σημαντικά μειονεκτήματα, όπως η ανάγκη για ενδοφλέβια χορήγηση ενός μεγάλου όγκου (15 ml / kg) για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (2-4 ώρες), που οδηγεί σε αυξημένες δαπάνες (90).

Το μονοκλωνικό αντίσωμα (palivizumab) είναι μια εναλλακτική μορφή παθητικής ανοσοποίησης που έχει αντικαστήσει σε μεγάλο βαθμό τη χρήση του RSV - IG. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή , πολυκεντρική μελέτη (IMPACT - RSV δοκιμή), η μηνιαία προφύλαξη με palivizumab ή με εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε σε 1502 πρόωρα βρέφη και βρέφη με βρογχοπνευμονική δυσπλασία με ενδομυική ένεση κατά τη διάρκεια των 5 μηνών της RSV εποχής. Η χρήση palivizumab συσχετίστηκε με μείωση 55 % στο ποσοστό νοσηλείας από RSV (95 % CI, 38 % έως 72 %), σε σημαντικά λιγότερες ημέρες νοσηλείας και σε μικρότερη συχνότητα εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (91). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε παιδιά με αιμοδυναμικά σημαντική συγγενή καρδιακή νόσο.

Σε μια πιο πρόσφατη διπλή-τυφλή κλινική μελέτη (MAKI trial), χορηγήθηκαν τυχαία σε 429 κατά τα άλλα υγιή πρόωρα βρέφη (33-35 εβδομάδων) palivizumab ή εικονικό φάρμακο (palivizumab (214 βρέφη) ή εικονικό φάρμακο (215 βρέφη) κατά τη διάρκεια της εποχής του RSV. Η θεραπεία με palivizumab οδήγησε σε σημαντική μείωση των επεισοδίων συριγμού κατά το πρώτο έτος της ζωής.

Τα κύρια πλεονεκτήματα του palivizumab σε σχέση με την RSV - ανοσοσφαιρίνη είναι η σχετική ευκολία της χορήγησης και η απουσία αλληλεπιδράσεων με το κανονικό εμβολιαστικό σχήμα. Μεγάλο μειονέκτημα είναι το υψηλό κόστος του (92). Επίσης, είναι πολύ σημαντικό να μελετηθεί η μακροχρόνια επίδραση του palivizumab σε τελειόμηνα βρέφη. Η ανάπτυξη ατοπικού άσθματος είναι λιγότερο συχνή σε πρόωρα βρέφη. Αντιθέτως, η προωρότητα αποτελεί ισχυρό

προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη μιας αποφρακτικού τύπου πνευμονικής νόσου (93).

Α9. Συσχέτιση οξείας βρογχιολίτιδας - άσθματος

Τα σοβαρά επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας έχουν συσχετιστεί -σε μεγάλο αριθμό μελετών παρακολούθησης- με την ανάπτυξη αναπνευστικής δυσλειτουργίας στην προσχολική ηλικία και αργότερα, όπως αυτή διαγιγνώσκεται με αναπνευστικές δοκιμασίες όπως ταλαντοσιμετρία και σπιρομέτρηση, καθώς και δοκιμές βρογχικής πρόκλησης (αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα, συνήθως με συνοδό πρόκληση με μεταχολίνη). Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν και κατά πόσο αυτή η συσχέτιση είναι αιτιολογική, με την ιογενή βρογχιολίτιδα να αποτελεί ένα παράγοντα για την έναρξη επίμονου συριγμού και άσθματος, ή αν ιογενής βρογχιολίτιδα αποτελεί απλά ένα δείκτη αυξημένης ευαισθησίας (94, 95)**.** Είναι επίσης πιθανό ότι αυτές οι υποθέσεις δεν είναι αμοιβαία αποκλειόμενες και ότι η συνδυασμένη επίδραση της ευαισθησίας καθώς και η ασθένεια που προκαλείται από βλάβη του επιθηλίου, συμβάλλουν εξίσου στην επιμονή του συριγμού (56, 96)

Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αιτιώδης σχέση, η φύση του μολυσματικού παράγοντα (ιού) μπορεί να είναι ένας δυνητικά σημαντικός παράγοντας για την επακόλουθη ανάπτυξη άσθματος και επιδέχεται θεραπευτικής παρέμβασης. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν εξετάσει τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της παιδικής βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη συμπτωμάτων που σχετίζονται με το άσθμα. Υπάρχουν επίσης ορισμένες παρεμβατικές μελέτες που επιχειρούν να καθορίσουν τον αιτιολογικό ρόλο της RSV-βρογχιολίτιδας διερευνώντας την πιθανότητα μειωμένης εμφάνισης μετέπειτα συριγμού όταν χορηγείται palivizumab (44, 97). Δύο πρόσφατες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας εξετάζουν την μακροπρόθεσμη επίδραση της RV και RSV-βρογχιολίτιδας καθώς και τη σοβαρότητα και τον ρόλο τους στην παθογένεση του άσθματος, αντίστοιχα (98). Εμείς ολοκληρώσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας στο επιστημονικό αντικείμενο της διερεύνησης της συνολικής επίδρασης της ιογενούς βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη συριγμού στην προσχολική ηλικία καθώς άσθματος στη σχολική ηλικία.

Τόσο η μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης όσο και τα αποτελέσματα θα παρατεθούν και θα αναλυθούν παρακάτω.

Β. Σκοπός της μελέτης

Γ. Μεθοδολογία Μελέτης

Γ1. Δείγμα Ασθενών

Συνοπτική Περιγραφή της Μελέτης

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης βρεφών ηλικίας 0-12 μηνών που νοσηλεύονται με το πρώτο επεισόδιο βρογχιολίτιδας. Η ομάδα σύγκρισης (control group) περιλαμβάνει παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου χωρίς συμπτωματολογία λοίμωξης ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού που έχουν εισαχθεί στο νοσοκομείο για κάποια άλλη λοίμωξη (ουρολοίμωξη) καθώς και παιδιά που εισάγονται στο νοσοκομείο για προγραμματισμένα χειρουργεία (π.χ. κρυψορχία, φίμωση) και τα οποία θα είναι επίσης αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, χωρίς ιστορικό βρογχιολίτιδας και χωρίς συμπτωματολογία λοίμωξης ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού.

Μετά από ενημέρωση των γονέων και έγγραφη συγκατάθεση, γίνεται συμπλήρωση ερωτηματολογίου με λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και καταγράφονται η αντικειμενική εξέταση κατά την παρούσα νόσο και η εφαρμοζόμενη αγωγή. Ρινικό έκπλυμα λαμβάνεται από το συνολικό δείγμα ασθενών.

Καταγραφή Ασθενών

Στη μελέτη εισήχθησαν 131 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Β’ Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική με οξεία βρογχιολίτιδα και 73 μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας με τα χαρακτηριστικά που αναγράφτηκαν παραπάνω.

Η συλλογή των δειγμάτων έγινε από τον Ιανουάριο του 2008 μέχρι τον Ιανουάριο του 2010. Η συλλογή τόσο των ασθενών όσο και των μαρτύρων ακολούθησε μια κανονική κατανομή με την πλειοψηφία των δειγμάτων να λαμβάνονται συμμετρικά κατά τη διάρκεια του χρόνου.

Κριτήρια Αποκλεισμού

Στη μελέτη δεν εισήχθησαν ασθενείς με :

- Προωρότητα
- Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
- Συγγενή καρδιοπάθεια
- Συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή διαταραχή της ανοσορύθμισης
- Γενετικά Νοσήματα (Κυστική ίνωση, Σύνδρομο Down, άλλα γενετικά σύνδρομα)
- Χρόνια νοσήματα
- Ασθενείς με νευρο-αναπτυξιακά προβήματα
- Αδυναμία ή απροθυμία συμμετοχής στην μελέτη

Γ2. Συνοπτική Περιγραφή της Μελέτης

Είσοδος στην μελέτη: 1^{ο} επεισόδιο βρογχιολίτιδας σε βρέφη ηλικίας 0-12 μηνών, που διαγιγνώσκεται κατά την εισαγωγή, στο 1^{ο} 24ωρο.

Από το ρινικό έκπλυμα θα γίνεται στα πλαίσια του ελέγχου ρουτίνας κατά την εισαγωγή ανίχνευση ιικού γενετικού υλικού για τον καθορισμό του ιού που προκαλεί την βρογχιολίτιδα με RT PCR για την ανίχνευση RNA ρινοϊών, αναπνευστικού συγκυτιακού ιού, boca-ιού, ιών γρίπης, παραγρίπης, αδενοϊού και μεταπνευμονοϊού. Τμήμα του ρινικού εκπλύματος θα καταψύχεται στους –70^{ο} C (σε aliquot, 0,5ml) για ενδεχόμενη ανίχνευση ανοσολογικών δεικτών.

Στο στάδιο αυτό της μελέτης, θα γίνεται αξιολόγηση της βαρύτητας της βρογχιολίτιδας βάση κλίμακας βαρύτητας που περιγράφεται στη εισαγωγή.

Περίοδος νοσηλείας και έξοδος από το νοσοκομείο

Κατά τη διάρκεια νοσηλείας, τα παιδιά παρακολουθήθηκαν προοπτικά και η κλινική τους κατάσταση αξιολογήθηκε την 3η, 5η και 7^{η} μέρα από την ημερομηνία εισαγωγής τους χρησιμοποιώντας το συνολικό σκορ

βάσει της παραπάνω κλίμακας. Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, έγινε επίσης κλινική αξιολόγηση και συμπληρώθηκε ειδικά διαμορφωμένη κάρτα.

Παρακολούθηση για 3 έτη

Η προοπτική παρακολούθηση των ασθενών (follow-up) διήρκησε για 3 έτη από την ημερομηνία ένταξης στην μελέτη του κάθε παιδιού, με τηλεφωνική επικοινωνία και συμπλήρωση κατάλληλα διαμορφωμένων καρτών παρακολούθησης ανά 6μηνο, προκειμένου να βρεθεί πιθανή συσχέτιση με επακόλουθα επεισόδια συριγμού. Στα παιδιά με εκδηλώσεις βρογχικής υπεραντιδραστικότητας καθώς και σε αυτά με αλλεργικές εκδηλώσεις (ατοπική δερματίτιδα, τροφική αλλεργία) κατά την διάρκεια παρακολούθησης, διενεργήθηκε έλεγχος ατοπίας μέσω της δοκιμασίας νυγμού.

Εκβαση

Α. Πρωταρχικοί δείκτες έκβασης:

1. Η ύπαρξη ή μη συριγμού το τελευταίο έτος.
2. Αριθμός επεισοδίων συριγμού.

Β. Δευτερεύοντες δείκτες έκβασης:

1. Αριθμός εισαγωγών.
2. Αριθμός επισκέψεων στον ιατρό για συριγμό.
3. Αριθμός ημερών υπό αγωγή στο σπίτι.

Γ3. Λήψη ρινοφαρυγγικού εκπλύματος

Για τη λήψη του ρινοφαρυγγικού εκπλύματος χρησιμοποιήθηκε το κάτωθεν πρωτόκολλο :

1. 5 mls φυσιολογικού ορού εγχύονταν στο κάθε ρουθούνι

2. αμέσως μετά την έγχυση το δείγμα αναρροφόταν μεσω του ρινοφαρυγγικού καθετήρα αναρρόφησης

3. τα δείγματα από τα 2 ρουθούνια συγκεντρώνονταν σε πειραματικό σωληνάριο και μεταφέρονταν πάνω σε πάγο κατευθείαν στο εργαστήριο όπου μοιράζονταν ισόποσα σε aliquots των 1,7 mls και τοποθετούνταν στους -80·C.

Η επιλογή λήψης του συγκεκριμένου τύπου ρινοφαρυγγικού εκπλύματος βασίζεται σε σχετική εργασία δημοσιευμένη από την ομάδα μας (99), η οποία συνέκρινε διαφορετικά δείγματα σε σχέση με την ευαισθησία ανίχνευσης ιικού γενετικού υλικού.

Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας λήψης ρινοφαρυγγικού εκπλύματος φαίνεται στην Εικόνα 6.



Εικόνα 6. Λήψη ρινοφαρυγγικού εκπλύματος μέσω μηχανήματος αναρρόφησης

Γ4. Ανίχνευση υπεύθυνου μικροβιακού παράγοντα μέσω PCR

Α. απομόνωση γενετικού υλικού (RNA)

Η απομόνωση γενετικού υλικού γίνεται από 20μl αρχικού ρινοφαρυγγικού δείγματος μετά από ομογενοποίηση με φαινόλη (Trizol) κι επώαση σε θερμοκρασία δωματίου.

Μετά από φυγοκέντρηση, απομονώνεται η υδατική φάση η οποία περιέχει και το RNA και πραγματοποιείται καθαρισμός αυτής με διαδοχικές πλύσεις 75% αλκοόλη.

Το RNA στεγνώνεται σε θερμοκρασία δωματίου και ανασυστείνεται σε 20 μl RNAse free νερού.

Το δείγμα αποθηκεύεται στους -20 ·C για τουλάχιστον 1 χρόνο.

Β. Αντίστροφη μεταγραφή χρησιμοποιώντας το ένζυμο Superscript III

α. Αναμιγνύουμε 8 μl του γενετικού υλικού που απομονώσαμε με 5 μl μίγματος που περιέχει random εκκινητές RNA-se free νερό και δινουκλεοτίδια. Τοποθετούμε τα δείγματα στο θερμοκυκλοποιητή για 5 λεπτά στους 65·C.

β. Προσθέτουμε 7 μl μίγματος που περιλαμβάνει ένζυμα (RNaseOUT SuperScript III) στα παραπάνω δείγματα. Επωάζουμε στους 25^{O}C για 5 λεπτά, στους 55^{O}C για 50 λεπτά, στους 70^{O}C για 15 λεπτά και εν τέλει στους 4^{O}C.

Γ. PCR για την ανίχνευση των υπεύθυνων ιών

Ένα τυπικό ρυθμιστικό διάλυμα αντίδρασης για την PCR

- 10 mM Tris, pH 8.3
- 50 mM KCl
- 1,5 mM MgCl2
- 0,01% ζελατίνη

Ένζυμα που χρησιμοποιούνται

Taq DNA πολυμεράση - υψηλότερο ποσοστό σφάλματος (καμία απόδειξη ανάγνωση 3 'έως 5' εξωνουκλεάσης) από TIί ή Pfu. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα ένζυμα για να αυξήσει την πιστότητα της. Taq τείνει επίσης να προσθέσετε επιπλέον A στο 3 'άκρο (επιπλέον του A είναι χρήσιμη για TA κλωνοποίηση, αλλά πρέπει να αφαιρεθεί, αν αμβλύ τέλος απολίνωσης είναι να γίνει). Περισσότερα ένζυμα μπορούν επίσης να προστεθούν για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας (από Taq μπορεί να καταστραφούν σε επαναλαμβανόμενους κύκλους) αλλά μπορεί να αυξήσουν μη-ειδικά προϊόντα PCR.

Εκκινητές (primers)

Ακολουθίες εκκινητών

RSV 22K1	5’ ATG TCA CGA AGG AAT CCT TGC 3’
RSV 22K2	5’ TAG CTC TTC ATT GTC CCT CAG C 3’
PIV1/01	5’ CAG AAT TAA TCA GAC AAG AAG T 3’
PIV1/02	5’ AGG ATA CAT ATC TGA ATT TAA G 3’
PIV2/01	5’ GGA TAA TAC AAC AAT CTG CTG 3’
PIV2/02	5’ CAC AGG TTA TGT TGG GAT G 3’
PIV3/01	5’ CTC GAG GTT GTC AGG ATA TAG 3’
PIV3/02	5’ CTT TGG GAG TTG AAC ACA GTT 3’
upper MPVNF	5’ AGG CCC TCA GCA CCA GAC A 3’
lower MPVNR	5’ TTG ACC GGC CCC ATA AGC 3’
FLU AH1A	5’ CAG ATG CAG ACA CAA TAT GT 3’
FLU AHIFII	5’ AAA CCG GCA ATG GCT CCA AA 3’
FLU AH3A	5’ CAG ATT GAA GTG ACT AAT GC 3’
FLU AH3DII	5’ GTT TCT CTG GTA CAT TCC GC 3’
FLU BHAA	5’ GTG ACT GGT GTG ATA CCA CT 3’
FLU BHADII	5’ TGT TTT CAC CCA TAT TGG GC 3’
RV-OL26	5’ GCA CTT CTG TTT CCC C 3’
RV-OL27	5’ CGG ACA CCC AAA GTA G 3’
corona-0637	5’ GGT ACT CCT AAG CCT TCT CG 3’
corona-0647	5’ TGC ACT AGG GTT AAT GAA GAG G 3’
corona-1A	5’ AGG AAG GTC TGC TCC TAA TTC C 3’

corona-1B	5’ TGC AAA GAT GGG GAA CTG TGG G 3’
Ad2	5’ TAC GCC AAC TCC GCC CAC GCG CT 3’
Ad1/5 (Rev)	5’ GCC GAG AAG GGC GTG CGC AGG TA 3’
human bocavirus-188F	5’ GAG CTC TGT AAG TAC TAT TAC 3’
human bocavirus-542R	5’ CTC TGT GTT GAC TGA ATA CAG 3’

Τα δείγματα με το μίγμα της αντίδρασης επωάζονται στο θερμοκυκλοποιητή σε προγράμματα ειδικά για τον κάθε τύπο ιού.

Η ανίχνευση του κάθε τύπου ιού γίνεται τρέχοντας τα προϊόντα της αντίδρασης μετά από σήμανση με εθίδιο του βρωμιδίου σε gel αγαρόζης (Tris/Acetate/EDTA). Τα προϊόντα διαβάζονται σε UV λάμπα.

Γ5. Τηλεφωνική παρακολούθηση ασθενών ανα 6μηνο

Κάθε 6 μήνες μετά τη νοσηλεία για το πρώτο επεισόδιο οξείας βρογχιολίτιδας και μέχρι να φτάσουν στην ηλικία των 3 ετών, οι ασθενείς και οι μάρτυρες έρχονταν σε τηλεφωνική επικοινωνία.

Κατά την τηλεφωνική επικοινωνία συμπληρωνόταν ερωτηματολόγιο το οποίο παρατίθεται στο Παράρτημα

Δ. Αποτελέσματα

α. Συνολική περιγραφή δείγματος

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 131 βρέφη που πάσχουν από βρογχιολίτιδα και 73 υγιή βρέφη. Τα δεδομένα που συνελέγησαν για κάθε βρέφος περιλαμβάνουν

α. τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, το βάρος γέννησης, διάρκεια θηλασμού του βρέφους, κάπνισμα μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ύπαρξη αδελφών, συνθήκες διαβίωσης)

β. ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ατοπίας και άσθματος

γ. τα κλινικά χαρακτηριστικά (ζωτικά σημεία με έμφαση στη καρδιακή συχνότητα, αναπνευστικό ρυθμό και κορεσμό 0_2%, χρώμα δέρματος, ύπαρξη συριγμού)

δ. εργαστηριακά ευρήματα (λοίμωξη από ένα ή περισσότερους αναπνευστικούς ιούς)

Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται με απόλυτη και σχετική συχνότητα (ποσοστά), και οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται με διάμεση τιμή και διατεταρτημοριακό εύρος δεδομένου όταν δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή (δοκιμή με δοκιμασία Kolmogorov Smirnov με Lilliefors Significance Correction για δείγματα με περισσότερες από 40 παρατηρήσεις και Shapiro - Wilk για δείγματα με λιγότερες από 40 παρατηρήσεις). Για τον έλεγχο των διαφορών μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney test, ενώ για τις διαφορές των ποσοστών χρησιμοποιήθηκε το τεστ Pearson chi-square (με Συνέχειας Διόρθωση Yates 'όταν συνιστάται). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο α = 5%. Η ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS, έκδοση 19.

α.1. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά Ασθενών-Μαρτύρων

Όπως φαίνεται χαρακτηριστικά και στον Πίνακα 7, παρατηρούμε ότι το 57,3% των βρεφών (ασθενείς με οξεία βρογχιολίτιδα) και το 54,8% των υγιών βρεφών (ομάδα μαρτύρων) ήταν αγόρια. Η διάμεση ηλικία των περιπτώσεων ήταν 2,67 μήνες, ενώ για τους μάρτυρες ήταν 5 μήνες (ρ <0,0001). Το μέσο βάρος γέννησης των ασθενών με οξεία βρογχιολίτιδα ήταν 3,15 kg, παρόμοιο (3,2 kg) με αυτό της ομάδας μαρτύρων.

Η μέση διάρκεια θηλασμού για τους ασθενείς και τους μάρτυρες ήταν 30 και 41 ημέρες αντίστοιχα.

Όσον αφορά στο κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με οξεία βρογχιολίτιδα και των μαρτύρων, αφού αναφέρθηκε κάπνισμα στο 42,7% και 17,8% των μητέρων, αντίστοιχα (ρ <0,0001).

Όσον αφορά στην ύπαρξη ιστορικού αλλεργίας στους γονείς, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφονται σε σχέση με την ύπαρξη ιστορικού άσθματος στους γονείς.

Από την άλλη πλευρά, ήταν στατιστικά πιο συχνό το ιστορικό αλλεργίας ή άσθματος στα αδέρφια στην ομάδα των ασθενών για τις περιπτώσεις (αλλεργίες (p = 0,03) ή άσθμα (p = 0,019)), σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων.

Η ανάπτυξη εκζέματος ήταν στατιστικά συχνότερη μεταξύ των ασθενών σε σύγκριση με τους μάρτυρες (p = 0,0038), ενώ δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές σε όρους τροφικές αλλεργίες.

Στην ομάδα ασθενών, όλα τα βρέφη ήταν τελειόμηνα με εξαίρεση 2 βρεφών που είχαν γεννηθεί την 33^{η} εβδομάδα κύησης αλλά χωρίς περιγεννητικές επιπλοκές και χωρίς να χρειαστούν διασωλήνωση και υποβοηθούμενο αερισμό.

Στην ομάδα μαρτύρων, όλα τα βρέφη ήταν τελειόμηνα με εξαίρεση 3 βρεφών που είχαν γεννηθεί την 35^{η} εβδομάδα κύησης και ενός βρέφους που γεννήθηκε κατά την 34^{η} εβδομάδα της κύησης αλλά χωρίς περιγεννητικές επιπλοκές που έχρηζαν διασωλήνωσης και υποβοηθούμενου αερισμού.

Το 53% (N=69 από 131) των ασθενών-βρεφών είχαν γεννηθεί με φυσιολογικό τοκετό ενώ το 47% (N=62 από 131) των βρεφών είχαν γεννηθεί μέσω καισαρικής τομής.

Στην ομάδα μαρτύρων, το 64% (N= 47 από 73) των βρεφών είχαν γεννηθεί με φυσιολογικό τοκετό ενώ το 36% (N=26 από 73) των βρεφών είχαν γεννηθεί μέσω καισαρικής τομής (p=0.0957 και p=0.064 αντίστοιχα).

Το 57% (οι 75 στους 131) των ασθενών είχαν μεγαλύτερα αδέρφια ενώ τα 43 από τα 75 αδέρφια πήγαιναν σε παιδικό σταθμό. Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών με βρογχιολίτιδα (114 στα 131) έμεναν σε σπίτια με 2 υπνοδωμάτια. Πολύ μικρός αριθμός παιδιών κατοικούσαν σε σπίτι με 1 υπνοδωμάτιο (14 στα 131) και ακόμη μικρότερος αριθμός (3 στα 131) μένουν σε σπίτι με 3 υπνοδωμάτια.

Το 46.6 % (οι 34 στους 73) των μαρτύρων είχαν μεγαλύτερα αδέρφια ενώ τα 32 από τα 34 αδέρφια πήγαιναν σε παιδικό σταθμό. Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών με βρογχιολίτιδα (55 στα 73) έμεναν σε σπίτια με 2 υπνοδωμάτια. Πολύ μικρός αριθμός παιδιών κατοικούσαν σε σπίτι με 1 υπνοδωμάτιο (10 στα 73) και ακόμη μικρότερος αριθμός (8 στα 73) μένουν σε σπίτι με 3 υπνοδωμάτια.

