



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

——— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 ———

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Χαρακτηριστικά της οξείας βρογχολίτιδας στα βρέφη.

Διαφορές μεταξύ RSV και μη RSV βρογχολίτιδας.

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ: ΧΡΗΣΤΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

Γ' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ»

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: **ΚΩΣΤΑΣ ΠΡΙΦΤΗΣ**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-
Παιδοπνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΔΟΥΡΟΣ**, Αναπληρωτής Καθηγητής
Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΜΕΛΟΣ: **ΕΥΘΥΜΙΑ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής
Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Για τη διενέργεια της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Πρίφτη Κώστα ως επιβλέποντα για την αμέριστη στήριξη που μου προσέφερε και την όλη καθοδήγηση του στα δύο χρόνια του μεταπτυχιακού προγράμματος. Αντίστοιχες ευχαριστίες οφείλω στον κ. Δούρο Κωνσταντίνο και την κ. Αλεξοπούλου Ευθυμία ως μέλη της τριμελούς επιτροπής για την ουσιαστική στήριξη τους στο σχεδιασμό και την συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Δελή Δημήτρη, διευθυντή της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων «Αγλαΐα και Παναγιώτη Κυριακού» για τη συγκατάθεση του στη συλλογή και επεξεργασία των ασθενών της κλινικής όπου διετέλεσα ειδικευόμενος ιατρός.

Σημαντική συμβολή στην ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας είχε ο κ. Πουλιάκης Αβραάμ από το Β' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, ο οποίος συνέβαλε στην στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων.

Ακόμα όλους τους συμφοιτητές και συμφοιτήτριες στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Παιδιατρική Πνευμονολογία» για την άριστη συνεργασία που είχαμε καθώς χωρίς τη βοήθεια τους θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση των σπουδών μου στο συγκεκριμένο πρόγραμμα.

Τέλος να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την υλική και ψυχολογική στήριξη που μου προσέφεραν για να ικανοποιήσω την επιθυμία μου και να εκπαιδευτώ πάνω στο γνωστικό αντικείμενο της παιδιατρικής πνευμονολογίας.

Περιεχόμενα

Πρόλογος - Ευχαριστίες	3
Περίληψη	9
Abstract	11
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	13
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	14
1. Εισαγωγή.....	14
1.1. Γενικά Στοιχεία.....	14
1.2. Επιδημιολογία.....	14
1.3. Δομή RSV ιού	16
1.4. Παθοφυσιολογία	17
1.5. Παράγοντες Κινδύνου.....	21
1.6. Κλινική Εικόνα.....	25
1.7. Διαγνωστικός Έλεγχος	28
1.8. Θεραπεία.....	31
1.9. Βρογχιολίτιδα και Άσθμα	36
1.10. Διάφορες Μεταξύ RSV Και μη RSV Βρογχιολίτιδας.....	39
1.11. Εμβόλια έναντι της RSV Λοίμωξης	40

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	42
2. Μεθοδολογία της Μελέτης.....	42
2.1 Περιγραφή της Μελέτης.....	42
2.2 Σκοπός της Μελέτης	44
2.3 Στατιστική Ανάλυση	44
2.4 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....	46
2.5 Εγκριση από Φορείς.....	47
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	48
3.1 Γενικά Χαρακτηριστικά του Πληθυσμού της Μελέτης.....	48
3.2 Εποχική Κατανομή της Νόσου.....	49
3.3 Μικροβιακές Λοιμώξεις.....	49
3.4 Εργαστηριακός Έλεγχος.....	51
3.5 Ακτινογραφία Θώρακος.....	52
3.6 ΟΝΠ.....	52
3.7 Συγγενείς Καρδιοπάθειες.....	53
3.8 Θεραπεία.....	53
3.9 Εισαγωγή στη ΜΕΘ.....	55
3.10 Διάρκεια Νοσηλείας.....	56

3.11	Ανάγκη σε Οξυγόνο	56
3.12	Ενδοφλέβια Χορήγηση Υγρών.....	56
3.13	Πυρετός*.....	57
3.14	Κορεσμός Οξυγόνου.....	57
3.15	Ρυθμός Αναπνοών.....	58
3.16	Άπνοιες.....	58
3.17	Χρόνια Νοσήματα	59
3.18	Παράγοντες που σχετίζονται με την εκδήλωση Σοβαρής Νόσου.....	59
3.19	Διαφορές μεταξύ RSV και μη RSV Οξείας Βρογχιολίτιδας.....	62
4.	4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	63
4.1	Συζήτηση Αποτελεσμάτων.....	63
4.2	Περιορισμοί της Μελέτης.....	71
4.3	Προοπτικές στο Ερευνητικό Πεδίο.....	73
4.4	Συμπεράσματα	77
4.5	Ευχαριστίες	78
5.	BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	79
6.	ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΕΣ.....	106
7.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	140

7.1	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α'	140
7.2	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β'	146

Περίληψη

Εισαγωγή: Η οξεία βρογχιολίτιδα (OB) παραμένει ένα σημαντικό αίτιο νοσηρότητας κυρίως του αναπνευστικού συστήματος στη βρεφική ηλικία. Τα επιδημιολογικά δεδομένα στη χώρα μας ειδικά για τα νοσηλευόμενα βρέφη είναι περιορισμένα.