Τα βασικά δημογραφικά ασθενών μαρτύρων καθώς και οι διαφορές ανάμεσα στις δυο ομάδες περιγράφονται σχηματικά στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 : Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών-μαρτύρων

	βρέφη με βρογχιολίτιδα N= 131	μάρτυρες N=73	p-value
ηλικία (μήνες)			
Median (Q_1-Q_2)	2.67 (1.25, 4)	5 (3-8)	**<0.0001**[1]
φύλο, n (%)			
αγόρι	75 (57.3%)	40 (54.8%)	
κορίτσι	56 (42.7%)	33 (45.2%)	0.734[2]
βάρος γέννησης (Kg)	3.15 (2.83-3.4)	3.2 (2.86-3.375)	0.76[1]
Median (Q_1-Q_2)			
τύπος τοκετού			
φυσιολογικός τοκετός	69 (53%)	47 (64%)	0.0957[1]
καισαρική τομή	62 (47%)	26 (36%)	0.064[1]
διάρκεια θηλασμού (ημέρες)			
Median (Q_1-Q_2)	30 (14-60)	41 (14.5-90)	0.091[1]
αριθμός μητέρων που καπνίζουν στη διάρκεια της εγκυμοσύνης			
n (%)	56 (42.7%)	13 (17.8%)	**<0.0001**[2]
αριθμός παιδιών που έχουν αδέρφια	75 (57.3%)	34 (46.6%)	0.143[2]
n (%)			
αριθμός υπνοδωματίων	114(87%)	55 (75%)	0.154[2]
δύο	14 (11%)	10 (14%)	0.091[2]
ένα	3 (2.2%)	8 (11%)	**0.0501**[2]
τρία			
αλλεργίες σε γονείς			
Mother, n (%)	19 (14.5%)	9 (12.3%)	0.665[2]
Father, n(%)	23 (17.6%)	13 (17.8%)	0.964[2]
αλλεργίες σε αδέρφια			
n (%)	18 (13.7%)	3 (4.1%)	**0.030**[2]
άσθμα σε γονείς			
Mother, n (%)	8 (6.1%)	3 (4.1%)	0.778[3]
Father, n(%)	12 (9.2%)	3 (4.1%)	0.185[2]
άσθμα σε αδέρφια			
n (%)	12 (9.2%)	0 (0%)	**0.019**[3]
παρουσία εκζέματος			
n (%)	25 (19.1%)	6 (8.2%)	**0.038**[2]
τροφικές αλλεργίες			
n (%)	8 (6.1%)	6 (8.2%)	0.567[2]

Notes
Bolded p-values are statistically significant at 5% level
Cases: infants with bronchiolitis, Controls: Infants without bronchiolitis
1: Mann-Whitney Test
2: Pearson Chi-Square
3: Pearson Chi-Square with Yates' Continuity Correction

Α.2. Ανίχνευση ιού στο ρινικό έκπλυμα ασθενών και μαρτύρων

Τα βρέφη εξετάστηκαν για ιούς του αναπνευστικού συστήματος - όπως ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ο ρινοϊός (RV), ο αδενοϊός, ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (h MPV), ο ιός της γρίπης, της παραγρίπης, ο ιός κορόνα και ο ιός μπόκα. Οι συχνότητες της ανίχνευσης των ιών στις ομάδες ασθενών/μαρτύρων παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών (49/131) παρουσίασε μόλυνση που ευθυνόταν σε παραπάνω του ενός στελεχών. Στον Πίνακα 9, μπορούμε να δούμε τις συχνότητες της συλλοίμωξης στα περιστατικά οξείας βρογχιολίτιδας. Παρουσιάζονται σε απόλυτο αριθμό όλες οι διπλές και τριπλές συλλοιμώξεις για πιο εύκολη ανάγνωση.

Στο σύνολο των ασθενών το πιο συχνό αιτιολογικό στέλεχος είναι ο RSV, όπου συνολικά το 44,3% των βρεφών είχαν μολυνθεί, ακολουθούμενο από το ρινοϊό στο 33,6% των βρεφών. Οι λιγότερο συχνοί ιοί ήταν ο ιός κορόνα (6,1%) και ο ιός μπόκα (2,3%).

Μόνο το 6,8% των μαρτύρων είχαν μολυνθεί από ιούς του αναπνευστικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκαν 3 ασθενείς θετικοί στο ρινοϊό στην ομάδα των μαρτύρων και δύο ασθενείς θετικοί στον αδενοϊό.

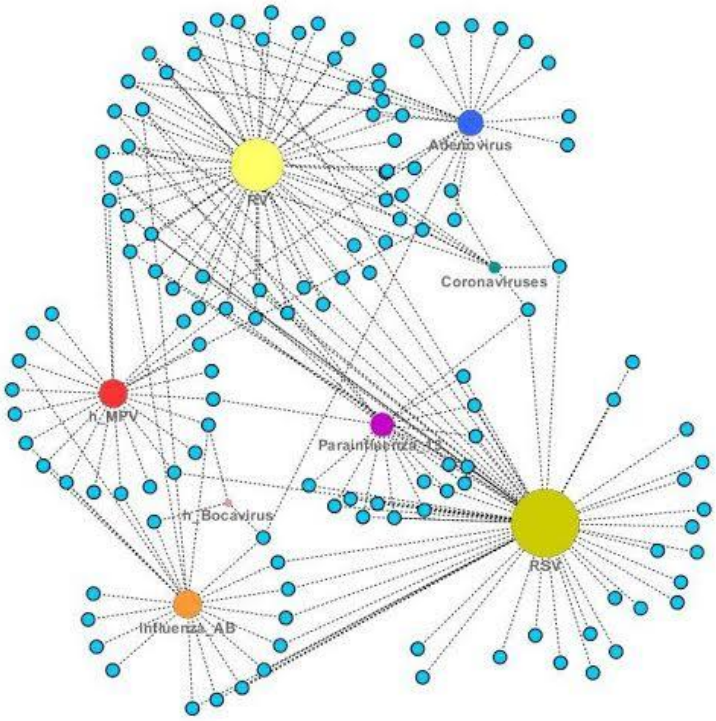
Στην Εικόνα 7 περιγράφονται τα ποσοστά ανεύρεσης όλων των ιών.

Πίνακας 6: Συχνότητες των αναπνευστικών ιών στις ομάδες ασθενών-μαρτύρων

	βρέφη με βρογχιολίτιδα N=131	**μάρτυρες N=73**
Αναπνευστικοί Ιοί, n (%)		
RSV	58 (44.3%)	0 (0%)
RV	44 (33.6%)	3 (4.1%)
Adenovirus	21 (16%)	2 (2.7%)
h MPV	22 (16.8%)	0 (0%)
Influenza A/B	21 (16%)	0 (0%)
Parainfluenza (1-3)	18 (13.7%)	0 (0%)
Coronavirus	8 (6.1%)	0 (0%)
h Bocavirus	3 (2.3%)	0 (0%)

Πίνακας 7. **Συχνότητα μοναδικών παθογόνων και συλλοιμώξεων στους ασθενείς με βρογχιολίτιδα και στους υγιείς μάρτυρες**

	bronchiolitis cases	control patients
RSV	25	0
RV	26	3
h MPV	8	0
influenza	4	0
parainfluenza	1	0
adenovirus	11	2
RSV+RV	11	0
RSV+influenza	3	0
RSV+parainfluenza	7	0
RSV+coronavirus	1	0
RSV+human metapneumovirus	6	0
RV+adenovirus	1	0
RV+h MPV	4	0
RV+parainfluenza	3	0
RSV+adenovirus+coronavirus	2	0
RV+RSV+influenza+parainfluenza	1	0
RV+adenovirus+coronavirus	1	0
RV+parainfluenza+h MPV	1	0
RSV+RV+coronavirus	1	0
bocavirus+influenza	2	0
no virus detected	3	68



Εικόνα 7. **Σχηματική απεικόνιση της επιδημιολογίας των αναπνευστικών ιών στο δείγμα ασθενών – ο ανθρώπινος μπόκα-ιός και οι κορόνα-ιοί ανιχνεύτηκαν μόνο ως συλλοιμώξεις**

RSV και RV επιδημιολογία

Στα πλαίσια διερεύνησης των διαφόρων συσχετίσεων, εξετάσαμε τη σχέση της βρογχιολίτιδας από RSV ή RV με την ύπαρξη χαμηλού βάρους γέννησης, με το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με την ύπαρξη ιστορικού αλλεργίας (πατέρας-μητέρα), αλλεργίας (αδέλφια), ιστορικού άσθματος (πατέρας-μητέρα), άσθματος (αδέλφια) και υψηλού σκορ βαρύτητας. Επίσης, 40 περιπτώσεις χωρίς RSV ή RV μόλυνση εξαιρέθηκαν από την ανάλυση, λόγω μικρού αριθμού του κάθε ιού.

Στο Πίνακα 8, παρουσιάζονται πιο αναλυτικά οι διαφορές μεταξύ των συχνοτήτων αυτών των λοιμώξεων αυτών των ιών και των παραπάνω μεταβλητών ενδιαφέροντος. Δεν ανιχνεύθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της RSV μόλυνσης, της RV μόλυνσης και των RSV-RV συλλοιμώξεων. Περαιτέρω ανάλυση πραγματοποιήθηκε για τη

διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της RSV και της RV μόλυνσης και μεταξύ των άνωθι και πιθανής συλλοίμωξης, αλλά δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές λόγω των λίγων παρατηρήσεων ανά περίπτωση.

Πίνακας 8: **Συσχετίσεις μεταξύ RSV, RV και συλλοιμώξεων.**

n(%)	RSV N=47	RV N=33	Both N=11	p-value
Χαμηλό βάρος γέννησης	5 (10.6%)	3 (9.1%)	1 (9.1%)	0.97[a]
Κάπνισμα μητέρας στην εγκυμοσύνη	19 (40.4%)	15 (45.5%)	8 (72.7%)	0.153
Αλλεργίες (πατέρας)	9 (19.1%)	4 (12.1%)	2 (18.2%)	0.697[b]
Αλλεργίες (μητέρα)	8 (17%)	3 (9.1%)	3 (27.3%)	0.317[c]
Αλλεργίες (αδέρφια)	11 (23.4%)	4 (12.1%)	2 (18.2%)	0.443[d]
Άσθμα (πατέρας)	1 (2.1%)	2 (6.1%)	2 (18.2%)	0.108[e]
Άσθμα (μητέρα)	2 (4.3%)	2 (6.1%)	2 (18.2%)	0.243[f]
Άσθμα (αδέρφια)	5 (10.6%)	1 (3%)	2 (18.2%)	0.25[g]

Notes:

1. Low Birth Weight if <2.5kg

2. Pearson's chi-square Test, df=2, had been performed

a: 3 cells (37.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.18.

b: 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.81.

c: 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.69.

d: 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.05.

e: 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0.60.

f: 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0.73.

g:3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 0.97.

3. Pearson's chi-square test had been performed among RSV vs RV, RSV vs both and RV vs both, but not statistically significant differences were detected.

Εποχιακή Διακύμανση

Ιδιαίτερα χαρακτηριστική είναι η εναλλαγή της συχνότητας διακύμανσης των διαφόρων αναπνευστικών ιών κατά τα έτη 2008 και 2009. Στις Εικόνες 9 και 10 παρουσιάζονται πιο αναλυτικά.

Κατά το έτος 2008, η συχνότητα ανίχνευσης του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού είναι στο μέγιστο επίπεδο τον Ιανουάριο, ενώ εξακολουθεί να παραμένει στα υψηλότερα ποσοστά τους μήνες Φεβρουάριο και Μάρτιο. Κατά το έτος 2009, αυτό μετατοπίζεται κατά δύο μήνες, έχοντας τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό με τη μεγαλύτερη συχνότητα ανίχνευσης κατά τους μήνες Μάρτιο, Απρίλιο και Μάιο.

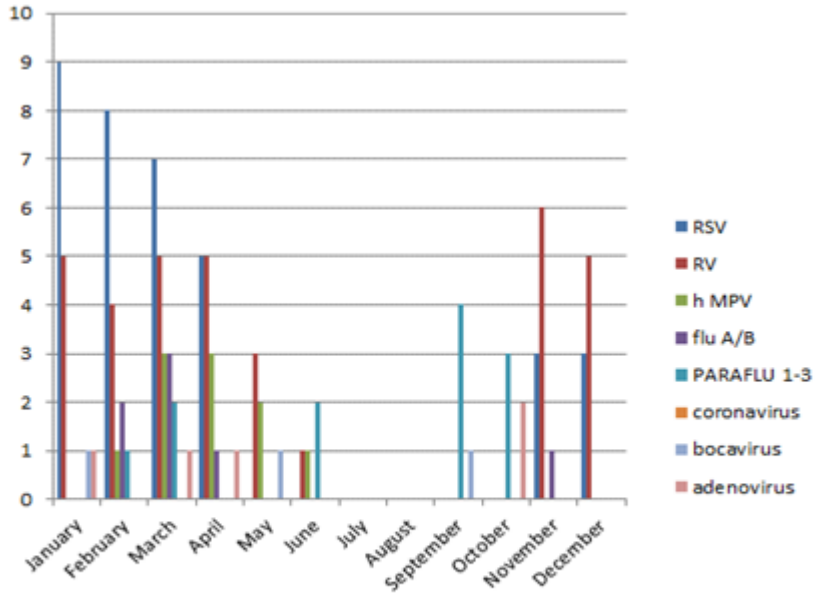
Ο ρινοϊός αντίθετα παρουσιάζει μια σταθερή συχνότητα ανεύρεσης κατά τη διάρκεια του έτους, τόσο το 2008 όσο και το 2009, με υψηλότερα σημεία (peak) κατά τους φθινοπωρινούς μήνες Οκτώβριο και Νοέμβριο. Ωστόσο ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι τα λίγα περιστατικά οξείας βρογχιολίτιδας που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού ήταν κυρίως προκαλούμενα από ρινοϊό.

Ωστόσο, οι ιοί της γρίπης παρουσίασαν μια σταθερή υψηλή συχνότητα κατά τους μήνες Φεβρουάριο και Μάρτιο τόσο κατά τη διάρκεια του 2008 όσο και κατά το 2009 και τα ποσοστά τους συνάδουν με τις εξάρσεις λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού συστήματος λόγω γρίπης.

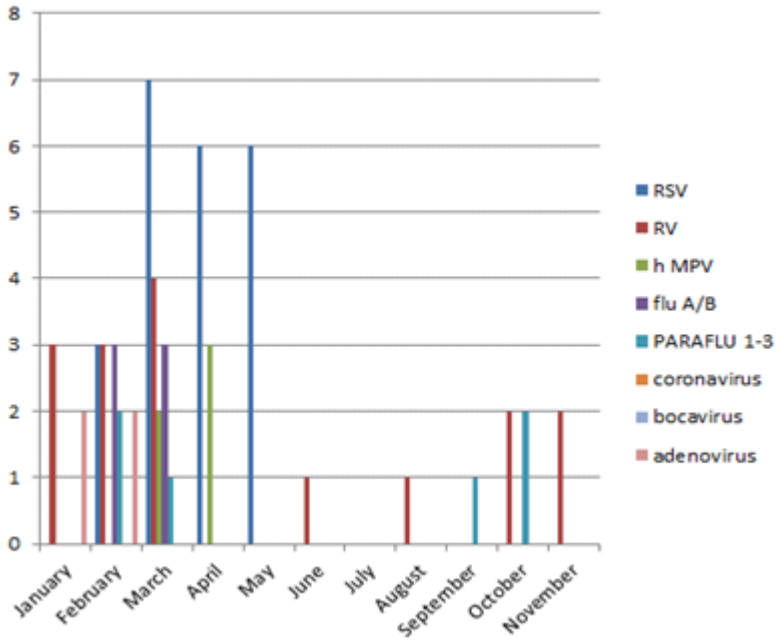
Οι ιοί της παραγρίπης δεν παρουσιάζουν την αντίστοιχη εικόνα, καθώς τα περιστατικά οξείας βρογχιολίτιδας που προκαλούνται από ιούς της παραγρίπης είναι διάσπαρτα σε συχνότητα ανεύρεσης κατά τη διάρκεια του έτους.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι τα περιστατικά οξείας βρογχιολίτιδας που οφείλονται σε συνδυασμό αναπνευστικού συγκυτιακού ιού και ρινοϊού εντοπίστηκαν όλα κατά τη διάρκεια του Μαρτίου τόσο το 2008 όσο και το 2009.

Δεν γίνεται αναφορά στην εποχική διακύμανση των ιών που ανιχνεύτηκαν στο ρινικό έκπλυμα των μαρτύρων καθώς η συχνότητα των ιών ήταν ιδιαίτερα μικρή.



Εικόνα 8. Εποχιακή διακύμανση των αναπνευστικών ιών κατά τη διάρκεια του έτους 2008



Εικόνα 9. Εποχιακή διακύμανση των αναπνευστικών ιών κατά τη διάρκεια του έτους 2009

Α.3. Κλινικά Χαρακτηριστικά

Συντελεστής κλινικής βαρύτητας

Το σκορ κλινικής βαρύτητας υπολογίστηκε μόνο στους ασθενείς με οξεία βρογχιολίτιδα. Η μοναδική ελλείπουσα τιμή αποκλείστηκε από την ανάλυση. Η μέση βαθμολογία μεταξύ όλων των ασθενών ήταν 6. Ομοίως, ο μέσος όρος ήταν 6 σε (μόνο) RSV και (μόνο) RV μόλυνση, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο αυτών ομάδων (p = 0.487). Επιπλέον, δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη σοβαρότητα της νόσου μεταξύ των δύο φύλων (p = 0,127). Η κλινική βαρύτητα των επεισοδίων οξείας βρογχιολίτιδας υπολογίστηκε βασισμένη στο βαθμό αναπνευστικής δυσχέρειας (κορεσμός οξυγόνου, εργώδης αναπνοή, αναπνευστικός ρυθμός, παρουσία συριγμού) και υψηλής καρδιακής συχνότητας.

Τα περισσότερα επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας είχαν συντελεστή 5 ενώ μόνο 3 επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας είχαν συντελεστή 8. Η συνολική αποτίμηση δείχνει ότι η πλειοψηφία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη παρουσίασαν επεισόδιο οξείας βρογχιολίτιδας μέτριας κλινικής βαρύτητας.

Από τα 24 επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας που προκαλούνται από το ρινοϊό ως μοναδικό αιτιολογικό αίτιο, τα 18 επεισόδια (75%) είναι κλινικής βαρύτητας πάνω από 5 ενώ μόνο 6 επεισόδια είναι κλινικής βαρύτητας 5. Για τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό από τα 24 επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας που έχουν το συγκεκριμένο ιό ως μοναδικό αιτιολογικό αίτιο, τα 13 επεισόδια είναι κλινικής βαρύτητας 5 ενώ τα 11 (45%) είναι υψηλότερης κλινικής βαρύτητας. Όταν υπάρχει διπλή λοίμωξη RV/RSV (8 επεισόδια), τα 5 από τα 8 (62.5%) είναι κλινικής βαρύτητας πάνω από 5 ενώ τα 3 από τα 8 είναι κλινικής βαρύτητας 5. Ομοίως, τα περιστατικά οξείας βρογχιολίτιδας που προκαλούνται από περισσότερα του ενός αιτιολογικά αίτια (RSV και RV συμπεριλαμβανομένων)(N=47) είναι κατά κύριο λόγο σοβαρά (συντελεστής κλινικής βαρύτητας 6-7) ενώ μόνο 15 από αυτά είναι κλινικής βαρύτητας 5.

Από τα 2 περιστατικά οξείας βρογχιολίτιδας που έχουν συντελεστή κλινικής βαρύτητας 8 το ένα έχει ως μοναδικό αιτιολογικό αίτιο τον ανθρώπινο μεταπνευμονοϊό και το άλλο ως μοναδικό αιτιολογικό αίτιο τον ιό της γρίπης.

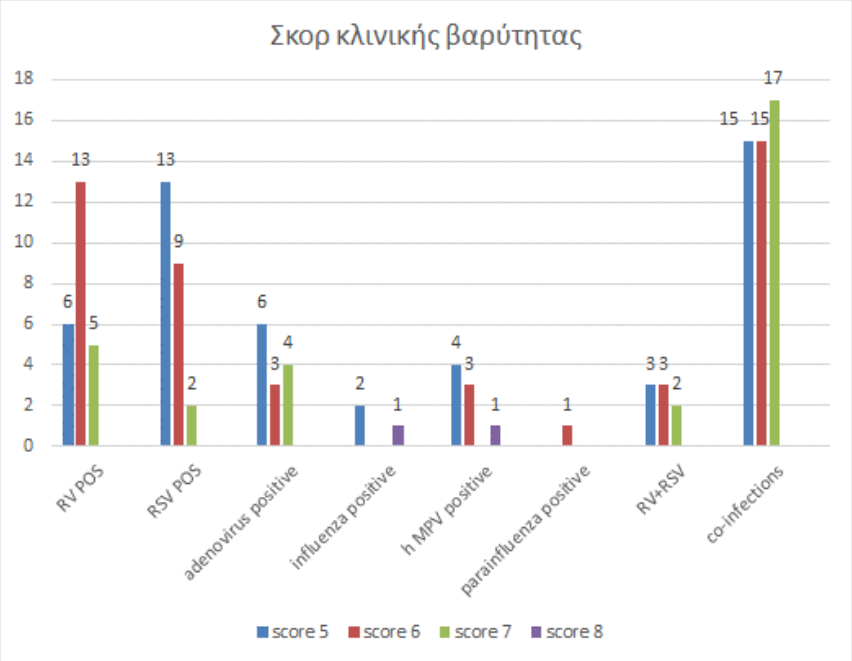
Η αναλυτική περιγραφή της κλινικής βαρύτητας ανά αιτιολογικό αίτιο παρατίθεται στον Πίνακα 9.

Σημειώνεται ότι τα επεισόδια που προκαλούνται από παραπάνω του ενός αιτιολογικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένου του RV/RSV) συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία των συλλοιμώξεων.

Πίνακας 9. Περιγραφική Στατιστική του συντελεστή κλινικής βαρύτητας

Συντελεστής Κλινικής Βαρύτητας						
	Cases, N=130					
median (Q_1-Q_2)	6 (5-6)					
	RSV only, n=47	**RV only, n=33**	**p-value[3]**	**RSV+RV, n=11**	**RSV vs both p-value[4]**	**RV vs both p-value[5]**
median (Q_1-Q_2)	6 (5-6)	6 (5-6.5)	0.038[1]	6 (5-6)	0.745	0.458
	Male, n=74[2]	**Female, n=56**	**p-value**			
median (Q_1-Q_2)	6 (5-6)	6 (5-6.75)	0.127[1]			

Notes:
1: chi square test between the RSV single positive and the RV single positive
2: 1 missing value was excluded
3: comparison between RSV only and RV only
4: comparison between RSV only and both RSV, RV infected
5: comparison between RV only and both RSV, RV infected
6. RSV only: infants infected with RSV, including those co-infected with other respiratory viruses, but not with RV.
7. RV only: infants infected with RSV, including those co-infected with other respiratory viruses, but not with RSV.



Εικόνα 10. **Ο συντελεστής κλινικής βαρύτητας των επεισοδίων οξείας βρογχιολίτιδας ανάλογα με το αίτιο**

Β. Μελέτη προοδευτικής παρακολούθησης

Όπως αναφέρθηκε και στη μεθοδολογία, τα 131 βρέφη με βρογχιολίτιδα παρακολουθήθηκαν για μία περίοδο τριών ετών. Κάθε 6 μήνες καλούνταν τηλεφωνικά από την ερευνητική ομάδα για να απαντήσουν σε ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με την ανάπτυξη συμπτωμάτων που σχετίζονταν με συριγμό. Οι ερωτήσεις αφορούσαν τον αριθμό των επεισοδίων συριγμού που ανέπτυξαν τους τελευταίους 6 μήνες, αν παρουσίασαν επεισόδια συριγμού, επεισόδια που διέκοπταν τον ύπνο ή το παιχνίδι / άσκηση, αν είχαν διαγνωστεί με άσθμα, αν πήραν θεραπεία για συριγμό ή άσθμα, αν ανέπτυξαν επεισόδια με ακροαστικά ευρήματα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών ή επεισόδια του κοινού κρυολογήματος, αν είχαν ξηρό βήχα και, τέλος, αν ανέπτυξαν έκζεμα ή οποιαδήποτε τροφική αλλεργία.

Η κύρια έκβαση της μελέτης είναι αν τα βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα είχαν μεγαλύτερη προδιάθεση να αναπτύξουν επεισόδια συριγμού μέσα στα 3 πρώτα χρόνια ζωής σε σχέση με τα βρέφη μάρτυρες.

Για τα περισσότερα επεισόδια βρογχιολίτιδας ευθύνονταν είτε ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός είτε ο ρινοϊός (ως μοναδικό αιτιολογικό αίτιο είτε ως συλλοίμωξη). Όπως μπορούμε να δούμε στον Πίνακα 10, υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, όσον αφορά τα επεισόδια συριγμού μεταξύ των ομάδων των βρεφών (ανάλογα με το αίτιο που ανιχνεύτηκε) στα τρία χρόνια παρακολούθησης.

Στο Διάγραμμα 1 περιγράφεται το ποσοστό των ασθενών που ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας μέχρι και 3 έτη μετά την πρώτη νοσηλεία.

Πιο συγκεκριμένα, αναφέρονται τα αποτελέσματα ανά ενότητες παρακάτω:

<u>α. επεισόδια συριγμού στους ασθενείς με οξεία βρογχιολίτιδα σε σχέση με τους μάρτυρες</u>

Οι 70 από τους 131 ασθενείς (ποσοστό) με οξεία βρογχιολίτιδα ανέπτυξαν ένα ή περισσότερα επεισόδια συριγμού μέσα στα 3 έτη μετά τη νοσηλεία για οξεία βρογχιολίτιδα.

Μόνο 7 από τους 73 μάρτυρες ανέπτυξαν επεισόδια συριγμού για τα οποία χρειάστηκε να πάρουν βρογχοδιασταλτικά ή/και κορτικοστεροειδή.

β. Σύγκριση μεταξύ RSV και RV σε σχέση με τους δείκτες έκβασης

Αναζητήθηκαν οι διαφορές μεταξύ των RSV θετικών, των RV θετικών και των RSV-RV κοινά θετικών ασθενών σε σχέση με την ανάπτυξη επεισοδίων συριγμού, επεισοδίων σοβαρών αρκετά ώστε να διακόπτουν το βραδινό ύπνο, επεισοδίων συριγμού κατά τη διάρκεια της άσκησης/του παιχνιδιού, επεισοδίων κοινού κρυολογήματος, επεισοδίων ξηρού ή παραγωγικού βήχα, ανάπτυξη εκζέματος ή/και τροφικής αλλεργίας.

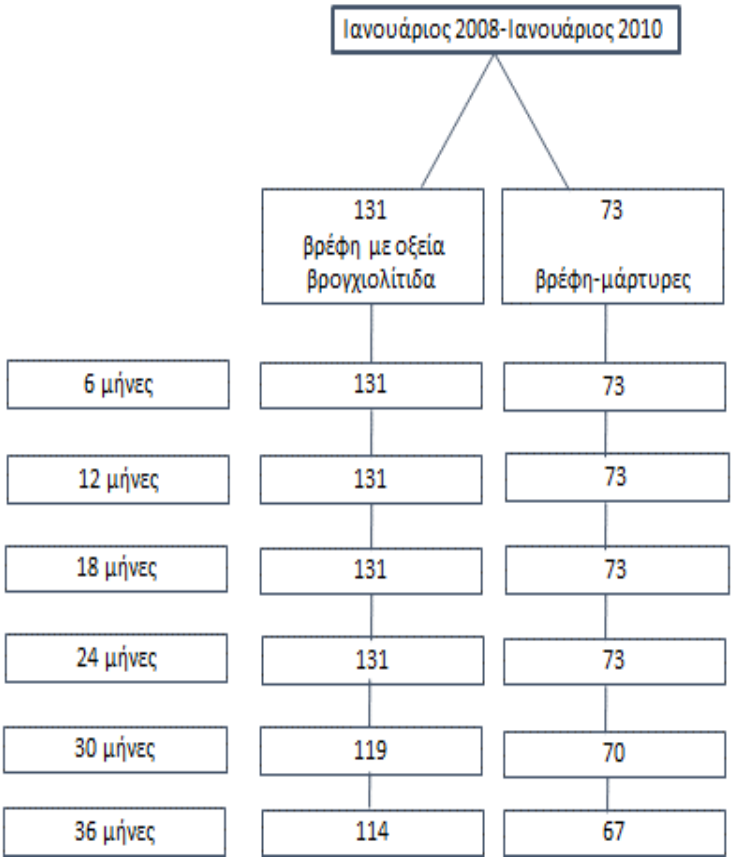
Στον Πίνακα 10 φαίνονται αναλυτικά οι συσχετίσεις.

Τα βρέφη που είχαν βρογχιολίτιδα που ευθύνεται στο ρινοϊό παρουσίασαν επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού σε στατιστικά μεγαλύτερο βαθμό στους 6, 12, 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά τη νοσηλεία με οξεία βρογχιολίτιδα ($p<0.0001$ σε όλες τις παραπάνω χρονικές περιόδους). Η διπλή λοίμωξη (RSV-RV) (11 ασθενείς) ήταν ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγοντας σε σχέση με τον RSV για την ανάπτυξη επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού ($p<0.0001$ στους 6, 12, 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά) αλλά δεν διέφερε σημαντικά από τη λοίμωξη με ρινοϊό ($p=0.73$, $p=0.517$, $p=0.234$, $p=0.234$, $p=0.122$, $p=0.183$). Ενδιαφέρον είναι ότι στατιστικά μεγαλύτερος αριθμός βρεφών με βρογχιολίτιδα προκαλούμενη από ρινοϊό έλαβαν θεραπεία (π.χ μοντελουκάστη) κατά τα επεισόδια συριγμού σε σχέση με τα βρέφη που νοσηλέυτηκαν με βρογχιολίτιδα προκαλούμενη από RSV ($p=0.006$, $p<0.0001$, $p=0.001$,$p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.002$ στους 6, 12, 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά), γεγονός που υποδηλώνει ότι τα επεισόδια συριγμού στην ομάδα αυτή των ασθενών ήταν σοβαρότερα σε σχέση με τα επεισόδια συριγμού στην ομάδα των ασθενών με RSV-βρογχιολίτιδα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα των ασθενών με συλλοίμωξη RSV-RV σε σχέση με τη λήψη θεραπείας κατά τη διάρκεια των επεισοδίων συριγμού με τους ασθενείς με βρογχιολίτιδα προκαλούμενη από ρινοϊό. Ωστόσο, οι ασθενείς με βρογχιολίτιδα προκαλούμενη από συλλοίμωξη RSV-ρινοϊού έλαβαν

θεραπεία για τα επεισόδια συριγμού σε στατιστικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τους ασθενείς με RSV-βρογχιολίτιδα (p=0.009, p=0.009, p=0.009,p=0.0029 στους 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά).

Επίσης, στατιστικά σημαντικός αριθμός βρεφών με RV-προκαλούμενη βρογχιολίτιδα παρουσίασαν έκζεμα και κάποια τροφική αλλεργία μετά από 6, 12, 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά την πρώτη νοσηλεία σε σχέση με τα βρέφη που νοσηλεύτηκαν με RSV-βρογχιολίτιδα ($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.0128$ αντίστοιχα και $p<0.012$, $p<0.02$, $p=0.09$, $p=0.027$, $p=0.028$ για την τροφική αλλεργία στους 6, 12, 24, 30 και 36 μήνες). Αντίστοιχα μεγαλύτερος αριθμός βρεφών με βρογχιολίτιδα από συλλοίμωξη RSV-ρινοϊού ανέπτυξαν έκζεμα σε σχέση με βρέφη με RSV-βρογχιολίτιδα ενώ καμία διαφορά σε σχέση με την ανάπτυξη εκζέματος ανάμεσα στην ομάδα RSV-RV συλλοίμωξης και RV-βρογχιολίτιδας δεν παρατηρήθηκε. Η ομάδα βρεφών με βρογχιολίτιδα από RSV/RV συλλοίμωξη δεν παρουσίασε στατιστικά μεγαλύτερα ποσοστά ανάπτυξης τροφικής αλλεργίας ωστόσο.

Οι εικόνες 11,12 και 13 αναπαριστούν την πορεία των επεισοδίων συριγμού στο χρόνο. Όπως μπορούμε να δούμε, υπάρχει μια φθίνουσα πορεία στα επεισόδια συριγμού στα RSV θετικά βρέφη, μια λιγότερο φθίνουσα πορεία στα RV θετικά βρέφη, ενώ για τα βρέφη που πάσχουν και από τους δυο ιούς τα επεισόδια συριγμού επιμένουν σε ίδιο βαθμό στη διάρκεια του χρόνου.



Διάγραμμα 1. Αριθμός βρεφών που ολοκλήρωσαν την 3-ετή παρακολούθηση

Πίνακας 10: Συχνότητες συμπτωμάτων κατά την προοδευτική παρακολούθηση

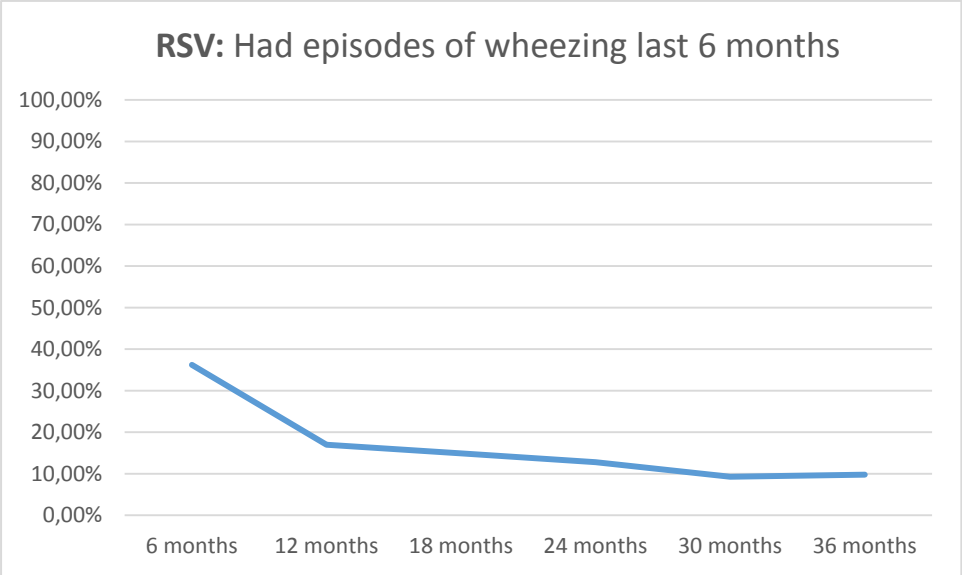
N (%)	RSV only N=47	RV only N=33	p-value[a]	RSV+RV N=11	RSV vs both p-value[b]	RV vs both p-value[c]
6 months						
είχαν επεισόδια συριγμού τους τελευταίους 6 μήνες	17 (36.2%)	30 (90.9%)	**<0.0001[1]**	11 (100%)	**<0.0001[1]**	0.73[2]
συριγμός κατά τη διάρκεια του ύπνου	9 (19.1%)	21 (63.6%)	**<0.0001[1]**	4 (36.4%)	0.690[2]	0.219[2]
συριγμός κατά το παιχνίδι/άσκηση	17 (36.2%)	28 (84.8%)	**<0.0001[1]**	10 (90.9%)	**0.001[1]**	>0.999[2]
θεραπεία για συριγμό	5 (10.6%)	12 (36.4%)	**0.006[1]**	2 (18.2%)	0.859[2]	0.455[2]
διάγνωση άσθματος	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
θεραπεία για άσθμα	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
ακροαστικά ευρήματα	10 (21.3%)	8 (24.2%)	0.754[1]	5 (45.5%)	0.205[2]	0.34[2]
ξηρός βήχας	5 (10.6%)	7 (21.2%)	0.324[2]	3 (27.3%)	0.340[2]	>0.999[2]
επεισόδια κοινού κρυολογήματος	17 (36.2%)	30 (90.9%)	**<0.0001[1]**	11 (100%)	**<0.0001[1]**	0.73[2]
έκζεμα	2 (4.3%)	28 (84.8%)	**<0.0001[1]**	7 (63.6%)	**<0.0001[2]**	0.281[2]
τροφική αλλεργία	4 (8.5%)	10 (30.3%)	**<0.012[1]**	4 (36.4%)	0.054[2]	>0.999[2]
12 months						
είχαν επεισόδια συριγμού τους τελευταίους 6 μήνες	8 (17%)	25 (75.8%)	**<0.0001[1]**	10 (90.9%)	**<0.0001[2]**	0.517[2]
συριγμός κατά τη διάρκεια του ύπνου	9 (19.1%)	21 (63.6%)	**<0.0001[1]**	4 (36.4%)	0.406[1]	0.219[2]
συριγμός κατά το παιχνίδι/άσκηση	17 (36.2%)	28 (84.8%)	**<0.0001[1]**	10 (90.9%)	**0.001[1]**	>0.999[2]
θεραπεία για συριγμό	5 (10.6%)	12 (36.4%)	**0.006[1]**	2 (18.2%)	0.859[1]	0.455[2]
διάγνωση άσθματος	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
θεραπεία για άσθμα	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
ακροαστικά ευρήματα	10 (21.3%)	8 (24.2%)	0.754[1]	5 (45.5%)	0.205[2]	0.34[2]
ξηρός βήχας	5 (10.6%)	7 (21.2%)	0.324[2]	3 (27.3%)	0.340[2]	>0.999[2]
επεισόδια κοινού κρυολογήματος	10 (21.3%)	25 (75.8%)	**<0.0001[1]**	10 (90.9%)	**<0.0001[2]**	0.517[2]
έκζεμα	2 (4.3%)	28 (84.8%)	**<0.0001[1]**	7 (63.6%)	**<0.0001[2]**	0.281[2]
τροφική αλλεργία	4 (8.5%)	12 (36.4%)	**0.002[1]**	4 (36.4%)	0.054[2]	>0.999[2]
18 months						
είχαν επεισόδια συριγμού τους τελευταίους 6 μήνες	7 (14.9%)	26 (78.8%)	**<0.0001[1]**	11 (100%)	**<0.0001[2]**	0.234[2]

συριγμός κατά τη διάρκεια του ύπνου	9 (19.1%)	19 (57.6%)	**<0.0001[1]**	5 (45.5%)	0.149[2]	0.484[1]
συριγμός κατά το παιχνίδι/άσκηση	15 (31.9%)	27 (81.8%)	**<0.0001[1]**	9 (81.8%)	**0.007[2]**	>0.999[2]
θεραπεία για συριγμό	9 (19.1%)	18 (54.5%)	**0.001[1]**	7 (63.6%)	**0.009[2]**	0.861[2]
διάγνωση άσθματος	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
θεραπεία για άσθμα	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
ακροαστικά ευρήματα	5 (10.6%)	3 (9.1%)	>0.999[2]	3 (27.3%)	0.34[2]	0.31[2]
ξηρός βήχας	5 (10.6%)	7 (21.2%)	0.324[2]	3 (27.3%)	0.34[2]	>0.999[2]
επεισόδια κοινού κρυολογήματος	8 (17%)	26 (78.8%)	**<0.0001[1]**	11 (100%)	**<0.0001[2]**	0.234[2]
έκζεμα	5 (10.6%)	28 (84.8%)	**<0.0001[1]**	6 (54.5%)	**0.004[2]**	0.097[2]
τροφική αλλεργία	3 (6.4%)	6 (18.2%)	0.199[2]	3 (27.3%)	0.134[2]	0.829[2]
24 months						
είχαν επεισόδια συριγμού τους τελευταίους 6 μήνες	6 (12.8%)	26 (78.8%)	**<0.0001[1]**	11 (100%)	**<0.0001[2]**	0.234[2]
συριγμός κατά τη διάρκεια του ύπνου	9 (19.1%)	19 (57.6%)	**<0.0001[1]**	5 (45.5%)	0.149[2]	0.484[1]
συριγμός κατά το παιχνίδι/άσκηση	15 (31.9%)	27 (81.8%)	**<0.0001[1]**	9 (81.8%)	**0.007[2]**	>0.999[2]
θεραπεία για συριγμό	9 (19.1%)	18 (54.5%)	**0.001[1]**	7 (63.6%)	**0.009[2]**	0.861[2]
διάγνωση άσθματος	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
θεραπεία για άσθμα	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
ακροαστικά ευρήματα	6 (12.8%)	4 (12.1%)	>0.999[2]	4 (36.4%)	0.155[2]	0.176[2]
ξηρός βήχας	4 (8.5%)	5 (15.2%)	0.571[2]	1 (9.1%)	>0.999[2]	>0.999[2]
επεισόδια κοινού κρυολογήματος	6 (12.8%)	26 (78.8%)	**<0.0001[1]**	11 (100%)	**<0.0001[2]**	0.234[2]
έκζεμα	7 (14.9%)	28 (84.8%)	**<0.0001[1]**	8 (72.7%)	**<0.0001[2]**	0.652[2]
τροφική αλλεργία	0 (0%)	6 (18.2%)	**0.009[2]**	1 (9.1%)	0.425[2]	0.812[2]
30 months	**N=43[3]**	**N=32[4]**				
είχαν επεισόδια συριγμού τους τελευταίους 6 μήνες	4 (9.3%)	23 (71.9%)	**<0.0001[1]**	11 (100%)	**<0.0001[2]**	0.122[2]
συριγμός κατά τη διάρκεια του ύπνου	7 (16.3%)	18 (56.3%)	**<0.0001[1]**	3 (27.3%)	0.687[2]	0.097[1]
συριγμός κατά το παιχνίδι/άσκηση	6 (14%)	22 (68.8%)	**<0.0001[1]**	9 (81.8%)	**<0.0001[2]**	0.657[2]
θεραπεία για συριγμό	8 (18.6%)	17 (53.1%)	**0.002[1]**	7 (63.6%)	**0.009[2]**	0.8[2]
διάγνωση άσθματος	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
θεραπεία για άσθμα	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
ακροαστικά ευρήματα	5	4	>0.999[2]	4	0.131[2]	0.192[2]

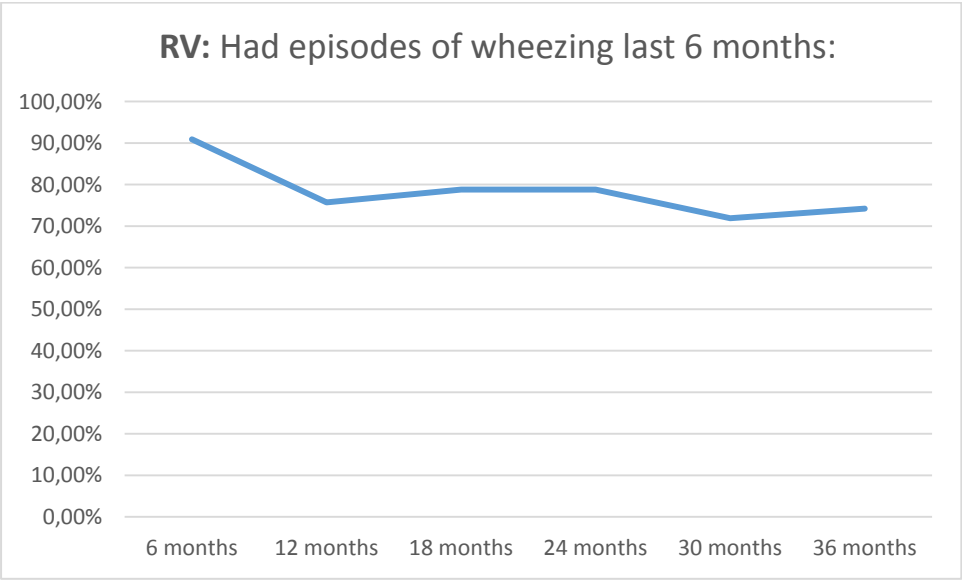
	(11.6%)	(12.5%)		(36.4%)		
ξηρός βήχας	4 (9.3%)	5 (15.6%)	0.635[2]	1 (9.1%)	>0.999[2]	0.972[2]
επεισόδια κοινού κρυολογήματος	6 (14%)	25 (78.1%)	**<0.0001[1]**	11 (100%)	**<0.0001[2]**	0.222[2]
έκζεμα	6 (14%)	25 (78.1%)	**<0.0001[1]**	8 (72.7%)	**<0.0001[2]**	>0.999[2]
τροφική αλλεργία	0 (0%)	5 (15.6%)	**0.027[2]**	0 (0%)	-	0.396[2]
36 months	**N=41[5]**	**N=31[6]**		**N=10[7]**		
είχαν επεισόδια συριγμού τους τελευταίους 6 μήνες	4 (9.8%)	23 (74.2%)	**<0.0001[1]**	10 (100%)	**<0.0001[2]**	0.183[2]
συριγμός κατά τη διάρκεια του ύπνου	6 (14.6%)	18 (58.1%)	**<0.0001[1]**	3 (30%)	0.496[2]	0.238[2]
συριγμός κατά το παιχνίδι/άσκηση	6 (14.6%)	22 (71%)	**<0.0001[1]**	8 (80%)	**<0.0001[2]**	0.881[2]
θεραπεία για συριγμό	8 (19.5%)	17 (54.8%)	**0.002[1]**	6 (60%)	**0.029[2]**	>0.999[2]
διάγνωση άσθματος	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
θεραπεία για άσθμα	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	-	-
ακροαστικά ευρήματα	4 (9.8%)	4 (12.9%)	0.966[2]	4 (40%)	0.061[1]	0.155[2]
ξηρός βήχας	4 (9.8%)	5 (16.1%)	0.653[2]	1 (10%)	>0.999[2]	>0.999[2]
επεισόδια κοινού κρυολογήματος	6 (14.6%)	25 (80.6%)	**<0.0001[1]**	10 (10%)	**<0.0001[2]**	0.322[2]
έκζεμα	6 (14.6%)	24 (77.4%)	**<0.0001[1]**	8 (80%)	**<0.0001[2]**	>0.999[2]
τροφική αλλεργία	0 (0%)	5 (16.1%)	**0.028[2]**	0 (0%)	-	0.424[2]

Notes:
a: comparison between RSV only and RV only
b: comparison between RSV only and both RSV, RV infected
c: comparison between RV only and both RSV, RV infected
1: Pearson Chi-Square
2: Pearson Chi-Square with Yates' Continuity Correction
3: 4 missing values were excluded from the analysis
4: 1 missing value was excluded from the analysis
5: 6 missing values were excluded from the analysis
6: 2 missing values were excluded from the analysis
7: 1 missing value was excluded from the analysis

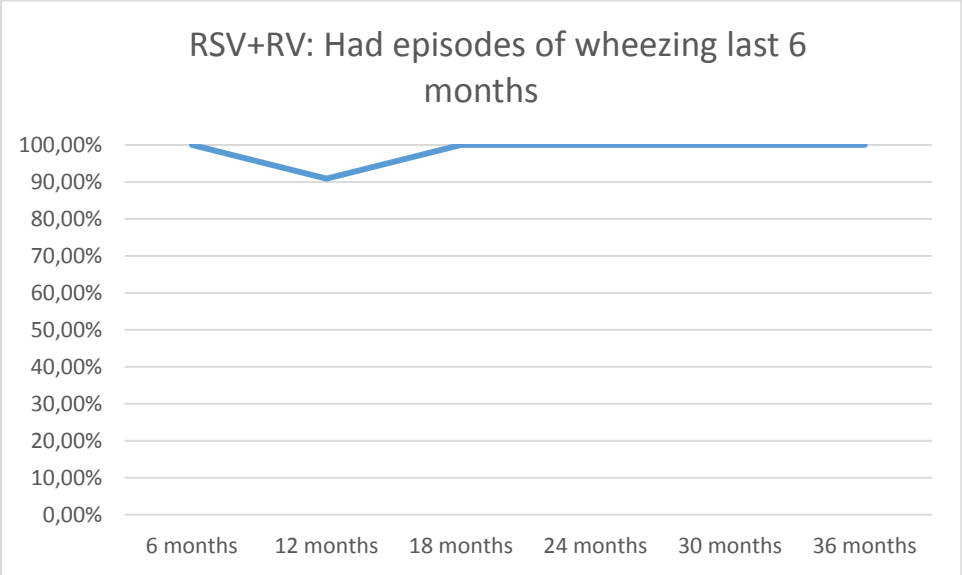
Εικόνα 11: επεισόδια συριγμού κατά τη διάρκεια του χρόνου για τα RSV-θετικά βρέφη



Εικόνα 12: επεισόδια συριγμού κατά τη διάρκεια του χρόνου για τα RV-θετικά βρέφη



Εικόνα 13: επεισόδια συριγμού κατά τη διάρκεια του χρόνου για τα RSV/RV-θετικά βρέφη



Ε. Συζήτηση

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτελούν μία από τις βασικές αιτίες νοσηλείας παιδιών προσχολικής ηλικίας σε όλο τον κόσμο. Επιδημιολογικές μελέτες περιγράφουν ότι περίπου 800.000 παιδιά στις Ηνωμένες Πολιτείες, ή περίπου το 20% των ετησίων γεννηθέντων παιδιών, χρειάζονται φροντίδα στα εξωτερικά ιατρεία κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής τους λόγω της βρογχιολίτιδας που προκαλείται από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV). Μεταξύ 2% και 3% όλων των παιδιών νεότερων των 12 μηνών νοσηλεύονται λόγω οξείας βρογχιολίτιδας, ποσοστό το οποίο αντιπροσωπεύει μεταξύ 57.000 και 172.000 νοσηλείες ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Αντίστοιχα τα ποσοστά αυτά κυμαίνονται από 8.7 έως 60 στα 1000 βρέφη στην Αυστραλία και Ιαπωνία αντίστοιχα (100). Στην Ευρώπη, όπου και διεξάγεται η μελέτη, τα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω οξείας βρογχιολίτιδας είναι ιδιαίτερα υψηλή στις χώρες της Βαλτικής (Λιθουανία και Λετονία), στη Φινλανδία και στο Ηνωμένο Βασίλειο. Για την Ελλάδα δεν υπάρχουν διαθέσιμα

επιδημιολογικά δεδομένα παρά μεμονωμένες ερευνητικές μελέτες (ERS white book).