Μέθοδοι: Πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη με αναδρομικό χαρακτήρα που πραγματοποιήθηκε με ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων ασθενών που νοσηλεύτηκαν με τη διάγνωση της OB από το 2012 έως το 2020 στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Παιδών «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού». Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη αφορά ασθενείς με OB λόγω RSV και η δεύτερη ασθενείς με OB από άλλους ιούς εκτός του RSV.

Αποτελέσματα: Ανασκοπήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι 519 ασθενών από τους οποίους αποκλείστηκαν για διάφορους λόγους 28 ασθενείς με αποτέλεσμα ο τελικός αριθμός του πληθυσμού της μελέτης να είναι 491 ασθενείς. Οι ασθενείς με OB λόγω RSV εμφάνισαν συχνότερα πιθανή σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη και έλαβαν αντιβιοτική αγωγή, χαμηλότερη μέση τιμή λευκών αιμοσφαιρίων, εμφάνιζαν λιγότερο συχνά κάποιο υποκείμενο χρόνιο νόσημα, εμφάνισαν συχνότερα πυρετό, έλαβαν συχνότερα εισπνεόμενη αδρεναλίνη, εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα και περισσότερες ημέρες εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο, έλαβαν συχνότερα ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, είχαν μικρότερο βάρος και

μικρότερη ηλικία ζωής στην εισαγωγή, χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου, είχαν μεγαλύτερη συνολική διάρκεια νοσηλείας, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας όσοι μεταφέρθηκαν σε ΜΕΘ και τέλος έλαβαν περισσότερες ημέρες οξυγόνο. Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων για την εκδήλωση σοβαρής νόσου που αξιολογήθηκε μέσω της μεταφοράς των ασθενών σε ΜΕΘ, την ανάγκη χορήγησης οξυγόνου και τη διάρκεια νοσηλείας ίση ή μεγαλύτερη με 7 ημέρες. Δεν ανιχνεύτηκε μεταβλητή που να επηρεάζει αρνητικά τις 3 παραμέτρους ταυτόχρονα.

Συζήτηση: Οι ασθενείς με ΟΒ λόγω RSV εμφάνισαν σοβαρότερη νόσο σε σχέση με τους υπόλοιπους. Απαιτείται συμμόρφωση όσον αφορά τη διάγνωση και την θεραπεία της νόσου με βάση τις διεθνείς και τις ελληνικές οδηγίες με στόχο τη μικρότερη δυνατή παρέμβαση στους ασθενείς και το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Λέξεις κλειδιά: Οξεία Βρογχιολίτιδα, RSV λοίμωξη, Βρέφη, Αναπνευστικό σύστημα

Abstract

Background: The acute bronchiolitis (AB) remains an important morbidity cause of the respiratory system in infants. Epidemiological data, especially for hospitalized infants, are limited.

Methods: We conducted a retrospective cross sectional analysis with reviewing medical records of patients that were hospitalized for AB in the period of 2012-2020 in the First Department of Pediatrics of Athens General Childrens' Hospital «Panagiotis and Aglaia Kyriakou». Patients were classified in two groups. The first group included infants with RSV infection and the second one infants with AB due to other respiratory viruses.

Results: Medical records of 519 patients were reviewed and 28 patients were excluded due to various reasons. As a result, the total study population was 491 patients. The patients with RSV AB were more likely to appear probable severe bacterial infection that required antibiotic treatment, lower mean of white blood cell count, developed fever more frequently, received more adrenaline and hypertonic saline inhalations, received more IV fluids and presented lower weight, age and saturation in admission. They also presented increased duration of hospitalization, especially those that were admitted to PICU, and received oxygen for longer periods of time. The severity of the disease was assessed in accordance with the need of

admission to PICU, the need of supplemental oxygen and the prolongation of hospitalization. The multivariate regression analysis showed no variable with negative prognostic value for the three parameters, concurrently.

Conclusion: The patients with RSV AB appeared more severe disease in comparison with patients with bronchiolitis from other respiratory viruses. An increased compliance with the international and national guidelines in terms of diagnosis and treatment of disease is required aiming at minimum interventions in patients and optimal outcome.