Παγκοσμίως, το 2005, οι λοιμώξεις από RSV και μόνον εκτιμάται ότι προκάλεσαν 66.000 έως 199.000 θανάτους μεταξύ των παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών, με ένα δυσανάλογο αριθμό των θανάτων αυτών συμβαίνουν σε χώρες με περιορισμένους πόρους. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, αντίθετα, η βρογχιολίτιδα που οφείλεται στον RSV αντιπροσωπεύει λιγότερους από 100 θανάτους σε νεαρά παιδιά ετησίως (101).

Η βρογχιολίτιδα είναι μια οξεία λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε βρέφη και προκαλείται από διάφορους αναπνευστικούς ιούς. Ο βήχας, ο συριγμός και η μειωμένη λήψη τροφής αποτελούν τα κύρια συμπτώματα (73, 101, 102). Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ένα σημαντικό ποσοστό των παιδιών θα βιώσουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο οξείας βρογχιολίτιδας, ενώ το 2-3% του συνόλου των παιδιών νοσηλεύονται λόγω σοβαρής βρογχιολίτιδας κατά το πρώτο έτος της ζωής τους (21). Η βρογχιολίτιδα είναι η πιο κοινή αιτία για νοσηλεία των παιδιών σε πολλές χώρες, αμφισβητώντας τόσο την οικονομία, τον τομέα και τη στελέχωση σε παιδιατρικά τμήματα. Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) είναι το πιο συχνό αίτιο βρογχιολίτιδας, ιδιαίτερα σε επιδημίες κατά τους χειμερινούς μήνες (73, 102).
Μερικά βρέφη, ιδιαίτερα ευάλωτα (με αυξημένους παράγοντες κινδύνου) παρουσιάζουν σοβαρότερα επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας. Η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί την πιο κοινή ιατρική αιτία για την εισαγωγή των παιδιών σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), κυρίως για υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας και για διόρθωση της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας (103). Αυτό αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση για τα περιφερικά νοσοκομεία που δεν έχουν μονάδες εντατικής θεραπείας.

Περίπου το 20% των παιδιών αναπτύσσουν βρογχιολίτιδα κατά το πρώτο έτος της ζωής τους, καθώς και οι μελέτες από τις ΗΠΑ έχουν διαπιστώσει αύξηση των ποσοστών της βρογχιολίτιδας (188/1000 βρέφη κατά την περίοδο 1996/97 σε 265/1000 το 2002/03) σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Σε μια νορβηγική μελέτη, η μέση ετήσια επίπτωση σε νοσοκομείο για RSV βρογχιολίτιδα ήταν 21,7 ανά 1.000 παιδιά κάτω των 12 μηνών, και σε μια μεγάλη μελέτη από την Αγγλία το ποσοστό

αποδοχής για όλα τα βρέφη με βρογχιολίτιδα κάτω των 12 μηνών ήταν 24,2 ανά 1000.

Η βρογχιολίτιδα είναι συνήθως εποχιακή λοίμωξη κι εμφανίζεται πιο συχνά κατά τους χειμερινούς μήνες (104). Για τον RSV, το ίδιο εποχιακό μοτίβο παρατηρείται σε όλο τον κόσμο, με περισσότερες περιπτώσεις να συμβαίνουν από τον Οκτώβριο μέχρι το Μάιο στο βόρειο ημισφαίριο (104, 105). Οι ενήλικες με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και άλλοι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν λοίμωξη RSV διάρκεια του έτους και αντιπροσωπεύουν μια μολυσματική πηγή του ιού (106).

Η οξεία βρογχιολίτιδα είναι μια νόσος με υψηλή νοσηρότητα, αλλά χαμηλή θνησιμότητα. Ο θάνατος από αναπνευστική ανεπάρκεια σε επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας είναι σπάνιος και το εύρος για την RSV βρογχιολίτιδα υπολογίζεται από 2,9 (Ηνωμένο Βασίλειο) έως 5,3 (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής) θάνατοι ανά 100 000 παιδιά κάτω των 12 μηνών (107). Οι διαφορές αποδίδονται στις διαφορετικές διαγνωστικές διαδικασίες, καθώς και στις διαφορετικές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες. Μια μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο υπογραμμίζει ότι το ποσοστό θνησιμότητας λόγω βρογχιολίτιδας σε παιδιά κάτω των 12 μηνών είναι χαμηλό και φτάνει το 21,5% με 1,8 ανά 100 000 παιδιά (ηλικίας 1-12 μήνες), αντανακλώντας βελτιώσεις στην φροντίδα που παρέχεται στις παιδιατρικές μονάδες εντατικής θεραπείας.

Επιδημιολογία

α. φύλο

Η οξεία βρογχιολίτιδα έχει σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση (σύμφωνα με διάφορες βιβλιογραφικές πηγές) σε αγόρια (101). Στη μελέτη μας επαληθεύεται αυτή η παρατήρηση με τα αγόρια να αποτελούν το 57.3 % των περιστατικών οξείας βρογχιολίτιδας.

Σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες για την επίπτωση της οξείας βρογχιολίτιδας τα ποσοστά αγόρια/κορίτσια κυμαίνονται μεταξύ 1 με 1.5 /1 (100, 108, 109). Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι το φύλο έχει

αναδειχθεί και ως καθοριστικός παράγοντας τόσο για τη σοβαρότητα του επεισοδίου όσο και για τη μετέπειτα ανάπτυξη επεισοδίων συριγμού (27). Αντίστοιχα επαληθεύεται αυτή η παρατήρηση και στη δική μας μελέτη (p=0.03)

β. τύπος τοκετού

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την επίπτωση της οξείας βρογχιολίτιδας με τον τύπο του τοκετού.

Πιο συγκεκριμένα, συσχετίζουν τη γέννηση μέσω καισαρικής τομής με την ανάπτυξη επεισοδίων βρογχιολίτιδας (110). Οι Shang et al. (111) έδειξαν ότι το odds ratio είναι 2.63 για παιδιά που γεννιούνται με καισαρική τομή για να αναπτύξουν RSV-βρογχιολίτιδα κατά τον πρώτο χρόνο ζωής. Οι συγγραφείς αποδίδουν αυτή τη συσχέτιση σε πιθανές διαφορετικές ανοσολογικές απαντήσεις σε βρέφη που γεννιούνται μέσω καισαρικής τομής.

Στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε ανάλογη συσχέτιση. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με οξεία βρογχιολίτιδα (53% των βρεφών) γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό. Ωστόσο δε συλλέχτηκε η πληροφορία σχετικά με το αν κάποιο ποσοστό των βρεφών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό ανέπτυξαν κάποιο βαθμό αναπνευστικής δυσχέρειας κατά τον τοκετό και χρειάστηκαν αναπνευστική υποβοήθηση μέσω μάσκας ή CPAP.

γ. ηλικία

Τα περισσότερα περιστατικά οξείας βρογχιολίτιδας συμβαίνουν κατά το πρώτο έτος της ζωής. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι η βρογχιολίτιδα που ευθύνεται στον RSV συμβαίνει συνήθως τους πρώτους 5 μήνες της ζωής ενώ η βρογχιολίτιδα που ευθύνεται στο ρινοϊό μπορεί να εμφανιστεί σε μεγαλύτερα βρέφη (101, 112).

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών στη μελέτη μας ήταν 2.67 μήνες. Στους ασθενείς με οξεία βρογχιολίτιδα που ευθύνεται στον RSV ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 2.5 μήνες οι ενώ στους ασθενείς με βρογχιολίτιδα που ευθύνεται στο ρινοϊό ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης ήταν 3 μήνες (p=0.175).

δ. βάρος γέννησης

Δεδομένου ότι η προωρότητα θεωρείται ένας ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη επεισοδίων οξείας βρογχιολίτιδας σε τελειόμηνα βρέφη, το χαμηλό(τερο) βάρος γέννησης έχει συσχετιστεί και αυτό με αυξημένη επίπτωση της βρογχιολίτιδας.

Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με το βάρος γέννησης είναι αντικρουόμενα (113). Στη μελέτη μας το μέσο βάρος γέννησης των βρεφών ήταν 3.15 kg. Όλα τα βρέφη-ασθενείς εκτός 2 ήταν τελειόμηνα βρέφη και με βάρος γέννησης κατά πλειοψηφία άνω των 2.5 kg.

ε. κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Το 1999, σε μια προοπτική μελέτη παιδιών από γονείς με άσθμα, βρέθηκε ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελούσε έναν ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη συριγμού κατά τους 3 πρώτους μήνες της ζωής (114).

Λίγα χρόνια αργότερα, το 2002, μια Γερμανική πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι τα βρέφη μητέρων που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν και αλλεργίες όσο και άσθμα προσχολικής ηλικίας (115). Οι ερευνητές που διεκπόνησαν τη μελέτη ανέπτυξαν τη θεωρία ότι κατά τα πρώτα τρία χρόνια της ζωής, η ενδομήτρια έκθεση στον καπνό τσιγάρου επιδρά στην αλλεργική ευαισθητοποίηση κυρίως σε παιδιά με γενετική προδιάθεση για αλλεργία.

Ο κίνδυνος είναι ακόμη μεγαλύτερος σε βρέφη που ζουν σε πόλεις με έντονη ατμοσφαιρική ρύπανση. Τόσο το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όσο και η έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους προδιαθέτει στην ανάπτυξη συριγμού κατά τα πρώτα χρόνια ζωής (116).

Η μελέτη μας επιβεβαίωσε αυτή την παρατήρηση με 42.7% των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα να έχουν μητέρες που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σχέση με μόλις 13 % των βρεφών μαρτύρων ($p<0.0001$).

Τα άνωθι αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ της επαγρύπνησης των μελλοντικών μητέρων σχετικά με τις συνήθειες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

στ. αλλεργία/άσθμα γονέων

Η ύπαρξη θετικού αλλεργικού ιστορικού και ιστορικού άσθματος στην οικογένεια των βρεφών που αναπτύσσουν οξεία βρογχιολίτιδα θεωρείται αρκετά συχνό εύρημα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.

Το ιστορικό οικογενειακής αλλεργίας (κυρίως στη μητέρα), πιο συγκεκριμένα αλλεργικής ρινίτιδας, θεωρείται ως ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη του πρώτου επεισοδίου συριγμού (117, 118).

Σε μια προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2012, από τα 382 βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα, τα βρέφη που έπασχαν από RV-θετική βρογχιολίτιδα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό μητέρων με ιστορικό άσθματος. Επίσης, τα βρέφη με μητέρες με ιστορικό άσθματος εμφάνισαν πιο σοβαρή μορφή οξείας βρογχιολίτιδας (119).

Στη δική μας μελέτη δεν υπήρχε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού αλλεργίας και εμφάνισης οξείας βρογχιολίτιδας (p=0.665 και p=0.964 για το ιστορικό αλλεργίας και p=0.778 και p=0.185 για το ιστορικό άσθματος).

ζ. αλλεργία/άσθμα αδελφών

Το 1986, οι McConnoghie et al. πρώτοι παρατήρησαν ότι από τα 53 βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα το μεγαλύτερο ποσοστό είχαν μεγαλύτερα αδέρφια με θετικό ιστορικό αλλεργίας.

Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε αργότερα σε διάφορες μελέτες παρακολούθησης (120, 121) και για διαφορετικούς τύπους ιών.

Στη μελέτη μας επιβεβαιώθηκε αυτή η παρατήρηση με το 13.7 % των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα να έχουν αδέρφια με τρέχουσα αλλεργία και το 9% των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα να έχουν αδέρφια με άσθμα σε σύγκριση με 4.1% και 0% ποσοστά στην ομάδα των μαρτύρων (p=0.03 και p=0.019 αντίστοιχα).

η. ιογενής αιτιολογία οξείας βρογχιολίτιδας

Η ολοένα και πιο συχνή χρησιμοποίηση των τεχνικών μοριακής ανίχνευσης έχει διευκολύνει τη διάγνωση μιας ομάδας ιογενών αιτίων πρόκλησης οξείας βρογχιολίτιδας. Ο πιο συχνά ανευρισκόμενος ιός σε ρινοφαρυγγικά εκπλύματα ασθενών με βρογχιολίτιδα είναι ο

αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV). Ο RSV αντιπροσωπεύει το 44.1-80% του συνόλου των νοσηλειών για βρογχιολίτιδα παγκοσμίως με τα χαμηλότερα ποσοστά να καταγράφονται στην Κορέα και τα υψηλότερα ποσοστά στη Βόρεια Αμερική (122, 123).

Στη μελέτη μας το συνολικό ποσοστό του RSV ήταν 44.3%. Αν και είναι αρκετά χαμηλότερο από το ποσοστό που είχε ανιχνευτεί σε προηγούμενη μελέτη οξείας βρογχιολίτιδας (73), αναφέρουμε ότι η συλλογή δειγμάτων είχε γίνει καθόλη τη διάρκεια του χρόνου (συμπεριλαμβανομένων και των καλοκαιρινών μηνών) όταν η συχνότητα του RSV είναι μειωμένη σε σχέση με τους υπόλοιπους μήνες του χρόνου. Επίσης στη μελέτη μας η πλειοψηφία των βρεφών είναι τελειόμηνα, ενώ στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες όπου ο RSV απαντάται σε ποσοστό γύρω στο 60-70%, στο δείγμα των ασθενών συμπεριλαμβάνονται πρόωρα βρέφη (73, 124). Μια σειρά μελετών έχει δείξει ότι τα πρόωρα βρέφη που έχουν λάβει κατά πλειοψηφία αναπνευστική υποστήριξη (το ελάχιστο μέσω ρινικού CPAP) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν συριγμό κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής καθώς και συρίττουσα νόσο λόγω RSV (125). Την τελευταία δεκαετία, ολοένα και περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες αναδεικνύουν το ρινοϊό ως ένα από τα συχνότερα αίτια οξείας βρογχιολίτιδας μετά τον RSV. Το πιο ενδιαφέρον στοιχείο με το ρινοϊό είναι ότι οι λοιμώξεις από ρινοϊό συμβαίνουν καθ'όλη τη διάρκεια του χρόνου, οπότε κατά την εαρινή περίοδο και κατά την αρχή του φθινοπώρου, ο ρινοϊός αποτελεί συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα σε σχέση με τον RSV (126, 127).

Τα αποτελέσματα της επιδημιολογικής μελέτης μας τοποθετούν το ρινοϊό ως το δεύτερο πιο συχνό αίτιο οξείας βρογχιολίτιδας και παρατηρείται ότι η συχνότητά του μπορεί να είναι υψηλότερη κατά τους μήνες Ιανουάριο-Απρίλιο (όπως και ο RSV), όμως παρατηρούνται περιστατικά είτε μεμονωμένα είτε και σε μεγαλύτερο αριθμό καθόλη τη διάρκεια του χρόνου (κυρίως Νοέμβριο-Δεκέμβριο).

Στη μελέτη μας τα διαφορετικά αιτιολογικά αίτια είχαν μια τάση διαφοροποίησης των αιχμών παρουσίασης κατά εποχές. Ο RSV παρουσίασε τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης κατά τους χειμερινούς και πρώτους εαρινούς μήνες, ενώ ο ρινοϊός παρουσίασε τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης κατά το φθινόπωρο και την άνοιξη.

Παραμένει ενδιαφέρον ωστόσο ότι περιστατικά ρινοϊού υπήρξαν καθόλη τη διάρκεια του χρόνου. Αντίστοιχη εποχιακότητα με τον RSV παρουσίασαν και ο ιός της γρίπης και ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός. Ο ιός της παραγρίπης παρουσίασε αιχμή εμφάνισης κατά το φθινόπωρο. Ωστόσο, όπως και ο ρινοϊός, θετικά δείγματα στον ιό της παραγρίπης ανιχνεύτηκαν καθόλη τη διάρκεια του έτους. Αντίστοιχη εποχιακή κατανομή περιγράφεται στην επιδημιολογική μελέτη των Miller et al. το 2013 (113).

Ολοένα και μεγαλύτερος αριθμός μελετών δείχνουν ότι περισσότερα του ενός αιτιολογικά αίτια μπορεί να ανιχνευτούν στα ρινικά εκπλύματα ασθενών με οξεία βρογχιολίτιδα. Η ανεύρεση ιογενούς συλλοίμωξης στην οξεία βρογχιολίτιδα αποδίδεται από τη βιβλιογραφία είτε στη σωρευτική παθογόνο δράση περισσοτέρων του ενός ιογενών παραγόντων που οδηγεί σε μια πιο σοβαρή μορφή νόσου, είτε στην ύπαρξη διαδοχικών λοιμώξεων ή επιλοιμώξεων (118). Τα ποσοστά ανεύρεσης κυμαίνονται μεταξύ 23% έως και 61% (128, 129) και ενίοτε σχετίζονται με υψηλούς δείκτες κλινικής βαρύτητας καθώς και με αυξημένα ποσοστά επιπλοκών τόσο σοβαρών ώστε να χρειάζεται αντιμετώπισή τους στη μονάδα εντατικής θεραπείας (130). Ωστόσο άλλες μελέτες δείχνουν ότι η ανίχνευση περισσότερων του ενός αιτιολογικών παραγόντων στο ρινικό έκπλυμα δεν σχετίζονται σημαντικά με πιο σοβαρή κλινική εικόνα και με μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (129, 131). Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι στη μελέτη των Richard et al., ο πληθυσμός των βρεφών ήταν στην πλειοψηφία πρόωρα βρέφη που είχαν αναπτύξει σοβαρό βαθμό αναπνευστικής δυσχέρειας και είχαν χρειαστεί αναπνευστική υποστήριξη μετά τη γέννηση. Συνεπώς αυτοί οι ασθενείς είχαν υπόβαθρο χρόνιας αναπνευστικής νόσου λόγω προωρότητας, γεγονός που αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρών επεισοδίων συριγμού κατά τα πρώτα χρόνια ζωής.

θ. δείκτης κλινικής βαρύτητας

Σε βρέφη που νοσηλεύονται για το πρώτο επεισόδιο οξείας βρογχιολίτιδας, ο δείκτης κλινικής βαρύτητας χρησιμοποιείται ως δείκτης για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής αλλά και ως προγνωστικός δείκτης για τη διάρκεια της νοσηλείας αλλά και για τη

μετέπειτα ανάπτυξη επεισοδίων συριγμού ή/και άσθματος στην παιδική ηλικία.

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι οι μέχρι τώρα δημοσιευμένοι αλγόριθμοι για τον υπολογισμό του βαθμού αναπνευστικής δυσχέρειας σε επεισόδια συριγμού (συμπεριλαμβανομένης και της οξείας βρογχιολίτιδας) δεν έχουν θετική συσχέτιση με τη χρήση τους για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής καθώς και για τη συσχέτιση με το βαθμό σοβαρότητας της νόσου αλλά και με τη πρόβλεψη μετέπειτα επιπλοκών (132).

Στη μελέτη μας για τον υπολογισμό του δείκτη σοβαρότητας των επεισοδίων οξείας βρογχιολίτιδας λάβαμε υπόψιν το βαθμό αναπνευστικής δυσχέρειας (κορεσμός οξυγόνου, αριθμός αναπνοών/λεπτό, συριγμός), τη συχνότητα του καρδιακού ρυθμού, το χρώμα του δέρματος και τη δυσκολία στη σίτιση (73).

Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένο δείκτη κλινικής σοβαρότητας των επεισοδίων οξείας βρογχιολίτιδας. Το ατομικό ιστορικό προωρότητας καθώς και ο τύπος του ιού αποτελούν τους πιο καθοριστικούς παράγοντες για τη σοβαρότητα της νόσου (133).

Στη μελέτη μας η πλειοψηφία των βρεφών ήταν τελειόμηνα βρέφη. Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των βρεφών με RSV και RV-θετική νόσο (p=0.487). Επίσης, η ομάδα ασθενών με διπλή RSV/RV λοίμωξη δεν παρουσίασαν πιο σοβαρή νόσο σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς (p=0.127).

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει μια αποκρυσταλλωμένη τάση σχετικά με συγκεκριμένα ιολογικά αίτια και με το βαθμό βαρύτητας του επεισοδίου οξείας βρογχιολίτιδας.

Σε μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης 648 βρεφών με λοιμώξεις ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρέθηκε ότι τα βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα που οφείλεται στον RSV είχαν πιο σοβαρά κλινικά συμπτώματα σε σχέση με άλλες αιτιολογίες (113). Σε πιο πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης σε 363 βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα, η ανίχνευση RSV στο ρινικό έκπλυμα και ,ιδιαίτερα, σε αυξημένο απόλυτο αριθμό, σχετίστηκε πιο στενά με σοβαρότερη εκδήλωση της νόσου (129). Επίσης, κάποιοι υπότυποι RSV

έχουν συνδεθεί πιο στενά με σοβαρότερα επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας όπως ο RSV-A (56).

Αντίθετα, σε μελέτη της ομάδας μας το 2002, ενώ ο RSV βρέθηκε να είναι το πιο συχνό αιτιολογικό αίτιο σε ποσοστό 72.4%, ο ρινοϊός αποδείχτηκε ότι σχετίζεται πιο στενά με πιο σοβαρά επεισόδια βρογχιολίτιδας και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (134). Το 2004, σε μελέτη 56 ασθενών με οξεία βρογχιολίτιδα, που δημοσιεύτηκε από την ομάδα μας, ο RSV δεν βρέθηκε να σχετίζεται με σοβαρότερα επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας σε σχέση με άλλους ιούς (συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπινου μεταπνευμονοϊού) (61).

Αντίστοιχα, όπως αναφέρεται και στην προηγούμενη ενότητα, η παρουσία συλλοιμώξεων δεν σχετίζεται πάντοτε με σοβαρότερα επεισόδια οξείας βρογχιολίτιδας.

Ο τρόπος με τον οποίο υπολογίζεται η κλινική βαρύτητα συνίσταται σε αρκετά υποκειμενικές μετρήσεις και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στα δεδομένα που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία.

Είναι πολύ σημαντικό να υπάρξει μια διεθνής συναίνεση στον τρόπο υπολογισμού της βαρύτητας των επεισοδίων οξείας βρογχιολίτιδας ώστε να μπορέσουμε αναδρομικά να μετα-αναλύσουμε τις μέχρι τώρα δημοσιευμένες μελέτες και να καταλήξουμε σε πιο ξεκάθαρα συμπεράσματα.

Συσχέτιση με επιμένοντα συριγμό ή/και άσθμα

Τα επεισόδια σοβαρής βρογχιολίτιδας στην πρώιμη βρεφική ηλικία σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση επίμονου συριγμού ή/και άσθματος στην πρώιμη παιδική ηλικία (135).

Η παθοφυσιολογία πίσω από αυτή τη συσχέτιση αποτελεί αντικείμενο ερευνητικής διεργασίας. Δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν η λοίμωξη από έναν αναπνευστικό ιό προκαλεί τοπικό τραυματισμό των βρογχιολίων και οδηγεί σε παροδική ή/και μακροπρόθεσμη δομική αλλαγή στη φυσιολογία των κατώτερων αεραγωγών σε τέτοιο βαθμό ώστε με κάθε επαναμόλυνση με τον ίδιο ή με διαφορετικό τύπο ιού να προκαλεί

συμπτώματα που συνδέονται με βρογχική υπεραντιδραστικότητα ή/και με μειωμένους όγκους.

Άλλη εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι τα βρέφη με προϋπάρχουσα «διαφοροποιημένη ανοσολογική απόκριση» , όταν νοσούν με σοβαρή οξεία βρογχιολίτιδα, αναπτύσσουν την προδιάθεση να παρουσιάζουν διαλλείποντα επεισόδια συριγμού κάθε φορά που μολύνονται από τον ίδιο ή διαφορετικούς τύπους ιών.

Πολλές μελέτες ωστόσο δείχνουν ότι η απάντηση στο ερώτημα αυτό θα τεθεί μετά το συνδυασμό των παραπάνω δύο αιτιολογιών. Είναι πολύ πιθανό η μια υπόθεση να συμπληρώνει την άλλη και, στην πραγματικότητα, τα βρέφη που έχουν μια ατοπική προδιάθεση ή ένα διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ, όταν νοσούν από έναν αναπνευστικό ιό, το αναπνευστικό τους επιθήλιο εκκρίνει ουσίες που κινητοποιούν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος να διαφοροποιούνται προς την κατεύθυνση του τύπου 2 ανοσολογικών απαντήσεων (136, 137).

Τι δείχνει η δική μας μελέτη

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των βρεφών με οξεία βρογχιολίτιδα είχαν βρογχιολίτιδα που ευθύνεται στον RSV (44.3%).

Ωστόσο, τα βρέφη που είχαν βρογχιολίτιδα που ευθύνεται στο ρινοϊό παρουσίασαν επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού σε στατιστικά μεγαλύτερο βαθμό στους 6, 12, 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά τη νοσηλεία με οξεία βρογχιολίτιδα ($p<0.0001$ σε όλες τις παραπάνω χρονικές περιόδους). Η διπλή λοίμωξη (RSV-RV) (11 ασθενείς) ήταν ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγοντας σε σχέση με τον RSV για την ανάπτυξη επαναλαμβανόμενων επεισοδίων συριγμού ($p<0.0001$ στους 6, 12, 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά) αλλά δεν διέφερε σημαντικά από τη λοίμωξη με ρινοϊό ($p=0.73$, $p=0.517$, $p=0.234$, $p=0.234$, $p=0.122$, $p=0.183$). Ενδιαφέρον είναι ότι στατιστικά μεγαλύτερος αριθμός βρεφών με βρογχιολίτιδα προκαλούμενη από ρινοϊό έλαβαν θεραπεία (π.χ μοντελουκάστη) κατά τα επεισόδια συριγμού σε σχέση με τα βρέφη που νοσηλεύτηκαν με βρογχιολίτιδα προκαλούμενη από RSV ($p=0.006$, $p<0.0001$, $p=0.001$,$p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.002$ στους 6, 12, 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά), γεγονός που υποδηλώνει ότι τα επεισόδια συριγμού στην ομάδα αυτή των ασθενών ήταν σοβαρότερα σε σχέση με τα

επεισόδια συριγμού στην ομάδα των ασθενών με RSV-βρογχιολίτιδα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα των ασθενών με συλλοίμωξη RSV-RV σε σχέση με τη λήψη θεραπείας κατά τη διάρκεια των επεισοδίων συριγμού με τους ασθενείς με βρογχιολίτιδα προκαλούμενη από ρινοϊό. Ωστόσο, οι ασθενείς με βρογχιολίτιδα προκαλούμενη από συλλοίμωξη RSV-ρινοϊού έλαβαν θεραπεία για τα επεισόδια συριγμού σε στατιστικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τους ασθενείς με RSV-βρογχιολίτιδα ($p=0.009$, $p=0.009$, $p=0.009$,$p=0.0029$ στους 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά).

Επίσης, στατιστικά σημαντικός αριθμός βρεφών με RV-προκαλούμενη βρογχιολίτιδα παρουσίασαν έκζεμα και κάποια τροφική αλλεργία μετά από 6, 12, 18, 24, 30 και 36 μήνες μετά την πρώτη νοσηλεία σε σχέση με τα βρέφη που νοσηλεύτηκαν με RSV-βρογχιολίτιδα ($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.0128$ αντίστοιχα και $p<0.012$, $p<0.02$, $p=0.09$, $p=0.027$, $p=0.028$ για την τροφική αλλεργία στους 6, 12, 24, 30 και 36 μήνες). Αντίστοιχα μεγαλύτερος αριθμός βρεφών με βρογχιολίτιδα από συλλοίμωξη RSV-ρινοϊού ανέπτυξαν έκζεμα σε σχέση με βρέφη με RSV-βρογχιολίτιδα ενώ καμία διαφορά σε σχέση με την ανάπτυξη εκζέματος ανάμεσα στην ομάδα RSV-RV συλλοίμωξης και RV-βρογχιολίτιδας δεν παρατηρήθηκε. Η ομάδα βρεφών με βρογχιολίτιδα από RSV/RV συλλοίμωξη δεν παρουσίασε στατιστικά μεγαλύτερα ποσοστά ανάπτυξης τροφικής αλλεργίας ωστόσο.

<u>RSV-προκαλούμενη οξεία βρογχιολίτιδα</u>

Ο RSV θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην «έναρξη» του άσθματος ενώ ο ρινοϊός συνδέεται πιο στενά με τις παροξύνσεις του άσθματος στην παιδική ηλικία (138). Ωστόσο, η παραπάνω υπόθεση δεν είναι αποτελεί παγιωμένη αντίληψη, καθώς πολλές ερευνητικές μελέτες αποδεικνύουν ότι και το αντίστροφο συμπέρασμα μπορεί να ισχύει και σημαντικό ρόλο ως προς τον προσδιορισμό της παθογένεσης παίζει η ανοσολογική απόκριση (139).
Πραγματικά, ο RSV είναι το πιο κοινά ανευρισκόμενο παθογόνο του αναπνευστικού συστήματος σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Συνήθως η πλειοψηφία των βρεφών αντιμετωπίζουν τον ιό κατά τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής, αλλά οι μεγαλύτερες επιπλοκές από τη νόσο παρουσιάζονται σε πρόωρα βρέφη, τα οποία έχουν υποκείμενες

δομικές ανωμαλίες των πνευμόνων ή λόγω αναπνευστική υποστήριξης κατά τη γέννηση έχουν μια μορφή υπολειπόμενης αναπνευστικής δυσλειτουργίας. Ως εκ τούτου, ο RSV θεωρείται ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην έναρξη μιας αποφρακτικού τύπου χρόνιας νόσου των αεραγωγών.
Ο RSV έχει αυξημένη κυτταροπαθολογική δραστικότητα in vitro (140). Τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά ευένδοτα στη λοίμωξη με RSV, μετά από πειραματική in vitro έκθεση στον ιό (141), ενώ σε καλά διαφοροποιημένα επιθηλιακά κύτταρα η RSV-επαγόμενη απόπτωση οφείλεται κυρίως σε αποφολίδωση των επιθηλιακών κυττάρων και στο σχηματισμό συγκυτίων, ένα χαρακτηριστικό που διαφοροποιεί τον RSV από το ρινοϊό (142).
Έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα αρκετά μοντέλα κλινικής πρόβλεψης για νοσηλείες λόγω RSV τόσο για πρόωρα (44) όσο και για υγιή τελειόμηνα νεογνά (143), προκειμένου να προσδιοριστούν σαφέστερα οι πληθυσμοί που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο και στη συνέχεια να εφαρμοστεί μια προληπτική στρατηγική.

Η χρησιμοποίηση του εξανθρωπισμένου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του RSV, που ονομάζεται palivizumab, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής για όλα τα βρέφη που γεννήθηκαν πριν από τις 35 εβδομάδες κύησης ή πάσχουν από κάποια υποκείμενη νόσο. Δεν υπάρχουν δεδομένα ωστόσο από τη χρήση palivizumab σε τελειόμηνα βρέφη. Πρωταρχικά η χρήση του palivizumab έχει κατευθυνθεί έναντι της μείωσης της συχνότητας εμφάνισης της RSV-βρογχιολίτιδας. Πρόσφατα ενδιαφέροντα στοιχεία δείχνουν ότι, με τη χορήγηση palivizumab σε υγιή πρόωρα βρέφη, η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων συριγμού (αναπνευστικά επεισόδια με συριγμό, όχι οξεία βρογχιολίτιδα, όπως αυτή ορίζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Βρετανικής Πνευμονολογικής Ακαδημίας) κατά το πρώτο έτος της ζωής μειώνεται (44, 97). Ωστόσο, υπάρχουν κάποια αδιευκρίνιστα σημεία στην παραπάνω μελέτη. Ακόμη και αν τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού μπορεί να συνδέονται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος αργότερα στη ζωή, δεν είναι ισοδύναμα με το άσθμα. Επιπλέον, αυτή η μελέτη είναι περιορισμένη σε πρόωρα νεογνά, έναν πληθυσμό που δείχνει μια αυξημένη τάση προς τη νόσο των αεραγωγών με ελάχιστες ενδείξεις φλεγμονής (144,

145). Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι πρόσφατα η ουσία motavizumab, ένα αντι-RSV μονοκλωνικό αντίσωμα, χρησιμοποιήθηκε σε τελειόμηνα βρέφη (που γεννήθηκαν παραπάνω από 36 εβδομάδες κύησης) και συσχετίστηκε με σημαντικά μικρότερο αριθμό νοσηλειών λόγω RSV-προκαλούμενης συρίττουσας ασθένειας μέσα στα 3 πρώτα χρόνια της ζωής (146). Ωστόσο, στην παραπάνω μελέτη πρέπει να σημειωθεί ότι σαν δείκτης έκβασης χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός νοσηλειών εξαιτίας RSV-συρίττουσας νόσου (συμπεριλαμβανομένης και της οξείας βρογχιολίτιδας). Οι περισσότερες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της δικής μας μελέτης έχουν δείξει ότι αν και ο RSV είναι η πιο συχνή αιτία οξείας βρογχιολίτιδας, πρόσφατα υπάρχουν και άλλοι ιοί, κυρίως ο ρινοϊός, που σχετίζονται στενότερα με την ανάπτυξη επεισοδίων συριγμού μέχρι και 3 χρόνια μετά.

Μια πιο μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των παιδιών της παραπάνω μελέτης θα ήταν απαραίτητη ώστε να διαφανεί πιο καθαρά αν μέσω της motalizumab «θεραπεύουμε» το παιδικό άσθμα.

Όσων αφορά τη μακροπρόθεσμη επίδραση της RSV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη άσθματος, εκτός από τις μελέτες των Sigurs et al., δεν υπάρχουν άλλες μελέτες παρακολούθησης που να συσχετίζουν τη λοίμωξη με RSV με την ανάπτυξη ή συνύπαρξη ατοπικής προδιάθεσης στα πρώιμα ή όψιμα παιδικά χρόνια (147-149). Αυτή η παρατήρηση είναι ενθαρρυντική καθώς δείχνει ότι αυτά τα βρέφη τείνουν να έχουν μια καλύτερη έκβαση καθώς μεγαλώνουν και μεγαλώνουν και οι αεραγωγοί τους και τείνουν λοιπόν να διαφύγουν των δομικών διαταραχών τους.

<u>RV-προκαλούμενη οξεία βρογχιολίτιδα</u>

Από την άλλη πλευρά, οι ρινοϊοί είναι μια πολύ κοινή αιτία των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος σε όλες τις ηλικίες, συμβαίνουν όλο το χρόνο και, πιο σημαντικά κατά το φθινόπωρο και την άνοιξη (150). In vitro, οι διαφορετικοί ορότυποι ρινοϊού διαφέρουν στην κυτταροτοξική τους ικανότητα, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις η κυτταροτοξικότητα των ρινοϊών φαίνεται να είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή του RSV (151). Επίσης, όταν τα επιθηλιακά κύτταρα μολύνονται από το ρινοϊό, οι δομικές συνδέσεις του κυτταροσκελετού αρχίζουν να αποσυντίθενται και αυτή η αναδιαμόρφωση είναι ακόμη πιο γρήγορη και πιο εκτεταμένη όταν τα

επιθηλιακά κύτταρα προέρχονται από ασθενείς με ατοπία ή/και άσθμα (152). Ο ρινοϊός, αφού μολύνει τα επιθηλιακά κύτταρα και αποδιοργανώνει τη δομική τους συνέχεια, οδηγεί στην έκκριση προ-Th2 μορίων όπως η IL-25, IL-33 και TSLP τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν τις Th2 απαντήσεις οι οποίες αποτελούν τον πυρήνα της αλλεργικής απάντησης (136, 137).

Αν και ο RSV θεωρείται ως ένα παθογόνο που δεν σχετίζεται στενά με τη σοβαρότητα ενός επεισοδίου βρογχιολίτιδας, μελέτες έχουν δείξει ότι RV βρέθηκε ως το πιο συχνά απομονούμενο παθογόνο σε σοβαρά επεισόδια βρογχιολίτιδας (134). Τα βρέφη με RV-επαγόμενη βρογχιολίτιδα φαίνεται να είναι μεγαλύτερα και συνήθως πάσχουν από υποκείμενα αλλεργικά νοσήματα ή έχουν ατοπική προδιάθεση, υπονοώντας ότι υπάρχει ένας ισχυρός δεσμός μεταξύ ρινοϊών και αλλεργικών απαντήσεων (153). Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρακολούθησης (COAST) που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά με ατοπική προδιάθεση, ο ρινοϊός βρέθηκε ως η πιο κοινή αιτία των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και συσχετίστηκε σημαντικά με την ανάπτυξη του συριγμού και του άσθματος κατά τη διάρκεια των σχολικών ετών (154). Στην προοπτική μελέτη παρακολούθησης των Midulla et al., από τα 313 βρέφη με οξεία βρογχιολίτιδα, 93 βρέφη παρουσίασαν επιμένοντα επεισόδια συριγμού και το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών ήταν βρέφη θετικά στο ρινοϊό και με αυξημένα επίπεδα ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα (155). Στη μελέτη μας τα βρέφη με βρογχιολίτιδα οφειλούμενη στο ρινοϊό είχαν στατιστικά μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξης τόσο εκζέματος όσο και τροφικής αλλεργίας, γεγονός που υποστηρίζει την «αλλεργική» ταυτότητα του ρινοϊού.

Πιο αναλυτικά περιγράφονται στο τελευταίο κομμάτι του συγγράματος καθώς και παριστάνονται σε πίνακες οι προοπτικές και αναδρομικές μελέτες που περιγράφουν τη συσχέτιση τόσο του ρινοϊού όσο και του RSV με την ανάπτυξη επιμένοντος συριγμού ή/και άσθματος κατά την παιδική ηλικία.

<u>Συμπέρασμα</u>

Η οξεία βρογχιολίτιδα αποτελεί έναν ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη επεισοδίων επιμένοντος συριγμού ή/και άσθματος στην παιδική ηλικία. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τη νόσηση

από οξεία βρογχιολίτιδα φαίνεται στη μελέτη μας να είναι το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ύπαρξη μεγαλύτερων αδελφών, καθώς και το ιστορικό ατοπίας ή/και άσθματος στα μεγαλύτερα αδέρφια.

Ο RSV αποτελεί στη μελέτη μας το συχνότερο αίτιο οξείας βρογχιολίτιδας. Ωστόσο είναι πολύ μεγάλο το ποσοστό ύπαρξης παραπάνω του ενός ιού στα ρινικά εκπλύματα των ασθενών. Στη μελέτη μας δεν φάνηκε ο RSV να σχετίζεται με σοβαρότερη κλινική εκδήλωση της νόσου.

Επίσης, μπορεί ο RSV να αποτελεί τη βασική αιτία νόσησης από οξεία βρογχιολίτιδα, αλλά ο ρινοϊός σχετίζεται με στατιστικά μεγαλύτερο αριθμό επεισοδίων συριγμού που χρήζουν κατά κύριο λόγο φαρμακευτικής αντιμετώπισης.

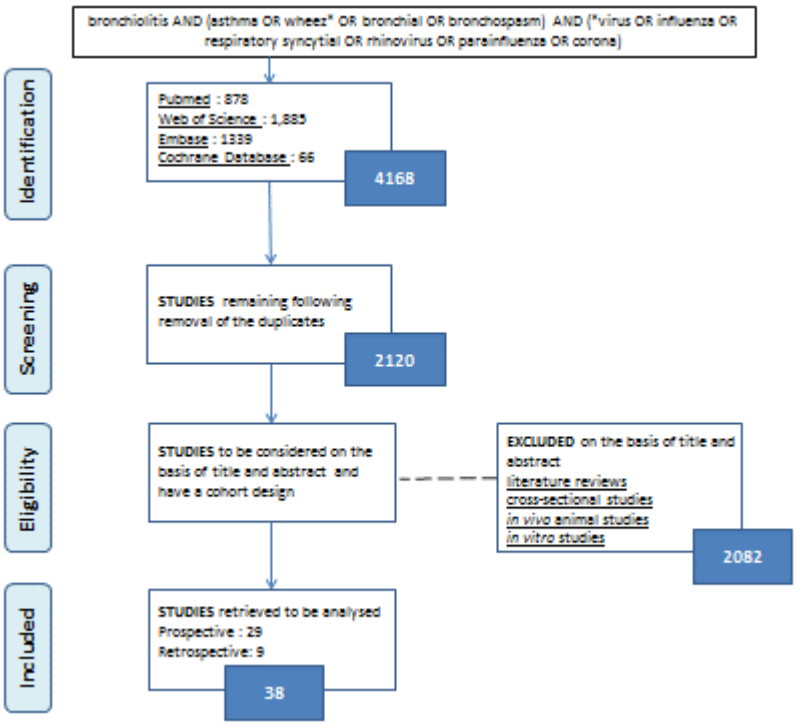
Σε μια υπο-ομάδα της μελέτης μας μελετήθηκαν οι ανοσολογικές αποκρίσεις των βρεφών. Θα είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον να μελετηθούν τα μονοπάτια πρόκλησης κλινικών συμπτωμάτων συριγμού σε συνδυασμό με την ανοσολογική ταυτότητα και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Στ. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Μεθοδολογία Συστηματικής Ανασκόπησης

Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα Στοιχεία Προτεινόμενα Πληροφόρησης για Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-αναλύσεις (PRISMA). Πραγματοποιήσαμε μια έρευνα της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας μέσω τεσσάρων βάσεων δεδομένων - PubMed-NCBI, Web of Science, Embase και στην Cochrane Library - με τη χρήση του αλγορίθμου (βρογχιολίτιδα ΚΑΙ (άσθμα ή ΣΥΡΙΓΜ * ή βρογχικό ή βρογχόσπασμο) ΚΑΙ (* ιός ή γρίπη ή αναπνευστικό; Συγκυτιακός Ή ρινοϊός Ή παραγριπώδης Ή κορόνα)). Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε τόσο περιορισμένης έκτασης (Ιατρικές θεματικές επικεφαλίδες) όσο και «ελεύθερου κειμένου» όρους. Οι κατάλογοι των άρθρων που αποκαλύφθηκαν κατά την αναζήτηση ελέγχθηκαν στην συνέχεια με το χέρι διαβάζοντας τις περιλήψεις για να

αποκλειστούν μελέτες που δεν έχουν σχέση με το θέμα. Όλες οι σχετικές αξιολογήσεις ελέγχθηκαν επίσης. Όλες οι δημοσιευμένες (στα αγγλικά) εκθέσεις των μελετών παρατήρησης με ένα ενιαίο σχεδιασμό, είτε προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που δημοσιεύτηκαν μέχρι 15 Φεβρουαρίου 2016, ελήφθησαν και να διαβάστηκε το πλήρες κείμενό τους. Η στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας και τα αποτελέσματα της αναζήτησης απεικονίζονται στην Εικόνα 14.



Εικόνα 14. Αλγόριθμος που περιγράφει τη διαδικασία και τα τελικά αποτελέσματα της βιβλιογραφικής αναζήτησης

Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυσης

Αποτελέσματα Αναζήτησης

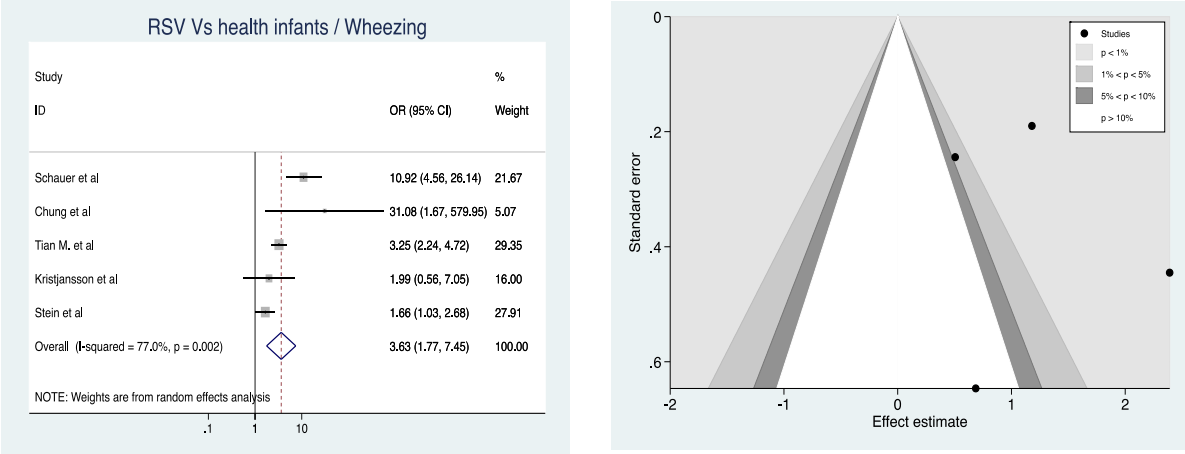
Μετά την απομάκρυνση των διπλο-ανευρισκόμενων μελετών, εντοπίστηκαν 2.120 βιβλιογραφικές αναφορές. Μετά την αναθεώρηση των περιλήψεων των άρθρων, 2083 αναφορές εξαιρέθηκαν με βάση τα κριτήρια που περιγράφονται στο κομμάτι της μεθοδολογίας (κριτήρια αποκλεισμού μελετών). Μετά την επανεξέταση του πλήρους κειμένου

των 38 αναφορών, 32 μελέτες συμπεριλήφθησαν στη ποιοτική ανάλυση αλλά 6 (30-36) από τις 38 μελέτες δεν συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση για λόγους που περιγράφονται παραπάνω (Μεθοδολογία). Οι 3 μελέτες που δημοσιεύθηκαν από Sigurs et al. (37-39) αποτελούσαν μέρος της ίδιας ομάδας, όπως και οι 2 μελέτες που δημοσιεύθηκαν από Midulla F. et al. (40, 41). Με αυτό τον τρόπο περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση η μία από τις πολλαπλές μελέτες που αξιολογούν την έκβαση (άσθμα) σε παρόμοια ηλικία προκειμένου να μειωθεί η μεταβλητότητα. Η μελέτη που δημοσιεύθηκε από Stein και την ομάδα του (42) (μέρος της μελέτης Tucson) είχε συμπεριληφθεί στην μετα-ανάλυση τόσο στην ομάδα RSV έναντι ομάδας μη RSV όσο και στην ομάδα RSV έναντι υγιών ομάδα ελέγχου, καθώς περιείχε πληροφορίες και για τις δύο συγκρίσεις. Όμοια ανάλυση ακολουθήθηκε και για τη μελέτη Jackson (10) και λοιπών συγγραφέων. Αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τη διαφορά μεταξύ των RV-θετικών βρεφών και υγιών μαρτύρων (μη συριγμός καθόλου) υπάρχουν αλλά όχι πολλά. Δεδομένου ότι αυτή είναι η μόνη μελέτη που διερεύνησε την επίδραση του άσθματος που επάγεται από RV-προκαλούμενη βρογχιολίτιδα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, ήταν αδύνατο να συμπεριληφθεί στη μετα-ανάλυση, αλλά αναφέρουμε τα παρακάτω συμπεράσματα. Για παρόμοιο λόγο η μετα-ανάλυση δεν πραγματοποιήθηκε για τις μελέτες που διερευνούν την επίδραση της RV-προκαλούμενης βρογχιολίτιδας σχετικά με την ανάπτυξη του συριγμού σε σύγκριση με ασθενείς με μη-RV προκαλούμενη βρογχιολίτιδα. Η ίδια μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα δείχνει την επίδραση της οξείας βρογχιολίτιδας που προκαλείται ανθρώπινο μποκα-ιό στην ανάπτυξη επεισοδίων υποτροπιάζοντος συριγμού. Η δεδομένη μελέτη δε συμπεριλήφθηκε στην ποσοτική ανάλυση δεδομένου ότι αυτή ήταν η μοναδική μελέτη που χρησιμοποίησε τον ανθρώπινο μποκα-ιό ως κυρίως απομονωμένο ιικό παράγοντα. Όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση ήταν προοπτικές μελέτες με βαθμό C με βάση το σύστημα ταξινόμησης SIGN (43).

<u>α. Συνολική επίπτωση της RSV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη συριγμού σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες</u>

Κατά την εξέταση όλων των 5 προοπτικών μελετών (42, 44-47) που διερευνούν την επίδραση της RSV-βρογχιολίτιδας (όπως ορίζεται παραπάνω) στην ανάπτυξη συριγμού, βρήκαμε ότι οι ασθενείς στην

ομάδα RSV-βρογχιολίτιδας είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν το αποτέλεσμα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (OR 3,63, 95% CI (1,77 - 7,45) P <0,001). Το Forest Plot φαίνεται στην Εικόνα 14 και καταδεικνύει μέτρια ετερογένεια (77%, P = 0,002). Η δοκιμή Egger για μεροληψία δημοσίευσης αποκλείει οποιαδήποτε προκατάληψη δημοσίευσης (P = 0,756). Λόγω της ετερογένειας, η ανάλυση μετα-παλινδρόμησης έγινε, η οποία αποκάλυψε καμία επίδραση λόγω έτους δημοσίευσης (P = 0,75), το φύλο (P = 0.97), ηλικία κατά την έκβαση (P = 0,28), αποτέλεσμα της αξιολόγησης (P = 0,23) και η είδος της δημοσίευσης (περιλαμβάνεται προοπτικές και αναδρομικές μελέτες) (P = 0,11).