Keywords: Acute bronchiolitis, RSV infection, Infants, Respiratory system

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΟΒ: Οξεία βρογχιολίτιδα

RSV: Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός

ΜΕΘ: Μονάδα εντατικής θεραπείας

ΟΜΩ: Οξεία μέση ωτίτιδα

ΟΝΠ: Οσφυονωτιαία παρακέντηση

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1. Γενικά Στοιχεία

Η οξεία βρογχιολίτιδα (OB) αναφέρεται στη φλεγμονή των μικρών αεραγωγών και την απόφραξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που προκαλείται σχεδόν αποκλειστικά από ιούς σε βρέφη ηλικίας μικρότερης του 1 έτους. Κοινώς, τα συμπτώματα της OB παρουσιάζονται με ρινίτιδα ή ρινική συμφόρηση και βήχα και στη συνέχεια μπορεί να εξελιχθούν σε κλινικές εκδηλώσεις λόγω της αναπνευστικής δυσχέρειας που αναπτύσσεται (ταχύπνοια, συριγμός, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών κα.) (1). Η σοβαρότητα της OB μπορεί να κυμαίνεται από ήπια νόσο που δεν απαιτεί νοσηλεία έως σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια που αντιμετωπίζεται με επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

1.2. Επιδημιολογία

Περίπου 800000 παιδιά στις ΗΠΑ ή διαφορετικά το 20% από αυτά που γεννιούνται ετησίως, απαιτούν προσεκτική ιατρική παρακολούθηση εντός του πρώτου έτους ζωής εξαιτίας λοίμωξης από τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό.

(RSV) (2). Επιπλέον το 2% έως 3% παιδιών μικρότερων του ενός έτους καταλήγουν να νοσηλεύονται με τη διάγνωση της OB, με τον συνολικό αριθμό να υπολογίζεται μεταξύ 57000 έως 172000 περιπτώσεων κάθε έτος (3). Το υπολογιζόμενο κόστος νοσηλείας σε παναμερικανικό επίπεδο για την νοσοκομειακή φροντίδα της OB, σε παιδιά κάτω των δύο ετών, ξεπερνά το 1,7 εκατομμύρια δολάρια το 2009. (4) Παγκοσμίως το 2005, η λοίμωξη από RSV υπολογίστηκε πως ήταν υπεύδυνη για 66000 έως 199000 θανάτους σε παιδιά κάτω των 5 ετών, με το μεγαλύτερο ποσοστό να συμβαίνει στις υποανάπτυκτες χώρες (5). Σε αντίθεση στις ΗΠΑ, οι θάνατοι λόγω OB που οφείλονται σε λοίμωξη από RSV το ίδιο έτος υπολογίστηκαν σε λιγότερους από 100.

Η χρήση μοριακών τεχνικών ανίχνευσης των ιών που μπορεί να ευθύνονται για την εκδήλωση της νόσου, έκανε εφικτή την ανεύρεση πολλών από αυτούς (Εικόνα 1). Ανάμεσα τους, ο RSV είναι έως τώρα ο πιο κοινά ανιχνεύσιμος ιός, περίπου στο 80% των περιπτώσεων. Στη συνέχεια ακολουθεί ο ανθρωπίνος ρινοϊός. Σχεδόν όλα τα παιδιά νοσούν τουλάχιστον μία φορά έως την ηλικία των δύο ετών από τον RSV ιό. Τα κλινικά χαρακτηριστικά που εμφανίζεται η OB είναι κοινά, ανεξαρτήτως αιτιολογικού παράγοντα που την προκαλεί. Βέβαια ο κάθε ιός παρουσιάζει αυξημένη διακύμανση στην εποχική και γεωγραφική του κατανομή. Υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι η λοίμωξη από RSV συνδέεται με αυξημένη σοβαρότητα της νόσου (6,7,8). Επιπλέον, μελέτες υποστηρίζουν ότι η σοβαρότητα της νόσου είναι μεγαλύτερη σε βρέφη που

παρουσιάζουν ταυτόχρονη λοίμωξη από δύο ιούς σε σχέση με τα υπόλοιπες περιπτώσεις (1).

Η επιδημιολογική συμπεριφορά του RSV ιού διαφέρει παγκόσμια λόγω των διαφορετικών μετεωρολογικών συνθηκών που επικρατούν, με τον ιό να προκαλεί επιδημίες την εποχή που κυριαρχούν οι χαμηλές θερμοκρασίες. Στο Βόρειο Ημισφαίριο, η επίπτωση της νόσου αυξάνεται από τα τέλη Οκτωβρίου έως και τον Απρίλιο με την αιχμή να συμβαίνει τον Ιανουάριο έως το Φεβρουάριο (9), ενώ αντίθετα στο Νότιο Ημισφαίριο συμβαίνει κυρίως από τον Μάιο έως τον Οκτώβριο. Αντίστοιχα, στα τροπικά και ημιτροπικά κλίματα, τα επιδημικά ξεσπάσματα της λοίμωξης από RSV παρατηρούνται κατά την περίοδο των βροχών (10).

1.3. Δομή RSV ιού

Ο ανθρώπινος RSV ιός ανήκει στην οικογένεια των παραμυξοϊών, του οποίου το γονιδίωμα περιλαμβάνει δέκα γονίδια που κωδικοποιούν 11 πρωτεΐνες. Δύο από αυτές, που είναι πρωτεΐνες επιφανείας, η πρωτεΐνη F (υπεύδυνη για τη σύντηξη) και η πρωτεΐνη G (υπεύδυνη για την προσκόλληση του ιού), αποτελούν τα κύρια αντιγόνα του ιού και διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο στη λοιμογόνο δυνατότητα του ιού (Εικόνα 2). Η πρωτεΐνη G μεσολαβεί για την προσκόλληση του ιού στο κύτταρο-ξενιστή ενώ η πρωτεΐνη F ουσιαστικά

επιτρέπει τη σύντηξη των κυττάρων ξενιστή-ιού με αποτέλεσμα να γίνεται εφικτή η μεταφορά του ιού εντός του κυττάρου ξενιστή (11). Επιπλέον η πρωτεΐνη F ευθύνεται για τη δημιουργία των συγκυτίων από τα οποία ο ιός παίρνει το όνομα του και μέσω των οποίων επιτρέπεται η μετάδοση του ιού από κύτταρο σε κύτταρο του αναπνευστικού επιθηλίου. Ο RSV ιός έχει δύο ξεχωριστούς αντιγονικούς υποτύπους, τον Α και το Β, οι οποίοι είναι και οι συχνότεροι, στις εποχικές επιδημίες που ξεσπούν στην κοινότητα (12). Ακόμα και σήμερα δεν έχει διευκρινιστεί ποιος από τους δύο προκαλούν σοβαρότερη νόσο καθώς οι μελέτες είναι περιορισμένες και τα δεδομένα αντικρουόμενα (13).

1.4. Παθοφυσιολογία

Η ανοσιακή απάντηση που εκλύεται από τον RSV ιό μπορεί να είναι είτε προστατευτική είτε παθολογική για τον οργανισμό του βρέφους. Χαρακτηριστικές είναι οι λειτουργικές διαφορές που αναπτύσσονται μεταξύ της αρχικής λοίμωξης σε ένα οροαρνητικό βρέφος και την επαναλοίμωξη που συμβαίνει σε ένα μεγαλύτερο παιδί ή ενήλικα από τον ιό. Οι επαναλοιμώξεις από τον ιό μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια όλης της ζωής ενός ανθρώπου, παρόλη την επαγωγή της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού είτε μέσω παραγωγής αντισωμάτων είτε μέσω της T- μεσολαβούμενης απάντησης, χωρίς

απαραίτητα να ανιχνεύονται αλλαγές στους αντιγονικούς επιτόπους επιφανείας του ιού.

Εως και σήμερα, δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ο μηχανισμός με τον οποίο ο ιός περιορίζει την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή. Τα αποτελέσματα κλινικής δοκιμής εμβολίου για τη RSV λοίμωξη έδειξαν ότι όσοι το έλαβαν δεν απέκτησαν προστατευτικό αμυντικό μηχανισμό σε περίπτωση που νοσήσουν, ενώ όσοι από αυτούς στη συνέχεια νόσησαν από τον ιό, ανέπτυξαν σοβαρότερη μορφή της νόσου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που δεν είχε λάβει το εμβόλιο (14). Επιπρόσθετα, τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ποσοστό μεταξύ των Th1 και Th2 κυττάρων που θα ανταποκριθούν στο αντιγονικό ερέθισμα του ιού όσο και η σύσταση των εκλυόμενων χημειοκινών και κυτταροκινών καθορίζουν το εύρος και τη σοβαρότητα της νόσου (14). Στη βάση λοιπόν αυτών των παρατηρήσεων, οι περισσότερες θεωρίες που αφορούν στην παθογένεση της OB εξαιτίας λοίμωξης από RSV, εμπλέκουν την υπερβολική ανοσολογική απάντηση του οργανισμού καθώς και την απευθείας κυτταρική καταστροφή που λαμβάνει χώρα εξαιτίας της αναπαραγωγής του ιού (15).

Αν και τα αντισώματα έναντι των γλυκοπρωτεϊνών επιφανείας του ιού είναι σημαντικά για την πρόληψη έναντι της RSV λοίμωξης, η T μεσολαβούμενη ανοσολογική απάντηση εμφανίζεται να έχει έναν καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση της λοίμωξης (16). Βιοψίες πνευμόνων από βρέφη που είχαν καταλήξει λόγω RSV λοίμωξης αποκάλυψαν συσσώρευση μακροφάγων και