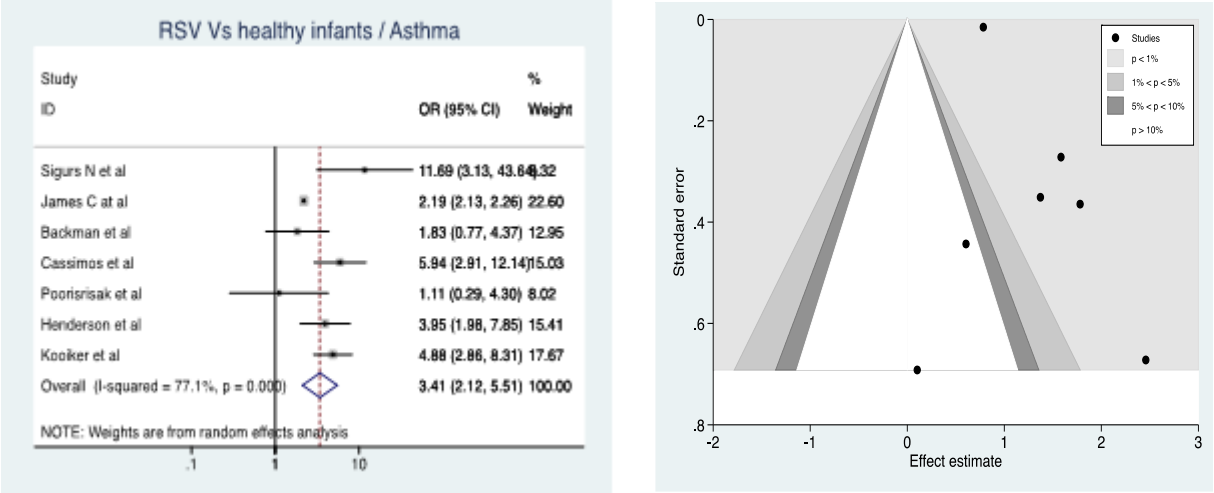


Εικόνα 14. Forest Plot που περιγράφει την επίδραση της RSV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη συσριγμού (OR 3.63; 95% CI (1.77-7.45) *P*<0.001, Heterogeneity 77%, *P*=0.002) Funnel plot που αναπαριστάνει τις επιδράσεις

<u>β. Συνολικός αντίκτυπος της RSV-βρογχιολίτιδα στην ανάπτυξη του άσθματος σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες</u>

Μετά την ανάλυση όλων των 7 προοπτικών μελετών (38, 48-53) που διερευνούν την επίδραση της RSV-βρογχιολίτιδας (όπως ορίζεται παραπάνω) στην ανάπτυξη άσθματος, βρήκαμε ότι οι ασθενείς στην ομάδα RSV ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν το αποτέλεσμα από την ομάδα ελέγχου (OR 3,41, 95% CI (2,12 - 5,51)) P <0,001). Σε όλες εκτός από μία μελέτη (48), η διάγνωση του άσθματος είχε γίνει κατόπιν

ιατρικής εξέτασης. Στη μελέτη (48) όπου η διάγνωση δεν έγινε από έναν γιατρό, το άσθμα καθορίστηκε από ένα συγκεκριμένο κωδικό και από ειδική φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται. Εκτός από τη διάγνωση του άσθματος, δερματικές δοκιμασίες διεξήχθησαν προκειμένου να αξιολογηθεί οποιαδήποτε ατοπική προδιάθεση. Σημειώνουμε όμως ότι στην ενιαία μελέτη που περιγράφεται παραπάνω, δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την ατοπική προδιάθεση. Το Forest Plot απεικονίζεται στην Εικόνα 15 και επιδεικνύει μια υψηλότερη ετερογένεια (77,1% p <0,001). Η δοκιμή Egger για προκατάληψη δημοσίευσης έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία προκατάληψη δημοσίευσης (P = 0,102). Λόγω της ετερογένειας, η ανάλυση μετα-παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε και δεν αποκάλυψε σημαντική επίδραση συνολικά.

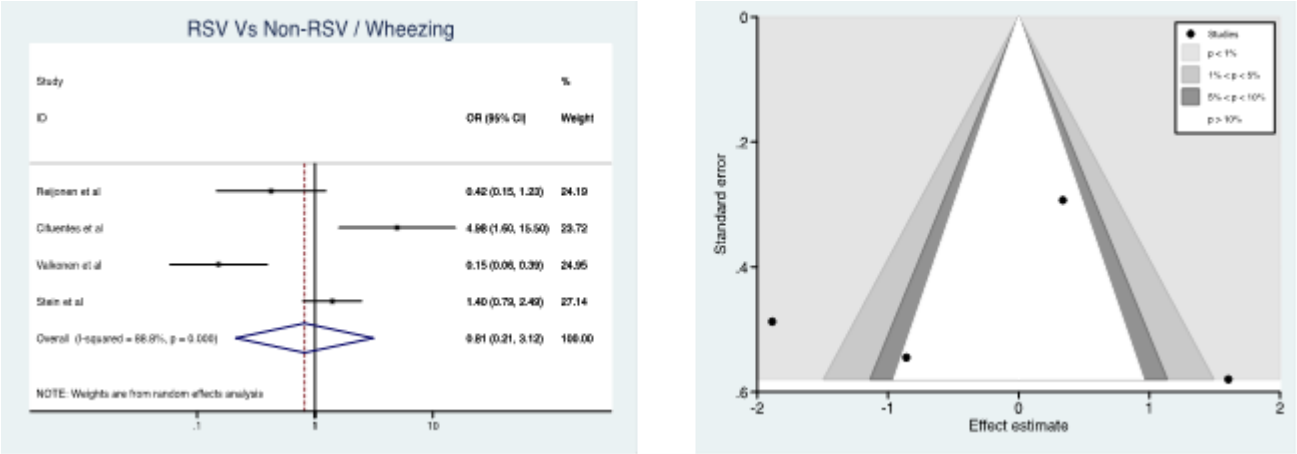


Εικόνα 15. Forest Plot που περιγράφει την επίδραση της RSV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη άσθματος (OR 3.41; 95% CI (2.12-5.51)) p value<0.001, Heterogeneity 77.1% p<0.001) Funnel plot που αναπαριστάνει τις επιδράσεις

<u>γ. Συνολικός αντίκτυπος της RSV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη συριγμού σε σύγκριση με μη-RSV βρογχιολίτιδα</u>

Κατά την εξέταση όλων των 4 προοπτικών μελετών (42, 54-56) που διερευνούν την επίδραση της RSV- έναντι μη-RSV-βρογχιολίτιδας (όπως ορίζεται παραπάνω) στην ανάπτυξη συριγμού, βρήκαμε ότι οι ασθενείς στην ομάδα RSV δεν είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν το αποτέλεσμα από ό, τι η μη-RSV ομάδα (OR 0,81, 95% CI (0,21 - 3,12) P = 0,76). Το Forest Plot για αυτό δείχνεται στην Εικόνα 16 και καταδεικνύει

αυξημένη ετερογένεια (88,8% p <0,001). Η δοκιμασία Egger για προκατάληψη δημοσίευσης έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία προκατάληψη δημοσίευσης (P = 0.182). Λόγω της ετερογένειας, η ανάλυση μετα-παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε και δεν αποκάλυψε σημαντική επίδραση συνολικά.

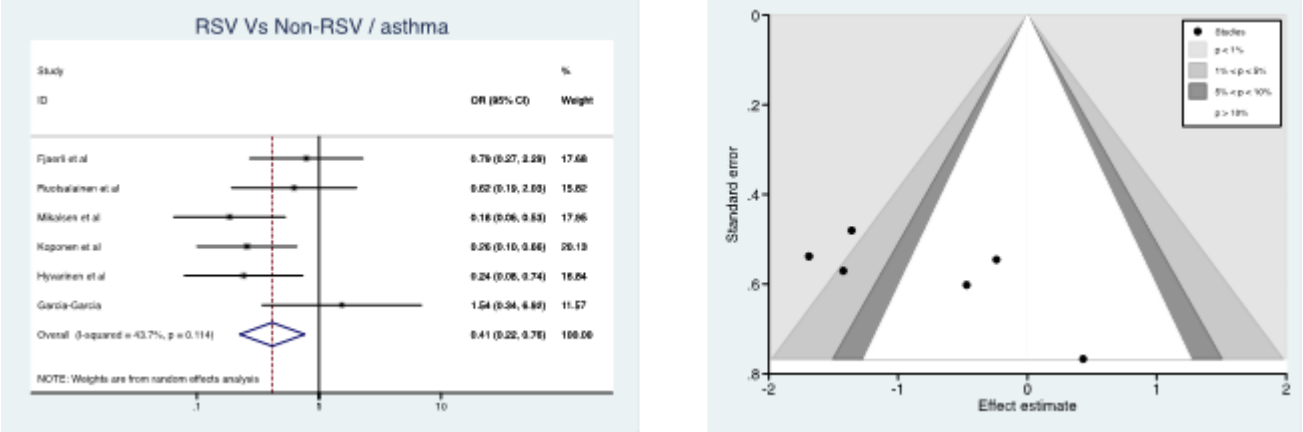


Εικόνα 16. Forest Plot που περιγράφει την επίδραση της RSV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη συριγμού σε σχέση με τη μη-RSV βρογχιολίτιδα (OR 0.81; 95%CI (0.21-3.12) p value= 0.76, Heterogeneity 88.8% p<0.001) Funnel plot που αναπαριστάνει τις επιδράσεις

δ. Συνολική επίδραση της RSV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη άσθματος σε σύγκριση με μη-RSV βρογχιολίτιδα

Μετά την ανάλυση όλων των 6 προοπτικών μελετών (57-62) που διερευνούν την επίδραση της RSV- έναντι μη-RSV-βρογχιολίτιδας (όπως ορίζεται παραπάνω) στην ανάπτυξη άσθματος, βρήκαμε ότι η ομάδα RSV ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν άσθμα σε σχέση με τη μη-RSV ομάδα (OR 0,42, 95% CI (0,22 - 0,78), P = 0,006). Σε όλες τις μελέτες η διάγνωση του άσθματος έχει κατόπιν ιατρικής επίσκεψης. Στη μοναδική μελέτη (62) όπου η διάγνωση δεν έγινε από έναν ιατρό, κατά την επίσκεψη παρακολούθησης οι ερευνητές χρησιμοποιούσαν δομημένα ερωτηματολόγια, προκειμένου να εκτιμήσουν κατά πόσον η διάγνωση του άσθματος έγινε στο παρελθόν κατόπιν χρησιμοποίησης αναπνευστικών δοκιμασιών. Η ατοπική προδιάθεση καθορίστηκε από τις δοκιμασίες νυγμού που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της επίσκεψης παρακολούθησης, ενώ σε 2 μελέτες (61, 62), αξιολογήθηκαν τα συνολικά επίπεδα IgE, καθώς και ειδικά αντισώματα για τα τρόφιμα και τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα. Το Forest Plot φαίνεται στην Εικόνα 17 και επιδεικνύει χαμηλή ετερογένεια (34,5% P = 0,192). Η δοκιμασία

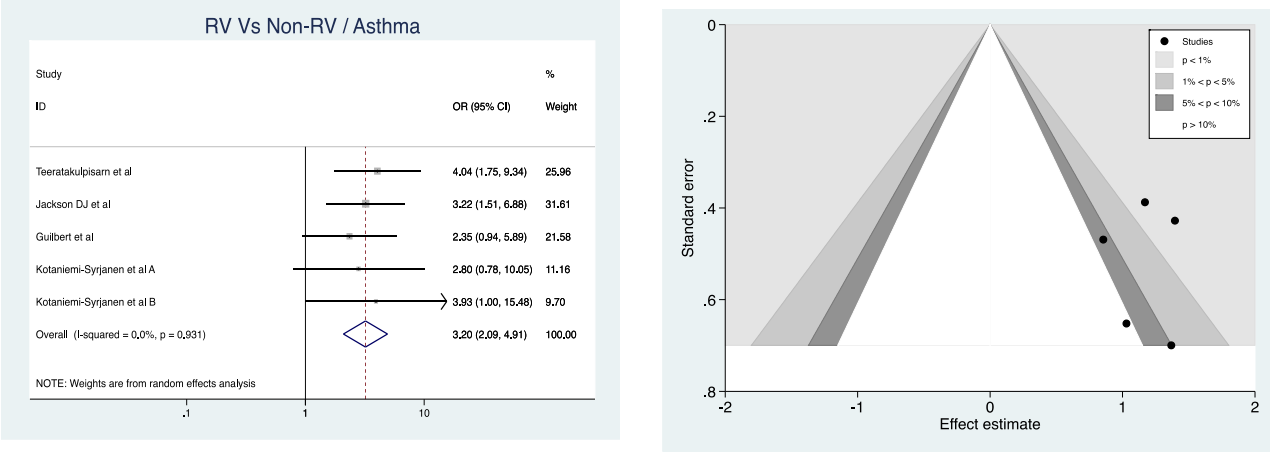
Egger για προκατάληψη δημοσίευσης έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία προκατάληψη δημοσίευσης (P = 0,83). Λόγω της χαμηλής ετερογένειας, δεν απαιτείται περαιτέρω ανάλυση.



Εικόνα 17. Forest Plot που περιγράφει την επίδραση της RSV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη άσθματος σε σχέση με τη μη-RSV βρογχιολίτιδα (OR 0.42; 95% CI (0.22-0.78) p value=0.006, Heterogeneity was 46.8% p=0.09) Funnel plot που αναπαριστάνει τις επιδράσεις

<u>ε. Συνολική επίπτωση της RV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη του άσθματος σε σύγκριση με μη-RV βρογχιολίτιδα</u>

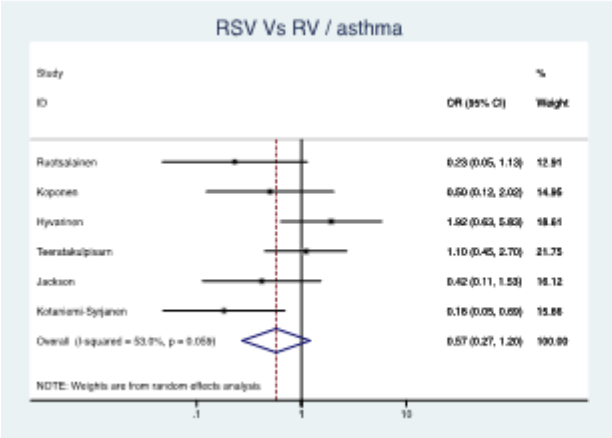
Υπήρχαν 5 προοπτικές μελέτες (10, 63-66) που διερεύνησαν την επίδραση της RV- έναντι μη-RV-βρογχιολίτιδας (όπως ορίζεται παραπάνω) για την ανάπτυξη άσθματος και βρήκαμε ότι η ομάδα RV ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν άσθμα σε σύγκριση με τη μη-RV ομάδα (OR 3,20, 95% CI (2,09 - 4,91) P = 0,032). Στην οντότητα των μελετών, η διάγνωση άσθματος έχει δοθεί από έναν ιατρό με ακόλουθα κριτήρια. Σε δύο από τις μελέτες τα κριτήρια αυτά δεν έχουν διευκρινιστεί (65, 66). Επιπλέον, δύο από τις ανωτέρω μελέτες δεν αξιολογούν κάθε ατοπική προδιάθεση ή επίπτωση της τρέχουσας αλλεργίας (63, 64). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στη μελέτη που δημοσιεύθηκε από Guilbert et al., όλοι οι ασθενείς έχουν ισχυρό ατοπικό υπόβαθρο, όπως περιγράφεται (67). Το Forest Plot για αυτό φαίνεται στην Εικόνα 18 και καταδεικνύει ομοιογένεια (0% P = 0,93). Η δοκιμασία Egger για προκατάληψη δημοσίευσης έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία προκατάληψη δημοσίευσης (P = 0,95). Λόγω της χαμηλής ετερογένειας, δεν απαιτείται ανάλυση metaregression.

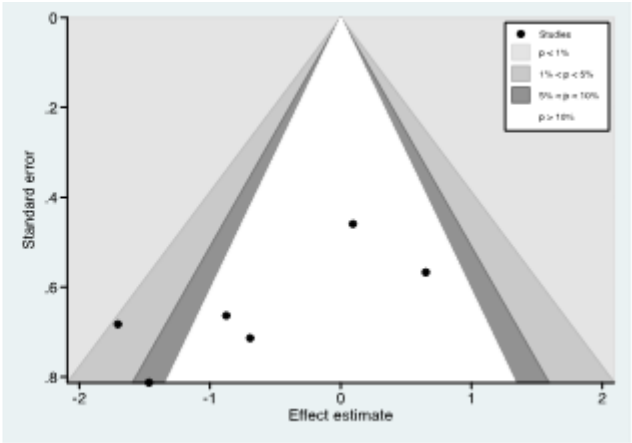


Εικόνα 18. Forest Plot που περιγράφει την επίδραση της RV-βρογχιολίτιδας σε σχέση με μη-RV βρογχιολίτιδα στην ανάπτυξη άσθματος (OR 3.20; 95%CI (2.09-4.91)) p value=0.032, Heterogeneity was 0% p=0.93) Funnel plot που αναπαριστά τις επιδράσεις

<u>στ. Διαφορική επίδραση της RSV έναντι RV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη του άσθματος</u>

Από τις 11 προοπτικές μελέτες (10, 54-59, 60-63), οι οποίες αξιολογούν το συνολικό αντίκτυπο της RSV / RV βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη άσθματος σε σύγκριση με ιούς μη-RSV / μη-RV, μόνο σε 6 μελέτες υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τον απόλυτο αριθμό των ασθενών με μόνο RV ή μόνο RSV βρογχιολίτιδα. Η υπο-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε έδειξε ότι η ομάδα RSV δεν έχει περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν άσθμα σε σύγκριση με την RV-ομάδα (OR 0,63, 95% CI (0,33 - 1,23)) P = 0,072) και ούτε ο RSV ούτε ο RV σχετίζεται πιο στενά με την ανάπτυξη του άσθματος. Ωστόσο, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι το αποτέλεσμα αυτό προέρχεται από μικρές υποομάδες και μελέτες που δείχνουν μια ισχυρή συσχέτιση με RV-βρογχιολίτιδας και την ανάπτυξη άσθματος, δεν έχουν συμπεριληφθεί. Λόγω της χαμηλής ετερογένειας, δεν απαιτείται ανάλυση μετα-παλινδρόμησης. Το Forest Plot για αυτό δείχνεται στην Εικόνα 19.





Εικόνα 19. Forest Plot αναπαριστάνει την επίδραση της RSV-βρογχιολίτιδας στην ανάπτυξη άσθματος σε σχέση την RV-βρογχιολίτιδα (OR 0.63; 95%CI (0.33-1.23)) p value=0.072, Heterogeneity was 50.5% p=0.17) Funnel plot που αναπαριστά τις επιδράσεις

Δ. Ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης

Η μετα-ανάλυση που πραγματοποιήσαμε δείχνει ότι τόσο η RV όσο και η RSV-επαγόμενη βρογχιολίτιδα συνδέονται με την ανάπτυξη του άσθματος. Πιο συγκεκριμένα, η RV-επαγόμενη βρογχιολίτιδα σχετίζεται πολύ περισσότερο με επακόλουθη ανάπτυξη άσθματος σε σύγκριση με βρογχιολίτιδα που προκαλείται από άλλους ιούς (συμπεριλαμβανομένου του RSV), ενώ η RSV-επαγόμενη βρογχιολίτιδα δεν έχει μεγαλύτερη συσχέτιση με την ανάπτυξη άσθματος όταν συγκρίνεται με άλλους ιούς (συμπεριλαμβανομένου του RV) (Εικ.5). Πιο συγκεκριμένα, η μετα-ανάλυση της τρέχουσας βιβλιογραφίας αδυνατεί να δείξει ότι ο RSV συνδέεται πιο στενά με την επίπτωση του άσθματος σε σύγκριση με τον RV (OR 0.63, 95% CI (0,33 - 1,23)) P = 0,072). Επίσης, ο RSV συνδέεται στενά τόσο με την ανάπτυξη επίμονου συριγμού όσο και άσθματος σε σύγκριση με μη βρογχιολίτιδα (υγιή άτομα) (OR 3.63 και P <0.001, OR 3.41 και P <0.001), αλλά ο κίνδυνος για τον RSV δεν διαφέρει από εκείνον των άλλων ιών (OR 0.81 και P = 0.76) για την ανάπτυξη συριγμού, και είναι πράγματι λιγότερο ισχυρά συνδεδεμένος με την ανάπτυξη άσθματος (OR 0.42 και P <0,001) σε σύγκριση με άλλους ιούς. Οι Jackson et al. (10) αναφέρουν ότι τα βρέφη με RV-επαγόμενη βρογχιολίτιδα κατά το πρώτο έτος της ζωής έχουν αυξημένο κίνδυνο να διαγνωστούν με άσθμα στην ηλικία των 6 ετών (OR 3.06, P =

0.013). Αυτή είναι η μόνη μελέτη που αναφέρει την παραπάνω συσχέτιση σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Μελέτες που συγκρίνουν τον RV με άλλους ιούς, δείχνουν ότι ο RV είναι πολύ σημαντικότερο αίτιο (OR 5,36, P <0,001 και OR 3.20, P = 0.032 αντίστοιχα).

Οι μελέτες που διερευνούν την επίδραση της RSV / RV-επαγόμενης βρογχιολίτιδας στον επίμονο συριγμό ή και το άσθμα χωρίς ομάδα ελέγχου που δεν συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Η πλειοψηφία αυτών των μελετών (30-33) αναφέρουν μια σημαντική συσχέτιση της RSV-βρογχιολίτιδας με την ανάπτυξη συριγμού / άσθματος και επιπλέον προτείνουν πιθανούς ανοσοποιητικούς δείκτες που θα μπορούσαν να παίζουν ρυθμιστικό ρόλο σε αυτό.
Το άσθμα της παιδικής ηλικίας είναι μια ετερογενής νόσος, και αυτό περιπλέκει τόσο τη διάγνωση όσο και την αντιμετώπιση του. Οι φαινότυποι του άσθματος εισήχθησαν ως μια προσπάθεια να διευκολυνθεί η διάγνωσή του, ωστόσο η αποτυχία στη διαχείρισης του σοβαρού άσθματος αναδεικνύει ότι απαιτείται ενδεχομένως περαιτέρω λεπτομέρεια στην εσωτερική ταξινόμηση των ενδοτύπων του άσθματος (74).

Οι μελέτες που έχουμε συμπεριλάβει στη μετα-ανάλυσή μας διερευνούν το αποτέλεσμα ως έναν από τους τρεις φαινοτύπους του άσθματος, δηλαδή τον παροδικό συριγμό, τον επίμονο (μη-ατοπικό) συριγμό και το «κλασικό» ατοπικό άσθμα (75). Μερικές από αυτές τις μελέτες αξιολογούν την επίπτωση του επίμονου ατοπικού ή μη ατοπικού συριγμού κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, χρησιμοποιώντας τα επεισόδια που αναφέρθηκαν από ασθενείς που απαιτούν ιατρική βοήθεια (40, 41, 45, 55, 71) και ακόμη προσπαθούν να ελέγξουν τη διάγνωση, επικοινωνώντας με το γενικό γιατρό τους ή με τον εντοπισμό της χρήσης συγκεκριμένης θεραπείας για το άσθμα τους (34, 46, 53). Στην πλειοψηφία των μελετών όπου το ατοπικό άσθμα χρησιμοποιείται ως δείκτης έκβασης, υπάρχει τεκμηριωμένη με αποτελέσματα αναπνευστικών δοκιμασιών η διάγνωση, ενώ σε μερικές από αυτές τις μελέτες (48, 51, 60) η διάγνωση του άσθματος, αν και γίνεται από γιατρό, δεν έχει τεκμηριωθεί καλά με πρόσθετες αναπνευστικές δοκιμασίες. Η διάγνωση αυτή υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα των μετρήσεων της πνευμονικής λειτουργίας κατά την επίσκεψη παρακολούθησης (10, 38, 39, 42, 53, 64) καθώς και την

τεκμηρίωση της αξιολόγησης του κάθε τύπου αλλεργικής ευαισθητοποίησης (14, 31, 33, 37, 38, 42, 44, 47, 49-53, 59-61). Η υπο-ανάλυση πραγματοποιείται με σκοπό να αξιολογηθεί η επίδραση της διαφορετικής επίδρασης του RSV έναντι του RV ως προς την ανάπτυξη άσθματος (δεν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα από όλες τις 11 προοπτικές μελέτες που διερευνούν αυτή τη συσχέτιση). Υπήρχε επίσης ένας σημαντικός αριθμός μελετών (10, 55-56, 61), που προσέθεσαν πληροφορίες σχετικά με τις RSV / RV συλλοιμώξεις, αλλά οι περιπτώσεις αυτές αποκλείστηκαν από την υπο-ανάλυση, προκειμένου να αποφευχθεί οποιαδήποτε στατιστική βία

Οι μελέτες που δεν συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση παρείχαν σημαντικές πληροφορίες που αφορούσαν άλλους παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην παθογένεση του παιδιατρικού άσθματος και μπορεί να σχετίζονται με τον τύπο του ιού ή και ακόμη περισσότερο να καθιστούν τους ασθενείς πιο επιρρεπείς σε αυτό το είδος της ιογενούς λοίμωξης. Οι Ehlenfield et al. αναφέρουν ότι η περιφερική ηωσινοφιλία κατά τη στιγμή του πρώτου επεισοδίου είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του επίμονου συριγμού αργότερα (32), ενώ οι Bont et al. συμπεραίνουν ότι η παραγωγή IL-10 από τα μακροφάγα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για υποτροπές της ασθένειας (30). Η αλληλεπίδραση μεταξύ έμφυτης παραγωγής IL-10 και ιντερφερονών έχει πρόσφατα ενοχοποιηθεί για τη μεγαλύτερη διάρκεια των παροξύνσεων του άσθματος που προκαλούνται από τους διαφορετικούς αναπνευστικούς ιούς (76). Ωστόσο, η φλεγμονή των αεραγωγών θεωρείται ότι ελέγχεται από τα Τ κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος και η προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση του ξενιστή θεωρείται ότι διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου (77). Οι Bacharier et al (31) απέδειξαν ότι μια κυτταροκίνη που παράγεται από το αναπνευστικό επιθήλιο, το RANTES (CCL5), αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για το άσθμα στην παιδική ηλικία (ηλικία 6 ετών) - ειδικά όταν ανιχνεύεται στα ρινικά κύτταρα των βρεφών με RSV-επαγόμενη βρογχιολίτιδα. Τα μετέπειτα αποτελέσματα σε αυτήν την ομάδα θα καθορίσουν το κατά πόσον αυτός ο παράγοντας εξακολουθεί να παραμένει σημαντικός. Άλλες πιθανοί δείκτες ρίσκου για την ανάπτυξη άσθματος στην παιδική ηλικία έχουν αναδειχτεί σε πρόσφατες μελέτες συσχέτισης

γονιδιώματος και περιλαμβάνουν τη θέση ευαισθησίας στο χρωμόσωμα 17q21 και επιπροσθέτως τις τροποποιήσεις στα GSDMB και ORMDL3 γονίδια (78, 79). Οι παραπάνω συσχετίσεις δεν είναι ξεκάθαρες και πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω.