ουδετεροφίλων και σχετική απουσία κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων καθώς και χαμηλές συγκεντρώσεις κυτταροκινών που επάγονται από τα CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα. Αυτά τα ευρήματα όμως δεν είναι συμβατά με παθολογική ανοσολογική απάντηση του οργανισμού (17). Επίσης η παρουσία πολυάριθμων ιϊκών αντιγόνων ενισχύει την υπόθεση ότι ο ενεργός πολλαπλασιασμός του ιού προκαλεί σημαντική νέκρωση των κυττάρων του αναπνευστικού επιθηλίου (17). Στα βρέφη τουλάχιστον που δεν έχουν προηγούμενο ιστορικό έκθεσης στον ιό, η νόσος φαίνεται να σχετίζεται με την έλλειψη προσαρμοστικής T μεσολαβούμενης απάντησης του ξενιστή, με αποτέλεσμα η έκβαση της νόσου να εξαρτάται από την λιγότερο αποτελεσματική ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας. Αυτό το συμπέρασμα υποστηρίζεται από αναφορές που συσχετίζουν το υψηλότερο ιϊκό φορτίο στο ρινοφαρυγγικό επίχρισμα που ανευρίσκεται σε παιδιά που νοσηλεύονται με ΟΒ και του κινδύνου αυτά να αναπτύξουν πιο σοβαρή νόσο, όπως αυτή ορίζεται έμμεσα (άπνοιες, διάρκεια νοσηλείας, μεταφορά σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ)) σε σχέση με τα υπόλοιπα (18,19). Παρόλα αυτά υπάρχουν και αντικρουόμενα δεδομένα (20,21). Το παραπάνω μπορεί ίσως να εξηγηθεί από το γεγονός ότι στην ανάπτυξη της RSV βρογχιολίτιδας μπορεί να παίζουν ρόλο τόσο η T-μεσολαβούμενη ανοσολογική απάντηση όσο και η μη ειδική φλεγμονώδης αντίδραση του ξενιστή, ένα θέμα που αν ξεκαθαριστεί θα συμβάλλει αποφασιστικά στη θεραπεία της νόσου (Εικόνα 3).

Η μετάδοση της RSV λοίμωξης συμβαίνει μέσω ενοφθαλμισμού του ρινοφάρυγγα ή των βλεννογόνων με αναπνευστικές εκκρίσεις από φορείς της νόσου. Ο ιός παραμένει ζωντανός σε σκληρές επιφάνειες έως 6 ώρες, στα γάντια έως 90 λεπτά και στο δέρμα έως 20 λεπτά (22). Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται μεταξύ δύο έως 8 ημερών. Οι ανοσοεπαρκείς ασθενείς μπορούν να διασπείρουν τον ιό έως τρεις εβδομάδες, αν και συνηθέστερα αυτό συμβαίνει έως 8 ημέρες (22). Οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς βέβαια μπορούν να διαδίδουν τον ιό έως και μήνες λόγω της συνεχιζόμενης ενδοκυττάριας αναπαραγωγής του αφού αυτή δεν διακόπτεται από την ειδική κυτταρική ανοσία.

Ως αποτέλεσμα της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, η απόπτωση των νεκρωμένων επιθηλιακών κυττάρων αποκαλύπτει το υποεπιθηλιακό δίκτυο που περιέχει τις νευρικές ίνες που σχηματίζουν το προσαγωγό σκέλος του αντανεκλαστικού του βήχα. Η αρχική διήθηση από πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα των αεραγωγών γρήγορα αντικαθίσταται από την λεμφοκυτταρική διήθηση του περιβρογχικού ιστού όπου μαζί με την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών, οδηγούν στο οίδημα του βλεννογόνου. Επίσης αυξάνεται τόσο η ποσότητα όσο και η γλοιότητα της βλέννας με αποτέλεσμα να γίνεται δυσκολότερη η αποβολή της μέσω της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης, καθώς υπάρχει και απώλεια του κροσσώτου επιθηλίου. Όλες αυτές οι αλλαγές οδηγούν στην εμφάνιση της κλασσικής τριάδας του πολυφωνικού

συριγμού, της ατελεκτασίας και της αμφοτερόπλευρης υπερέκπτυξης των πνευμόνων.

1.5. Παράγοντες Κινδύνου

Τα περισσότερα βρέφη που νοσηλεύονται με RSV βρογχιολίτιδα γεννήθηκαν τελειόμηνα χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου (2,23). Η χρονολογική ηλικία είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου που καθορίζει την πιθανότητα ανάπτυξης σοβαρής νόσου. Το παραπάνω δεδομένο στηρίζεται σε μελέτες όπου το 2/3 των εισαγωγών λόγω RSV βρογχιολίτιδας συμβαίνει εντός των πρώτων πέντε μηνών ζωής (2,23-24). Τα ποσοστά νοσηλείας που οφείλονται στον RSV είναι υψηλότερα μεταξύ του 1^{ου} και 3^{ου} μήνα ζωής, κάτι που οφείλεται στην σταδιακή πτώση της συγκέντρωσης των μητρικών αντισωμάτων που είχαν περάσει ενδομήτρια στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης (24).

Η αποτελεσματική διαπλακουντιακή μεταφορά των αντισωμάτων έναντι του RSV συμβαίνει κυρίως το τρίτο τρίμηνο κύησης (25,26) με αποτέλεσμα τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα να μην έχουν προστατευτικό τίτλο IgG ανοσοσφαιρίνης. Αυτό οδηγεί τον υψηλότερο κίνδυνο που διατρέχουν τα πρόωρα νεογνά να εκδηλώσουν τη νόσο.

Βρέφη με συννοσηρότητες στις οποίες περιλαμβάνονται η προωρότητα (<29 εβδομάδων ηλικία κύησης), η χρόνια πνευμονική νόσος της προωρότητας καθώς

και οι συγγενείς καρδιοπάθειες είναι αυξημένου κινδύνου να αναπτύξουν σοβαρότερη νόσο σε σχέση με τα υγιή βρέφη (27, 28). Σε διάφορες μελέτες φαίνεται ότι τα πρόωρα βρέφη με ηλικία κύησης <29 εβδομάδων έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρότερης νόσου σε σχέση με τα βρέφη που έχουν ηλικία κύησης >29 εβδομάδων (2,24,29,30). Από την άλλη πλευρά, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν δείχνουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας για RSV λοίμωξη μεταξύ πρόωρων βρεφών που γεννήθηκαν με ηλικία κύησης μεταξύ 29 έως 36 εβδομάδων κύησης και δεν αντιμετώπιζαν σημαντικά χρόνια προβλήματα υγείας σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά (24, 29,30).

Η χρόνια πνευμονοπάθεια της προωρότητας χαρακτηρίζεται από απώλεια κυψελίδων, τραυματισμό των αεραγωγών, φλεγμονή και ίνωση λόγω του μηχανικού αερισμού και αυξημένες ανάγκες των ασθενών σε οξυγόνο (31). Εξαιτίας της προγεννητικής χορήγησης κορτικοστεροειδών της μητέρας, της θεραπείας υποκατάστασης με επιφανειοδραστικό παράγοντα, της βελτίωσης του μη επεμβατικού αερισμού και της καλύτερης κατανόησης των διατροφικών αναγκών των πρόωρων νεογνών έχει επιτευχθεί μείωση της νοσηρότητας που εμφανίζουν σε σχέση με το παρελθόν.

Βρέφη με διάφορες αιμοδυναμικά σημαντικές συγγενείς καρδιοπάθειες, ιδιαίτερα όσα έχουν παραμένουσα πνευμονική υπέρταση ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου εξαιτίας

της αδυναμίας τους να αυξήσουν την καρδιακή παροχή λόγω αυξημένων μεταβολικών αναγκών που προκύπτουν από την λοίμωξη του αναπνευστικού.

Το ποσοστό επί του αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη σοβαρής νόσου το οποίο μπορεί να αποδοθεί σε άλλες υποκείμενες νόσους (πχ σύνδρομο Down, κυστική ίνωση κα.) μπορεί δύσκολα να ποσοτικοποιηθεί εξαιτίας του χαμηλού επιπολασμού των νόσων αυτών αλλά και έλλειψης αξιόπιστων μελετών και δεδομένων. Οι περισσότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί μέχρι σήμερα για αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ΟΒ φαίνεται να συμβάλλουν λίγο στην πιθανή σοβαρότητα της λοίμωξης (27). Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη υπό την αιγίδα του Αμερικάνικου κέντρου ελέγχου και πρόληψης ασθενειών (CDC) στην οποία συμπεριελήφθησαν 132000 βρέφη εκ των οποίων τα 2539 νοσηλεύτηκαν λόγω ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού έδειξε ότι μόνο η προωρότητα (<29 εβδομάδων ηλικία κύησης) συνδέεται ανεξάρτητα με την πιθανότητα νόσου από RSV λοίμωξη που απαιτεί νοσηλεία σε νοσοκομείο (2). Μη ασφαλή συμπεράσματα προέκυψαν σχετικά με το ρόλο που παίζουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και τα αποδίδονται στην καθημερινή ιατρική πράξη κατά την αντιμετώπιση της νόσου, στις συνθήκες διαβίωσης των βρεφών, στο κλίμα, στη διαφορά της μεταδοτικότητας που εμφανίζουν οι διάφοροι κυκλοφορούντες ιοί καθώς και στη φτωχή κατανόηση των γενετικών παραγόντων που επιδρούν στην παθογένεση της ΟΒ.

Στο κλίμα του Βορείου Ημισφαιρίου οι επιδημικές εξάρσεις της RSV λοίμωξης ακολουθούν εποχική κατανομή που αρχίζει το Νοέμβριο, κορυφώνεται το τέλος Ιανουαρίου έως τα μέσα Φεβρουαρίου και τελειώνει αρχές της άνοιξης (32). Τα παγκόσμια επιδημιολογικά δεδομένα για την RSV OB δείχνουν ότι σε όλες τις χώρες εκδηλώνονται ετήσιες επιδημίες αλλά ο χρόνος και η διάρκεια του επιδημικού κύματος εξαρτάται από χώρα σε χώρα (5,33). Η συγκέντρωση των μητρικών αντισωμάτων έναντι της RSV λοίμωξης ποικίλλει ανάλογα την εποχή, με τις υψηλότερες να καταγράφονται κατά το τέλος του ετήσιου επιδημικού κύματος σε σχέση με την αρχή του (34,35).