Αυτή είναι η πρώτη μετα-ανάλυση για την επίδραση της βρογχιολίτιδας που προκαλείται από αναπνευστικούς ιούς στην ανάπτυξη συριγμού / άσθματος. Αυτή η μετα-ανάλυση έχει διεξαχθεί συστηματικά με τις ακόλουθες κατευθυντήριες γραμμές PRISMA και τόσο τα κριτήρια ένταξης για τις μελέτες που έχουν αξιολογηθεί όσο και το αποτέλεσμα έχουν βάθος που ορίζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές BTS / SIGN. Επιπλέον, με τη χρήση ενός τυχαίου μοντέλου αποτελεσμάτων, οι διαφορές που προκύπτουν από το γεγονός ότι οι μελέτες αντλήθηκαν από πληθυσμούς που διαφέρουν μεταξύ τους με τρόπους που θα μπορούσαν να επηρεάσουν σχετικά με την επίδραση της θεραπείας, έχουν ελαχιστοποιηθεί.
Ωστόσο, πρέπει να τονιστούν οι διάφοροι περιορισμοί αυτής της μετα-ανάλυσης. Πρώτον, οι μελέτες αξιολογούν τα αποτελέσματα σε διαφορετικές ηλικίες. Δεύτερον, υπήρχε επίσης μια μεταβολή στην εκτίμηση της έκβασης. Το παιδικό άσθμα είναι μια μάλλον ετερογενής νόσος και τη διάγνωση του, όταν προκαλείται, γίνεται με διάφορες μεθόδους. Σε αυτή την μετα-ανάλυση, συμπεριλάβαμε και τις δύο μελέτες που δεν αναφέρθηκαν στον ορισμό του άσθματος δεδομένων των κριτηρίων που περιγράφονται παραπάνω (38, 61) (48). Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να συνεισφέρει στην ετερογένεια έγκειται στην ομάδα ελέγχου που περιγράφεται ως υγιή άτομα. Σε ορισμένες μελέτες, η ομάδα ελέγχου αποτελείται από παιδιά που επιλέγονται από μια υπομελέτη (44) (όχι την ανάπτυξη βρογχιολίτιδας), ενώ στις υπόλοιπες μελέτες οι ασθενείς ήταν τα βρέφη που είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο για μια επεμβατική διαδικασία (45) με ή χωρία χωρίς σαφώς καθορισμένο κριτήρια (38). Ο τελευταίος παράγοντας που θα μπορούσε να συμβάλει στην ετερογένεια των αποτελεσμάτων περιλαμβάνει τις διαφορετικές μεθόδους για την ανίχνευση του ιού που έχουν χρησιμοποιηθεί στις μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση. Ωστόσο, παρά τις διαφορές, είναι καθησυχαστικό το γεγονός ότι σε όλες τις μελέτες τόσο η υποομάδα όσο και η σχετική μετα-ανάλυση αναφέρονται σε ένα ομοιογενές αποτέλεσμα και στον ίδιο τύπο ελέγχου όσον αφορά την επίπτωση της νόσου (χωρίς νόσο ή μη-

RV, μη-RSV νόσο). Ένα άλλο σημαντικό σημείο είναι ότι και οι δύο σοβαρές και μη σοβαρές μορφές της οξείας βρογχιολίτιδας έχουν συμπεριληφθεί στην ανάλυση. Στις περιπτώσεις όπου αυξήθηκε η ετερογένεια, μια περαιτέρω ανάλυση μετασυσχέτισης πραγματοποιήθηκε και αποκάλυψε μη σημαντική συνολική επίδραση των παραπάνω παραγόντων. Ως εκ τούτου, οι παραδοχές γίνονται με βάση τα αποτελέσματα των υπο-κατηγοριοποιήσεων της μετα-ανάλυσης τα οποία βασίζονται σε έγκυρη προσέγγιση.
Αυτή η μελέτη ρίχνει περισσότερο φως στο ρόλο της αποκλίνουσας επίδρασης του RSV και του RV στην ανάπτυξη του συριγμού και του άσθματος και, πιο συγκεκριμένα, δείχνει ότι δεν αποδεικνύεται αιτιότητα για τον RSV σε σύγκριση με τους άλλους ιούς. Η μελέτη δεν αποσκοπεί όμως να αξιολογήσει την επίδραση άλλων παραμέτρων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα, όπως το ιικό φορτίο ή των ανοσοαποκρίσεων του ξενιστή (80, 81)
Για πολλά χρόνια ο RSV έχει θεωρηθεί ως ένας από τους σοβαρότερους αναπνευστικούς ιούς που είναι υπεύθυνοι για λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος σε βρέφη. Αυτό αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη κυτταροπαθολογική δραστηριότητα του ιού (82). Τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών έχουν αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά ευένδοτα στον RSV, μετά από πειραματική in vitro έκθεση στον ιό (83), ενώ στα καλά διαφοροποιημένα επιθηλιακά κύτταρα, η RSV-επαγόμενη απόπτωση οφείλεται κυρίως σε επιθηλιακά κυτταρική αποφολίδωση και στο σχηματισμό συγκυτίων, ένα χαρακτηριστικό που διαφοροποιεί τον RSV και τον RV (84, 85).
Αρκετά μοντέλα κλινικής πρόβλεψης για νοσηλείες από RSV έχουν αναπτυχθεί για τα σχετικά πρόωρα βρέφη (86) και τα υγιή τελειόμηνα νεογνά (87), προκειμένου να προσδιοριστούν σαφέστερα οι πληθυσμοί που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο και στη συνέχεια να εφαρμοστεί μια προληπτική στρατηγική. Το palivizumab, το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι RSV έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό και ασφαλές για όλα τα βρέφη που γεννήθηκαν πριν από 35 εβδομάδες κύησης ή με κάποια υποκείμενη νόσο. Στην πρώτη περίπτωση, η χρήση του palivizumab κατευθείνεται έναντι της μείωσης της συχνότητας εμφάνισης της RSV-επαγόμενης βρογχιολίτιδας. Πρόσφατα ενδιαφέροντα στοιχεία δείχνουν ότι, με τη χορήγηση palivizumab σε υγιή πρόωρα βρέφη, η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων συριγμού

(αναπνευστικά επεισόδια με συριγμό, όχι οξεία βρογχιολίτιδα, όπως ορίζονται από τις κατευθυντήριες γραμμές της Βρετανικής Ακαδημίας Νοσημάτων του Θώρακα) κατά το πρώτο έτος της ζωής μειώνεται (24). Ωστόσο, ακόμη και αν επαναλαμβάνονται τα επεισόδια συριγμού, μπορεί να συνδέονται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος αργότερα στη ζωή, δεν είναι όμως ισοδύναμα με το άσθμα. Επιπλέον, αυτή η μελέτη είναι περιορισμένη σε πρόωρα νεογνά, έναν πληθυσμό που δείχνει μια αυξημένη τάση προς τη νόσο των αεραγωγών με ελάχιστες ενδείξεις φλεγμονής (88-91). Η μελέτη μας δείχνει ότι RSV σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με συριγμό και την ανάπτυξη του άσθματος (38, 44-53) (όπως αξιολογήθηκε σε μελέτες που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση), σε σύγκριση με τα βρέφη που δεν αναπτύσσουν βρογχιολίτιδα, αλλά, όταν προσπαθούν να συγκρίνουν με άλλους ιούς, ο RSV δεν είναι το πιο σημαντικό αίτιο(57-61). Αξιοσημείωτο είναι ότι, εκτός από τις μελέτες των Sigurs (38), οι περισσότερες από τις μελέτες που αναφέρουν συσχέτιση της RSV-επαγόμενης βρογχιολίτιδας με την ανάπτυξη ενός ασθματικού φαινοτύπου, έχουν αποτύχει να δείξουν είτε αυξημένη ατοπική προδιάθεση σε αυτά τα παιδιά ή μια υπάρχουσα αλλεργική νόσο. Ως εκ τούτου, η αύξηση του μεγέθους των αεραγωγών, καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της πιθανότητας επίμονου συριγμού που προκαλείται κυρίως από RSV.

Από την άλλη πλευρά, οι ρινοϊοί αποτελούν μια πολύ κοινή αιτία λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος σε όλες τις ηλικίες, συμβαίνουν καθόλη τη διάρκεια του χρόνου και, πιο σημαντικά έξω από το χειμώνα (RSV-εποχή) (92, 93). Οι διαφορετικοί ορότυποι ρινοϊού διαφέρουν στην κυτταροτοξική τους ικανότητα, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις η κυτταροτοξικότητα φαίνεται να είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με τον RSV (94, 95). Αν και ο RSV θεωρείται ως ένα παθογόνο που σχετίζεται στενά με τη σοβαρότητα ενός επεισοδίου βρογχιολίτιδας, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο RV είναι υπεύθυνος για σοβαρά επεισόδια βρογχιολίτιδας επίσης (9). Τα βρέφη με RV-επαγόμενη βρογχιολίτιδα φαίνεται να είναι μεγαλύτερα και συνήθως πάσχουν από διάφορα αλλεργικά νοσήματα ή έχουν ισχυρή ατοπική προδιάθεση, υπονοώντας ότι υπάρχει ένας ισχυρός δεσμός μεταξύ RV και αλλεργίας (96). Σε μια μεγάλη Αμερικανική προοπτική μελέτη (COAST) που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά με ατοπική

προδιάθεση, ο RV ήταν η πιο κοινή αιτία των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού και συσχετίστηκε σημαντικά με την ανάπτυξη του συριγμού και του άσθματος κατά τη διάρκεια των σχολικών ετών (10, 64, 71). Στη μετα-ανάλυσή μας, ο RV δεν φαίνεται να είναι λιγότερο στατιστικά σημαντικός σε σχέση με άλλους ιούς για την ανάπτυξη του συριγμού και του άσθματος (OR 0,63), και, κυρίως όταν συνυπάρχει ατομικό ιστορικό ατοπίας ή υποκείμενης αλλεργίας, αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Η άλλη προοπτική μελέτη που συμπεριλαμβάνεται στη μετα-ανάλυση (μελέτη TUCSON) μας έδειξε ότι δεν υπήρχε σχέση μεταξύ της RSV-επαγόμενης βρογχιολίτιδας και της επίπτωσης αλλεργικής ευαισθητοποίησης (42). Ως εκ τούτου, ο RV φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη τόσο επίμονου συριγμού όσο και άσθματος σε παιδιά με ατοπική προδιάθεση ή με υπάρχουσα αλλεργική νόσο. Ακόμη πιο σημαντικό σημείο είναι ότι τόσο ο RV όσο και τα αλλεργιογόνα έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν εξάρσεις του άσθματος όλο το χρόνο και όχι μόνο κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου.

Z. Παράρτημα

Κάρτα Παρακολούθησης για το σπίτι

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ	ΣΥΡΙΓΜΟΣ	ΔΥΣΠΝΟΙΑ	ΒΗΧΑΣ	ΜΕΙΩΣΗ ΤΡΟΦΗΣ	ΠΥΡΕΤΟΣ	ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΙΑΤΡΟΥ	ΝΟΣΗΛΕΙΑ	ΑΓΩΓΗ*	ΦΑΡΜΑΚΟ

<u>Ερωτηματολόγιο κατά την εισαγωγή</u>

Αύξοντας αριθμός:

Αριθμός φακέλου:

Ασφαλιστικός τομέας:

Ημερομηνία Έναρξης Παρακολούθησης/ εισαγωγής :

- Εθνικότητα: Ελλ❒ Αλβ❒ Αθιγγ❒ Άλλη❒
- Ποιο είναι το μορφωτικό σας επίπεδο;

Πατέρα: Κατώτερη ❒ Μέση ❒ Ανώτερη ❒ Ανώτατη ❒

Μητέρα: Κατώτερη ❒ Μέση ❒ Ανώτερη ❒ Ανώτατη ❒

Επίθετο……

Όνομα……..

Διεύθυνση…….

Τηλέφωνο…….

Ημερομηνία γεννήσεως……/……/……

Τόπος γεννήσεως……..

Φύλο Άρρεν Θήλυ ❒

Βάρος Γέννησης……kg

Εβδομάδες κύησης……

Τοκετός……

Διατροφή (Θ/Α/Μ) ……

Διάρκεια θηλασμού (μήνες) ……

Κάπνισμα μητέρας στην εγκυμοσύνη ναι❒ όχι❒

1.Αριθμός ατόμων στο σπίτι……

2.Αριθμός δωματίων στο σπίτι……

3. Έχετε άλλα παιδιά ναι ❒ όχι ❒

Εάν ναι πόσα; ……..

Μικρότερα……Δίδυμα……Μεγαλύτερα……

Εάν ναι, είχαν ποτέ άσθμα; ναι ❒
όχι ❒

Εάν ναι, είχαν ποτέ άλλες αλλεργίες ναι ❒ όχι ❒

4.Μοιράζεται το υπνοδωμάτιο του/της με άλλα άτομα; ναι ❒
όχι ❒

Εάν ναι πόσα 1❒ 2❒ 3❒

5.Πηγαίνουν σε παιδικό σταθμό / σχολείο;

Το ίδιο το παιδί ναι ❒ όχι ❒

Τα αδερφάκια του ναι ❒ όχι ❒

6. Έχει αλλεργία / ρινίτιδα /άσθμα ο πατέρας; ναι❒
όχι❒

Έχει αλλεργία / ρινίτιδα /άσθμα η μητέρα; ναι❒
όχι❒

7.Είχε ποτέ το παιδί σας μπούκωμα, καταρροή ή φτέρνισμα στη μύτη χωρίς να έχει

κρύωμα; ναι ❒ όχι ❒

8.Είχε ποτέ το παιδί σας εξάνθημα μπροστά από τους αγκώνες, πίσω από τα γόνατα, γύρω από το λαιμό; ναι ❒ όχι ❒

Εάν ναι, είχε και φαγούρα; ναι ❒ όχι ❒

9.Έχει παρουσιάσει το παιδί σας συμπτώματα τροφικής αλλεργίας;

ναι ❒ όχι ❒

αν ναι, σε ποιες τροφές; γάλα❒ σιτηρά❒ λεύκωμα αυγού❒

κρόκος αυγού❒ ψάρι❒ φρούτα❒

10.Καπνίζετε μέσα στο σπίτι; ναι ❒ όχι ❒

αν ναι, πόσα τσιγάρα ημερησίως (συνολικά);

<10 ❒ 10-20 ❒ >20❒

11.Ποια από τα παρακάτω κατοικίδια ζώα υπάρχουν στο σπίτι;

Σκύλο ❒ γάτα ❒ άλλα ❒ κανένα ❒

12.Τι είδους θέρμανση υπάρχει στο σπίτι;

Κεντρική θέρμανση ❒ αέριο ❒ ηλεκτρικό ❒ ξύλα ❒
air condition ❒

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

1.Παρουσία πρόδρομων συμπτωμάτων από το ανώτερο αναπνευστικό (ρινίτιδα κτλ)

ναι ❒ όχι ❒

2.Παρουσία συριγμού

ναι ❒ όχι ❒

3.Παρουσία δύσπνοιας / αναπνευστικής δυσχέρειας

ναι ❒ όχι ❒

4.Ταχύπνοια (>50 αναπνοές/ λεπτό)

ναι ❒ όχι ❒

5.Φτωχή πρόσληψη τροφής

ναι ❒ όχι ❒

6.Ακτινολογικές ενδείξεις υπεραερισμού του πνεύμονα (υπερδιάταση των πνευμονικών πεδίων με περιοχές γραμμοειδούς ατελεκτασίας)

ναι ❒ όχι ❒

7.Πυρετός

ναι ❒ όχι ❒

8.Εισολκή των μεσοπλεύριων διαστημάτων και χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών

ναι ❒ όχι ❒

9.Στην ακρόαση του θώρακα, λεπτοί τρίζοντες ή/ και συριγμός

ναι ❒ όχι ❒

10.Αριθμός αναπνοών/ λεπτό …….

11.Sat% …….

12.Σφύξεις…….

13.ΛΕΥΚΑ…….ΠΜΠ…….ΛΕΜΦΟ…….ΜΟΝΟ…….ΗΩΣ……ΤΚΕ…….CRP…….IgE…….

ΑΛΛΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

(Ερωτηματολόγιο 6μηνης τηλεφωνικής παρακολούθησης)

1. <u>Τους τελευταίους 6 μήνες,</u> άλλαξε κάτι στις συνθήκες διαβίωσης;
    - Αλλαγή κατοικίας…….
    - Αλλαγή τύπου θέρμανσης……
    - Κατοικίδια……
    - Κάπνισμα…….

<u>2.Τους τελευταίους 6 μήνες</u>, πόσα επεισόδια με σφύριγμα έχει παρουσιάσει το παιδί σας; 1-3 ❒ 4-12 ❒ >12 ❒

3.Τους τελευταίους 6 μήνες, πόσο συχνά επηρεάστηκε ο ύπνος του παιδιού σας από τα επεισόδια με σφύριγμα; καμιά ❒ <1 νύχτα / εβδομάδα ❒ ≥ 1 νύχτες /εβδομάδα ❒

4.Τους τελευταίους 6 μήνες, ήταν ποτέ το σφύριγμα του παιδιού σας τόσο σοβαρό ώστε να περιορίσει την ομιλία του σε 1-2 λέξεις ανάμεσα στην αναπνοή; ναι ❒ όχι ❒

5.Τους τελευταίους 6 μήνες, παρουσίασε το παιδί σας βράσιμο στο στήθος όταν δεν είχε

κρυολόγημα; ναι ❒ όχι ❒

6.Τους τελευταίους 6 μήνες, πόσες επείγουσες επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία για

επεισόδια με σφύριγμα / βράσιμο είχε το παιδί σας; …….

7.Τους τελευταίους 6 μήνες, πόσες φορές έχει εισαχθεί στο νοσοκομείο το παιδί σας για

επεισόδια με σφύριγμα / βράσιμο;……

8. Ποιο από τα παρακάτω κάνει το σφύριγμα του παιδιού σας χειρότερο;

υγρασία❒ γύρεις❒ γέλιο /κλάμα❒ ατμός❒ σκόνη❒ ζώα❒

κρύο❒ καπνός τσιγάρου ❒ τροφές❒ αρώματα ❒ άλλα❒

9. Τους τελευταίους 6 μήνες, είχε το παιδί σας σφύριγμα στο στήθος κατά τη διάρκεια του

παιχνιδιού / άσκησης ; ναι ❒ όχι ❒

10. Τους τελευταίους 6 μήνες, είχε το παιδί σας επεισόδιο ξηρού βήχα χωρίς να είναι

κρυωμένο?

ναι ❒ όχι ❒

11. Έχει πάρει το παιδί σας φάρμακα για τα επεισόδια με σφύριγμα/ βράσιμο;

επί ανάγκης: ναι ❒ όχι ❒ αν ναι, για πόσο διάστημα.....

συνεχώς: ναι ❒ όχι ❒ αν ναι, για πόσο διάστημα.....

12. Είχε διαγνωσθεί ποτέ από γιατρό στο παιδί σας άσθμα; ναι ❒ όχι ❒

13. Έχει κάνει αντί-ασθματική αγωγή;

- βρογχοδιασταλτικά ναι ❒ όχι ❒

-στεροειδή ναι ❒ όχι ❒

14.Τους τελευταίους 6 μήνες, είχε το παιδί σας μπούκωμα, καταρροή ή φτέρνισμα στη

μύτη χωρίς να έχει κρύωμα; ναι ❒ όχι ❒

15.Τους τελευταίους 6 μήνες, είχε το παιδί σας πρόβλημα από τη μύτη που να

συνδυάζεται με φαγούρα στα μάτια ή δακρύρροια; ναι ❒ όχι ❒

16. Σε ποιους από τους παρακάτω μήνες παρουσιάστηκε το πρόβλημα;

Ιανουάριος❒ Φεβρουάριος❒ Μάρτιος❒ Απρίλιος❒ Μάϊος❒ Ιούνιος

Ιούλιος❒ Αύγουστος ❒ Σεπτέμβριος ❒ Οκτώβριος❒ Νοέμβριος❒

Δεκέμβριος❒

17.Τους τελευταίους 6 μήνες, πόσο επηρέασε η ρινίτιδα την καθημερινή δραστηριότητα

του παιδιού σας; Καθόλου ❒ λίγο ❒ μέτρια ❒ πολύ ❒

18. Τους τελευταίους 6 μήνες, είχε ποτέ το παιδί σας εξάνθημα με φαγούρα;

ναι ❒ όχι ❒

19.Είχε ποτέ το παιδί σας εξάνθημα μπροστά από τους αγκώνες, πίσω από τα γόνατα, γύρω από το λαιμό; ναι ❒
όχι ❒

20.Τους τελευταίους 6 μήνες, έχει αυτό το εξάνθημα κάποια στιγμή καθαρίσει εντελώς;

ναι ❒ όχι ❒

21.Τους τελευταίους 6 μήνες, πόσο συχνά, κατά μέσο όρο έχει επηρεαστεί ο ύπνος του παιδιού σας από τη φαγούρα;

ποτέ❒ < 1 νύχτα / εβδομάδα❒ ≥1 νύχτες / εβδομάδα❒

22.Τους τελευταίους 6 μήνες, έχει παρουσιάσει το παιδί σας συμπτώματα τροφικής αλλεργίας; ναι ❒ όχι ❒

αν ναι, σε ποιες τροφές; γάλα❒ σιτηρά❒
λεύκωμα αυγού❒

κρόκος αυγού❒ ψάρι❒ φρούτα❒

23. Τους τελευταίους 6 μήνες, πόσα επεισόδια με κρυολόγημα / γρίππη έχει παρουσιάσει

το παιδί σας;…….