Τόσο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όσο και οι κλιματικές συνθήκες επηρεάζουν το χρόνο που εκδηλώνεται η ετήσια επιδημία της RSV OB επηρεάζοντας την σταθερότητα του ιού, την ανθρώπινη συμπεριφορά και την ανοσολογική ικανότητα των βρεφών. Τα βροχερά και κρύα κλίματα προδιαθέτουν στον συνωστισμό με αποτέλεσμα την αύξηση κυκλοφορίας του ιού ειδικά σε περιοχές πυκνοκατοικημένες. Μία σύνδετη αλληλοεπίδραση μεταξύ του γεωγραφικού πλάτους, της θερμοκρασίας, του ανέμου, της υγρασίας, της υπερϊώδους ακτινοβολίας, της συννεφιάς και της RSV λοίμωξης φαίνεται πως υπάρχει (36).

Φυλετικές και εθνικές διαφορές στα ποσοστά νοσηλείας λόγω της RSV OB καταγράφονται σε διάφορες μελέτες (37-39). Πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στις διαφορές που καταγράφονται ανάμεσα στα διαφορετικά έθνη

και φυλές είναι ο συνωστισμός στις οικιακές κατοικίες, ο βαθμός μόλυνσης του ατμοσφαιρικού αέρα, η έλλειψη τρεχούμενου νερού καθώς και οι διαφορές μεταξύ των εθνικών συστημάτων υγείας. Επιπλέον πολλά είναι τα δεδομένα που δείχνουν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ποσοστών νοσηλείας αλλά και της σοβαρότητας της νόσου μεταξύ των βρεφών της λευκής και μαύρης φυλής (2,24,40).

Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι το άρρεν φύλο βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τα θήλεα για RSV λοίμωξη κάτι που παρατηρείται και σε άλλες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (23,24,41).

1.6. Κλινική Εικόνα

Η διάγνωση της OB είναι κλινική και απαιτεί ο κλινικός ιατρός να αναγνωρίσει τα σημεία και συμπτώματα της ιογενούς λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού στα βρέφη. Παρουσιάζεται πιο συχνά στην ηλικία των 3 έως 6 μηνών (42). Αν και η ίδια παθολογία μπορεί να συμβεί σε νήπια που είναι μεγαλύτερα του ενός έτους, οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες τα εξαιρούν από αυτήν την κλινική οντότητα. Η OB στα νήπια μπορεί εύκολα να μιμηθεί την εικόνα του ιογενούς συριγμού ή και του άσθματος με αποτέλεσμα να μην χρησιμοποιείται από τους περισσότερους συγγραφείς σε αυτήν την ηλικιακή κατηγορία.

Η κλασσική εικόνα της ΟΒ εγκαθίσταται με συμπτώματα λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού όπως ρινική καταρροή που προοδευτικά σε λίγες ημέρες εξελίσσεται σε λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού (Εικόνα 4). Ο χρόνος που απαιτείται για να εξελιχθούν τα συμπτώματα ποικίλλει ενώ τα πολύ μικρά βρέφη μπορεί να παρουσιαστούν με άπνοιες. Τα συμπτώματα της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού περιλαμβάνουν βήχα, ταχύπνοια και αυξημένο έργο αναπνοής που προβάλλει με εισολκές μεσοπλευρίων μυών, χρήση των κοιλιακών μυών, αναπέταση ρινικών πτερυγίων ή και γογγυσμό. Τα ακροαστικά ευρήματα περιλαμβάνουν διάχυτους υγρούς ρόγχους και συρρίοντες.

Το χαρακτηριστικότερο κλινικό εύρημα της νόσου είναι η διακύμανση του κατά λεπτό αερισμού στην κλινική εξέταση καθώς η βλέννα και οι εκκρίσεις που συγκεντρώνονται στους μικρούς αεραγωγούς αποβάλλονται με το βήχα ή καθώς το βρέφος μεταπίπτει από τον ύπνο σε κατάσταση εγρήγορσης. Η χαρακτηριστική αυτή διακύμανση προκαλεί δυσχέρεια στην αξιολόγηση του ασθενούς και απαιτεί επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση της κλινικής εικόνας. Επιπλέον η ρινική συμφόρηση μπορεί να συμβάλλει στη δυσκολία της κλινικής αξιολόγησης του ασθενούς με αποτέλεσμα η αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων να βοηθά στην εκτίμηση του ασθενούς.

Ο πυρετός μπορεί να παρατηρείται στο ένα τρίτο των βρεφών με ΟΒ αλλά συνήθως παρουσιάζεται πρώιμα κατά την έναρξη της νόσου με

θερμοκρασία συνήθως μικρότερης των 39°C (42). Η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων είναι περίπου δύο εβδομάδες, με ένα 10% έως 20% των βρεφών να παρουσιάζουν συμπτώματα τουλάχιστον για τρεις εβδομάδες μετά την έναρξη της νόσου (42,43). Πολλαπλά κλινικά σκορ και πρωτόκολλα έχουν προταθεί για να αξιολογηθεί η σοβαρότητα και η βελτίωση της κλινικής πορείας των ασθενών (44,45). Αν και θεωρητικά μπορεί να συμβάλλουν στην αξιολόγηση των ασθενών ως αντικειμενικές μέθοδοι αξιολόγησης, δεν έχουν υψηλή προγνωστική αξία και συχνά οδηγούν σε εσφαλμένα συμπεράσματα.