24. Τους τελευταίους 6 μήνες, παρουσίασε το παιδί σας αδιαθεσία, πυρετό ή ρίγος;

ναι ❒ όχι ❒

Συντομεύσεις

1. RSV (Respiratory Syncytial Virus)– αναπνευστικός συγκυτιακός ιός

2. NS1 (non structural protein 1) – μη δομική πρωτεϊνη 1

3. M2 protein – M2 πρωτεϊνη

4. RNA (ribonucleic acid) – ριβονουκλεϊκό οξύ

5. GAGs – γλυκοζαμινογλυκάνες

6. WHO (World Health Organisation) – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

7. ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) – εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης

8. palivizumab – μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι RSV

9. RV (rhinovirus) – ρινοϊός

10. ss RNA (single stranded RNA) – μονοκλωνικό RNA

11. ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) – ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1

12. human MPV (human metapneumovirus) – ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός

13. h BoV (human bocavirus) – ανθρώπινος ιός μπόκα

14. CoV (coronavirus) – ιός κορόνα

15. KCl – χλωριούχο κάλιο

16. MgCl2 – χλωριούχο μαγνήσιο

17. p-value – στατιστική τιμή p

18. odds ratio – αναλογία πιθανοτήτων

19. PIV (human parainfluenza virus) – ανθρώπινος ιός παραγρίπης

20. flu (influenza virus) – ιός της γρίπης

21. CAP (community acquired pneumoniae) – πνευμονία της κοινότητας

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιβλέποντες της διδακτορικήε διατριβής μου καθηγήτρια Βασιλική Παπαευαγγέλου, καθηγητή Νικόλαο Παπαδόπουλο και καθηγήτρια Μαρία Τσολιά για τη στήριξη και την καθογήγηση.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Δρ Ιωάννη Χριστοδούλου για την επίβλεψη του πειραματικού μέρους και την τεχνολόγο μας Μαρία Τσαγκαράκη για τη βοήθεια στην εκτέλεση των πειραμάτων.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. Bmj. 2007;335(7628):1037-41.
2. Lakhanpaul M, MacFaul R, Werneke U, Armon K, Hemingway P, Stephenson T. An evidence-based guideline for children presenting with acute breathing difficulty. Emergency medicine journal : EMJ. 2009;26(12):850-3.
3. Baumer JH. SIGN guideline on bronchiolitis in infants. Archives of disease in childhood Education and practice edition. 2007;92(5):ep149-51.
4. Everard ML. The role of the respiratory syncytial virus in airway syndromes in childhood. Current allergy and asthma reports. 2006;6(2):97-102.
5. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2012;166(8):700-6.
6. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. Archives of disease in childhood. 2003;88(12):1065-9.
7. Fjaerli HO, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993-2000: a population-based retrospective study. BMC pediatrics. 2004;4(1):25.
8. Zaw W, McDonald J. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in ex-preterm infants in the Scottish highlands: review of hospital admissions and an analysis of hospital cost. Scottish medical journal. 2003;48(4):108-10.
9. Groothuis JR, Fryzek JP, Makari D, Steffey D, Martone WJ. Respiratory syncytial virus hospitalization trends in infants with chronic lung disease of infancy, 1998-2008. Clinical epidemiology. 2011;3:245-50.
10. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. Jama. 1999;282(15):1440-6.
11. Schuh S, Freedman S, Coates A, Allen U, Parkin PC, Stephens D, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. Jama. 2014;312(7):712-8.
12. Gouyon JB, Roze JC, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L, M DIM, et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm infants at <33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: the CASTOR study. Epidemiology and infection. 2013;141(4):816-26.
13. Stewart DL, Romero JR, Buysman EK, Fernandes AW, Mahadevia PJ. Total healthcare costs in the US for preterm infants with respiratory syncytial virus lower respiratory infection

in the first year of life requiring medical attention. Current medical research and opinion. 2009;25(11):2795-804.
14. Glezen P, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. The New England journal of medicine. 1973;288(10):498-505.
15. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. The New England journal of medicine. 2005;352(17):1749-59.
16. Milstone AM, Perl TM, Valsamakis A. Epidemiology of respiratory viruses in children admitted to an infant/toddler unit. American journal of infection control. 2012;40(5):462-4.
17. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. The Journal of infectious diseases. 2012;206(1):56-62.
18. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Perez-Brena P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(8):808-13.
19. Cilla G, Onate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. Journal of medical virology. 2008;80(10):1843-9.
20. Johansson N, Kalin M, Hedlund J. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. Scandinavian journal of infectious diseases. 2011;43(8):609-15.
21. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(1):5-9.
22. Group BIUKC, Group BIAC, Group BINZC, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. The New England journal of medicine. 2013;368(22):2094-104.
23. Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. Reviews in medical virology. 2014;24(2):76-89.
24. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. Respiratory medicine. 2002;96 Suppl B:S1-7.
25. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012;54(10):1427-36.
26. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. The Pediatric infectious disease journal. 2003;22(6):483-90.
27. Mikalsen IB, Halvorsen T, Oymar K. The outcome after severe bronchiolitis is related to gender and virus. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2012;23(4):391-8.
28. Pezzotti P, Mantovani J, Benincori N, Mucchino E, Di Lallo D. Incidence and risk factors of hospitalization for bronchiolitis in preterm children: a retrospective longitudinal study in Italy. BMC pediatrics. 2009;9:56.
29. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. Thorax. 2006;61(6):503-6.
30. Lee YM, Miyahara N, Takeda K, Prpich J, Oh A, Balhorn A, et al. IFN-gamma production during initial infection determines the outcome of reinfection with respiratory

syncytial virus. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;177(2):208-18.
31. Schwarze J. Lung dendritic cells in respiratory syncytial virus bronchiolitis. The Pediatric infectious disease journal. 2008;27(10 Suppl):S89-91.
32. Nguyen DT, Louwen R, Elberse K, van Amerongen G, Yuksel S, Luijendijk A, et al. Streptococcus pneumoniae Enhances Human Respiratory Syncytial Virus Infection In Vitro and In Vivo. PloS one. 2015;10(5):e0127098.
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. The Pediatric infectious disease journal. 2014;33(8):809-13.
34. Cox DW, Bizzintino J, Ferrari G, Khoo SK, Zhang G, Whelan S, et al. Human rhinovirus species C infection in young children with acute wheeze is associated with increased acute respiratory hospital admissions. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188(11):1358-64.
35. Bekhof J, Bakker J, Reimink R, Wessels M, Langenhorst V, Brand PL, et al. Co-infections in children hospitalised for bronchiolitis: role of roomsharing. Journal of clinical medicine research. 2013;5(6):426-31.
36. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. Emerging infectious diseases. 2003;9(3):372-5.
37. Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. The Journal of infectious diseases. 2005;191(3):382-6.
38. Assaad F, Cockburn WC. A seven-year study of WHO virus laboratory reports on respiratory viruses. Bulletin of the World Health Organization. 1974;51(5):437-45.
39. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. Current problems in pediatrics. 1993;23(2):50-79.
40. Saito T, Deskin RW, Casola A, Haeberle H, Olszewska B, Ernst PB, et al. Respiratory syncytial virus induces selective production of the chemokine RANTES by upper airway epithelial cells. The Journal of infectious diseases. 1997;175(3):497-504.
41. Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. Infectious disease clinics of North America. 2005;19(3):569-84.
42. Papiris SA, Malagari K, Manali ED, Kolilekas L, Triantafillidou C, Baou K, et al. Bronchiolitis: adopting a unifying definition and a comprehensive etiological classification. Expert review of respiratory medicine. 2013;7(3):289-306.
43. Postiaux G, Hankard R, Saulnier JP, Karolewicz S, Benielli J, Le Dinahet T, et al. Chest physical therapy in infant acute viral bronchiolitis: should we really surrender? Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 2014;21(5):452-3.
44. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. The New England journal of medicine. 2013;368(19):1791-9.
45. Henquell C, Mirand A, Deusebis AL, Regagnon C, Archimbaud C, Chambon M, et al. Prospective genotyping of human rhinoviruses in children and adults during the winter of 2009-2010. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2012;53(4):280-4.
46. Mak RK, Tse LY, Lam WY, Wong GW, Chan PK, Leung TF. Clinical spectrum of human rhinovirus infections in hospitalized Hong Kong children. The Pediatric infectious disease journal. 2011;30(9):749-53.

47. Lau SK, Yip CC, Woo PC, Yuen KY. Human rhinovirus C: a newly discovered human rhinovirus species. Emerging health threats journal. 2010;3:e2.
48. Gern JE, Martin MS, Anklam KA, Shen K, Roberg KA, Carlson-Dakes KT, et al. Relationships among specific viral pathogens, virus-induced interleukin-8, and respiratory symptoms in infancy. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2002;13(6):386-93.
49. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? The Journal of allergy and clinical immunology. 2010;125(6):1202-5.
50. Xiao Q, Zheng S, Zhou L, Ren L, Xie X, Deng Y, et al. Impact of Human Rhinovirus Types and Viral Load on the Severity of Illness in Hospitalized Children with Lower Respiratory Tract Infections. The Pediatric infectious disease journal. 2015.
51. Huang G, Yu D, Mao N, Zhu Z, Zhang H, Jiang Z, et al. Viral etiology of acute respiratory infection in Gansu Province, China, 2011. PloS one. 2013;8(5):e64254.
52. Renwick N, Schweiger B, Kapoor V, Liu Z, Villari J, Bullmann R, et al. A recently identified rhinovirus genotype is associated with severe respiratory-tract infection in children in Germany. The Journal of infectious diseases. 2007;196(12):1754-60.
53. Tran DN, Trinh QD, Pham NT, Pham TM, Ha MT, Nguyen TQ, et al. Human rhinovirus infections in hospitalized children: clinical, epidemiological and virological features. Epidemiology and infection. 2015:1-9.
54. Calvo C, Garcia-Garcia ML, Blanco C, Pozo F, Flecha IC, Perez-Brena P. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. The Pediatric infectious disease journal. 2007;26(10):904-8.
55. Fuji N, Suzuki A, Lupisan S, Sombrero L, Galang H, Kamigaki T, et al. Detection of human rhinovirus C viral genome in blood among children with severe respiratory infections in the Philippines. PloS one. 2011;6(11):e27247.
56. Papadopoulos NG, Papi A, Psarras S, Johnston SL. Mechanisms of rhinovirus-induced asthma. Paediatric respiratory reviews. 2004;5(3):255-60.
57. Wang Q, Miller DJ, Bowman ER, Nagarkar DR, Schneider D, Zhao Y, et al. MDA5 and TLR3 initiate pro-inflammatory signaling pathways leading to rhinovirus-induced airways inflammation and hyperresponsiveness. PLoS pathogens. 2011;7(5):e1002070.
58. Turner RB, Weingand KW, Yeh CH, Leedy DW. Association between interleukin-8 concentration in nasal secretions and severity of symptoms of experimental rhinovirus colds. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1998;26(4):840-6.
59. Zhang X, Song Z, Qin B, Zhang X, Chen L, Hu Y, et al. Rupintrivir is a promising candidate for treating severe cases of enterovirus-71 infection: evaluation of antiviral efficacy in a murine infection model. Antiviral research. 2013;97(3):264-9.
60. Tan CW, Lai JK, Sam IC, Chan YF. Recent developments in antiviral agents against enterovirus 71 infection. Journal of biomedical science. 2014;21:14.
61. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsolia M, Gourgiotis D, Liapi-Adamidou G, et al. Human Metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2004;30(3):267-70.
62. Voss JD, Atkinson RL, Dhurandhar NV. Role of adenoviruses in obesity. Reviews in medical virology. 2015;25(6):379-87.
63. Chau SK, Lee SL, Peiris MJ, Chan KH, Chan E, Wong W, et al. Adenovirus respiratory infection in hospitalized children in Hong Kong: serotype-clinical syndrome association and risk factors for lower respiratory tract infection. European journal of pediatrics. 2014;173(3):291-301.

64. Alyaqoub FS, Aldhamen YA, Koestler BJ, Bruger EL, Seregin SS, Pereira-Hicks C, et al. In Vivo Synthesis of Cyclic-di-GMP Using a Recombinant Adenovirus Preferentially Improves Adaptive Immune Responses against Extracellular Antigens. Journal of immunology. 2016.
65. Gunel C, Kirdar S, Omurlu IK, Agdas F. Detection of the Epstein-Barr virus, Human Bocavirus and novel KI and KU polyomaviruses in adenotonsillar tissues. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2015;79(3):423-7.
66. Broccolo F, Falcone V, Esposito S, Toniolo A. Human bocaviruses: Possible etiologic role in respiratory infection. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2015;72:75-81.
67. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Pozo F, Perez-Brena P, Quevedo S, Bracamonte T, et al. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. The Pediatric infectious disease journal. 2008;27(4):358-60.
68. Jacques J, Moret H, Renois F, Leveque N, Motte J, Andreoletti L. Human Bocavirus quantitative DNA detection in French children hospitalized for acute bronchiolitis. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2008;43(2):142-7.
69. Shimizu Y, Abiko C, Ikeda T, Mizuta K, Matsuzaki Y. Influenza C Virus and Human Metapneumovirus Infections in Hospitalized Children With Lower Respiratory Tract Illness. The Pediatric infectious disease journal. 2015;34(11):1273-5.
70. Zhao G, Zhong L, Lu X, Hu J, Gu X, Kai Y, et al. Characterisation of a highly pathogenic H5N1 clade 2.3.2 influenza virus isolated from swans in Shanghai, China. Virus genes. 2012;44(1):55-62.
71. France EK, Smith-Ray R, McClure D, Hambidge S, Xu S, Yamasaki K, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2006;160(12):1277-83.
72. Laham FR, Israele V, Casellas JM, Garcia AM, Lac Prugent CM, Hoffman SJ, et al. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. The Journal of infectious diseases. 2004;189(11):2047-56.
73. Tsolia MN, Kafetzis D, Danelatou K, Astral H, Kallergi K, Spyridis P, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. European journal of epidemiology. 2003;18(1):55-61.
74. Ecochard-Dugelay E, Beliah M, Perreaux F, de Laveaucoupet J, Bouyer J, Epaud R, et al. Clinical predictors of radiographic abnormalities among infants with bronchiolitis in a paediatric emergency department. BMC pediatrics. 2014;14:143.
75. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(3):CD004878.
76. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. The New England journal of medicine. 2007;357(4):331-9.
77. Carlsen KH, Leegaard J, Larsen S, Orstavik I. Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. Archives of disease in childhood. 1988;63(12):1428-33.
78. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. The New England journal of medicine. 2003;349(1):27-35.
79. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. Pediatric pulmonology. 2010;45(1):41-7.

80. Ramesh P, Samuels M. Are methylxanthines effective in preventing or reducing apnoeic spells in infants with bronchiolitis? Archives of disease in childhood. 2005;90(3):321-2.
81. Donnelly JP, Baddley JW, Wang HE. Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(3):1451-7.
82. Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. The Journal of pediatrics. 1996;129(3):390-5.
83. Kneyber MC, Moons KG, de Groot R, Moll HA. Prediction of duration of hospitalization in respiratory syncytial virus infection. Pediatric pulmonology. 2002;33(6):453-7.
84. Ohmit SE, Moler FW, Monto AS, Khan AS. Ribavirin utilization and clinical effectiveness in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. Journal of clinical epidemiology. 1996;49(9):963-7.
85. Boet A, Brat R, Aguilera SS, Tissieres P, De Luca D. Surfactant from neonatal to pediatric ICU: bench and bedside evidence. Minerva anestesiologica. 2014;80(12):1345-56.
86. Xie C, He JS, Zhang M, Xue SL, Wu Q, Ding XD, et al. Oral respiratory syncytial virus (RSV) DNA vaccine expressing RSV F protein delivered by attenuated Salmonella typhimurium. Human gene therapy. 2007;18(8):746-52.
87. Streng A, Grote V, Liese JG. Severe influenza cases in paediatric intensive care units in Germany during the pre-pandemic seasons 2005 to 2008. BMC infectious diseases. 2011;11:233.
88. Hambidge SJ, Glanz JM, France EK, McClure D, Xu S, Yamasaki K, et al. Safety of trivalent inactivated influenza vaccine in children 6 to 23 months old. Jama. 2006;296(16):1990-7.
89. Nitsch-Osuch A, Wozniak Kosek A, Brydak LB. [Vaccination against influenza in pregnant women - safety and effectiveness]. Ginekologia polska. 2013;84(1):56-61.
90. Seid M, Kurtin PS, Romanowski GL, Wozniak PR, Wenger S, Segota SL, et al. Effectiveness of RSV-IG in premature infants: potential pitfalls in clinical settings. Pediatrics. 1998;101(2):320-1.
91. Zempsky WT, Schechter NL. IMpact-RSV Study Group report. Pediatrics. 1999;104(4 Pt 1):993-4; author reply 5.
92. Elhassan NO, Sorbero ME, Hall CB, Stevens TP, Dick AW. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2006;160(10):1070-6.
93. Bolton CE, Bush A, Hurst JR, Kotecha S, McGarvey L. Lung consequences in adults born prematurely. Thorax. 2015;70(6):574-80.
94. Bush A, Grigg J, Saglani S. Managing wheeze in preschool children. Bmj. 2014;348:g15.
95. Openshaw PJ, Hewitt C. Protective and harmful effects of viral infections in childhood on wheezing disorders and asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(2 Pt 2):S40-3.
96. Possin ME, Morgan S, DaSilva DF, Tisler C, Pappas TE, Roberg KA, et al. The relationships among immunoglobulin levels, allergic sensitization, and viral respiratory illnesses in early childhood. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2010;21(6):990-6.
97. Blanken MO, Koffijberg H, Nibbelke EE, Rovers MM, Bont L, Dutch RSVNN. Prospective validation of a prognostic model for respiratory syncytial virus bronchiolitis in late preterm infants: a multicenter birth cohort study. PloS one. 2013;8(3):e59161.

98. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. The European respiratory journal. 2015;45(3):774-89.
99. Spyridaki IS, Christodoulou I, de Beer L, Hovland V, Kurowski M, Olszewska-Ziaber A, et al. Comparison of four nasal sampling methods for the detection of viral pathogens by RT-PCR-A GA(2)LEN project. Journal of virological methods. 2009;156(1-2):102-6.
100. Alvarez AE, Marson FA, Bertuzzo CS, Arns CW, Ribeiro JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. Jornal de pediatria. 2013;89(6):531-43.
101. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. The New England journal of medicine. 2016;374(1):62-72.
102. Nagakumar P, Doull I. Current therapy for bronchiolitis. Archives of disease in childhood. 2012;97(9):827-30.
103. Choi J, Lee GL. Common pediatric respiratory emergencies. Emergency medicine clinics of North America. 2012;30(2):529-63, x.
104. Fjaerli HO, Farstad T, Rod G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. BMC pediatrics. 2005;5:31.
105. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C, et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. The European respiratory journal. 2012;39(2):396-402.
106. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;164(9):1618-23.
107. Fleming PF, Richards S, Waterman K, Davis PG, Kamlin CO, Stewart M, et al. Medical retrieval and needs of infants with bronchiolitis: an analysis by gestational age. Journal of paediatrics and child health. 2013;49(3):E227-31.
108. Etemadi MR, Othman N, Savolainen-Kopra C, Sekawi Z, Wahab N, Sann LM. Biodiversity and clinico-demographic characteristics of human rhinoviruses from hospitalized children with acute lower respiratory tract infections in Malaysia. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2013;58(4):671-7.
109. Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, Soderlund-Venermo M, Ruuskanen O, et al. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2014;25(8):796-803.
110. Moore HC, de Klerk N, Holt P, Richmond PC, Lehmann D. Hospitalisation for bronchiolitis in infants is more common after elective caesarean delivery. Archives of disease in childhood. 2012;97(5):410-4.
111. Shang X, Liabsuetrakul T, Sangsupawanich P, Xia X, He P, Cao H. Elective cesarean delivery as a predisposing factor of respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2014;97(8):827-34.
112. Manoha C, Espinosa S, Aho SL, Huet F, Pothier P. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2007;38(3):221-6.
113. Miller EK, Bugna J, Libster R, Shepherd BE, Scalzo PM, Acosta PL, et al. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants. Pediatrics. 2012;129(1):e60-7.
114. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute

lower respiratory illness, and maternal smoking. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;160(1):227-36.
115. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). Paediatric respiratory reviews. 2002;3(3):265-72.
116. Karr CJ, Rudra CB, Miller KA, Gould TR, Larson T, Sathyanarayana S, et al. Infant exposure to fine particulate matter and traffic and risk of hospitalization for RSV bronchiolitis in a region with lower ambient air pollution. Environmental research. 2009;109(3):321-7.
117. Piedimonte G, Renzetti G, Auais A, Di Marco A, Tripodi S, Colistro F, et al. Leukotriene synthesis during respiratory syncytial virus bronchiolitis: influence of age and atopy. Pediatric pulmonology. 2005;40(4):285-91.
118. Zhang G, Rowe J, Kusel M, Bosco A, McKenna K, de Klerk N, et al. Interleukin-10/interleukin-5 responses at birth predict risk for respiratory infections in children with atopic family history. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;179(3):205-11.
119. Carroll KN, Gebretsadik T, Minton P, Woodward K, Liu Z, Miller EK, et al. Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;129(5):1236-42.
120. Young S, O'Keeffe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. Archives of disease in childhood. 1995;72(1):16-24.
121. Renzi PM, Turgeon JP, Marcotte JE, Drblik SP, Berube D, Gagnon MF, et al. Reduced interferon-gamma production in infants with bronchiolitis and asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159(5 Pt 1):1417-22.
122. Kim MR, Lee HR, Lee GM. Epidemiology of acute viral respiratory tract infections in Korean children. The Journal of infection. 2000;41(2):152-8.
123. Hall CB, Simoes EA, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. Current topics in microbiology and immunology. 2013;372:39-57.
124. Doucette A, Jiang X, Fryzek J, Coalson J, McLaurin K, Ambrose CS. Trends in Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis Hospitalization Rates in High-Risk Infants in a United States Nationally Representative Database, 1997-2012. PloS one. 2016;11(4):e0152208.
125. Pike KC, Lucas JS. Respiratory consequences of late preterm birth. Paediatric respiratory reviews. 2015;16(3):182-8.
126. Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, et al. Molecular epidemiological study of human rhinovirus species A, B and C from patients with acute respiratory illnesses in Japan. Journal of medical microbiology. 2012;61(Pt 3):410-9.
127. Xatzipsalti M, Kyrana S, Tsolia M, Psarras S, Bossios A, Laza-Stanca V, et al. Rhinovirus viremia in children with respiratory infections. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;172(8):1037-40.
128. Bonzel L, Tenenbaum T, Schroten H, Schildgen O, Schweitzer-Krantz S, Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. The Pediatric infectious disease journal. 2008;27(7):589-94.
129. Skjerven HO, Megremis S, Papadopoulos NG, Mowinckel P, Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC, et al. Virus Type and Genomic Load in Acute Bronchiolitis: Severity and Treatment Response With Inhaled Adrenaline. The Journal of infectious diseases. 2016;213(6):915-21.
130. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit

associated with severe bronchiolitis. The Pediatric infectious disease journal. 2008;27(3):213-7.
131. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165(9):1285-9.
132. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. Paediatric respiratory reviews. 2014;15(1):98-112.
133. Sala KA, Moore A, Desai S, Welch K, Bhandari S, Carroll CL. Factors associated with disease severity in children with bronchiolitis. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma. 2015;52(3):268-72.
134. Papadopoulos NG, Johnston SL. The role of viruses in the induction and progression of asthma. Current allergy and asthma reports. 2001;1(2):144-52.
135. Wittig HJ, Chang CH. Bronchiolitis or asthma? Pediatric clinics of North America. 1969;16(1):55-66.
136. Makrinioti H, Toussaint M, Jackson DJ, Walton RP, Johnston SL. Role of interleukin 33 in respiratory allergy and asthma. The Lancet Respiratory medicine. 2014;2(3):226-37.
137. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, Shamji BW, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J, et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014;190(12):1373-82.
138. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. Pediatric pulmonology. 2011;46(4):324-47.
139. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics. 2014;35(12):519-30.
140. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. Paediatric respiratory reviews. 2004;5 Suppl A:S119-26.
141. Telcian AG, Laza-Stanca V, Edwards MR, Harker JA, Wang H, Bartlett NW, et al. RSV-induced bronchial epithelial cell PD-L1 expression inhibits CD8+ T cell nonspecific antiviral activity. The Journal of infectious diseases. 2011;203(1):85-94.
142. Guo-Parke H, Canning P, Douglas I, Villenave R, Heaney LG, Coyle PV, et al. Relative respiratory syncytial virus cytopathogenesis in upper and lower respiratory tract epithelium. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188(7):842-51.
143. Houben ML, Bont L, Wilbrink B, Belderbos ME, Kimpen JL, Visser GH, et al. Clinical prediction rule for RSV bronchiolitis in healthy newborns: prognostic birth cohort study. Pediatrics. 2011;127(1):35-41.
144. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. Italian journal of pediatrics. 2014;40:65.
145. Mikalsen IB, Halvorsen T, Eide GE, Oymar K. Severe bronchiolitis in infancy: can asthma in adolescence be predicted? Pediatric pulmonology. 2013;48(6):538-44.
146. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. The Lancet Infectious diseases. 2015;15(12):1398-408.
147. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;161(5):1501-7.
148. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;171(2):137-41.

149. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. Thorax. 2010;65(12):1045-52.
150. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. Bmj. 1995;310(6989):1225-9.
151. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. The Journal of infectious diseases. 2000;181(6):1875-84.
152. Sajjan U, Wang Q, Zhao Y, Gruenert DC, Hershenson MB. Rhinovirus disrupts the barrier function of polarized airway epithelial cells. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;178(12):1271-81.
153. Korppi M. Rhinovirus bronchiolitis: to be or not to be? Acta paediatrica. 2014;103(10):997-9.
154. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;178(7):667-72.
155. Midulla F, Nicolai A, Ferrara M, Gentile F, Pierangeli A, Bonci E, et al. Recurrent wheezing 36 months after bronchiolitis is associated with rhinovirus infections and blood eosinophilia. Acta paediatrica. 2014;103(10):1094-9.