Η διαφορική διάγνωση της ΟΒ περιλαμβάνει διάφορους λοιμώδεις και μη παράγοντες. Η απουσία συμπτωμάτων από το ανώτερο αναπνευστικό θα πρέπει να αυξήσει την υποψία για διαφορετικές αιτίες αναπνευστικής δυσχέρειας στα νέα βρέφη όπως οι συγγενείς καρδιοπάθειες, οι συγγενείς ανωμαλίες του τραχειοβρογχικού δέντρου (πχ αγγειακός δακτύλιος) ή η εισρόφηση ξένου σώματος.

Άλλες λοιμώξεις μπορούν να μιμηθούν ή να επιπλακούν με την ΟΒ. Ο κοκκύτης θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση βρεφών με σοβαρό ή παροξυσμικό βήχα ή με γνωστό ιστορικό έκθεσης. Επιπλέον βακτηριακές λοιμώξεις όπως η οξεία μέση ωτίτιδα ή η πνευμονία μπορεί να αποτελέσουν επιπλοκές της ΟΒ.

1.7. Διαγνωστικός Έλεγχος

Η ΟΒ είναι μια κλινική διάγνωση βασισμένη στο ιστορικό και τη φυσική εξέταση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των περισσότερων διεθνών επιστημονικών εταιρειών (Εικόνα 5). Όσα από τα βρέφη προβάλλουν με τυπική εικόνα της ΟΒ ο απεικονιστικός και εργαστηριακός έλεγχος δεν συστήνεται.

Η χρήση της παλμικής οξυμετρίας για την παρακολούθηση της νόσου και την έναρξη της οξυγονοθεραπείας έχει καταλάβει σημαντικό χώρο στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Τα δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι τα αυθαίρετα όρια που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση οξυγόνου συχνά οδηγούν σε μη απαραίτητες εισαγωγές στο νοσοκομείο και πολλές φορές σε παρατεταμένη νοσηλεία. Η διαλείπουσα υποξαιμία αποτελεί ένα συχνό εύρημα σε κατά τα άλλα βρέφη που βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση. Το εύρημα αυτό αυξάνει την ανησυχία για το εάν η παλμική οξυμετρία μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο εργαλείο παρακολούθησης της νόσου. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες από τον Καναδά και το Ηνωμένο Βασίλειο έδειξαν ότι πτώση του ορίου του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης από το 94% στο 90% ως κατώτατο ασφαλές όριο για τα βρέφη μείωσε τις εισαγωγές στο νοσοκομείο και τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών (46,47). Μελέτη από τις ΗΠΑ που σύγκρινε τη διαλείπουσα σε σχέση με τη συνεχή παλμική οξυμετρία σε μη υποξαιμικά βρέφη βρήκε ότι οι δύο ομάδες ελέγχου είχαν παρόμοια έκβαση (48). Οι κατευθυντήριες οδηγίες στις ΗΠΑ προτείνουν τη χορήγηση οξυγόνου όταν ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι

χαμηλότερος ή ίσος του 90% σε αντίθεση με το κατώτερο όριο που θέτει το Ηνωμένο Βασίλειο που είναι το 92% (42,49).

Η πλειοψηφία των παιδιών με ΟΒ έχουν ακτινογραφίες θώρακα με φυσιολογικά ευρήματα ή ακτινολογικά ευρήματα ανεπίπλεκτης νόσου (50-53) περιλαμβάνοντας περιβρογχικές διηθήσεις, υπεραερισμό των πνευμόνων και ατελεκτασίες. Σε αναδρομική μελέτη αξιολόγησης των ακτινογραφικών ευρημάτων που γίνονταν ως ρουτίνα στο τμήμα επειγόντων περιστατικών σε βρέφη με ΟΒ αποτυπώθηκε ότι μόνο οι 17 από τους 246 ασθενείς (7%) είχαν πνευμονική νόσο. Επίσης παρά το χαμηλό ποσοστό της ακτινολογικά επιβεβαιωμένης πνευμονίας, καταγράφηκε αυξημένο ποσοστό χορήγησης αντιβιοτικών λόγω των μη ειδικών ακτινολογικών ευρημάτων, που επηρεάζουν την κλινική απόφαση (53,54). Παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με τμηματικές πυκνώσεις συμβατές με πνευμονία είναι η υποξία (51-53, 55), ο γογγυσμός, οι εστιακοί υγροί ρόγχοι και ο πυρετός (42). Η ακτινογραφία θώρακος θα πρέπει να γίνεται μόνο σε βρέφη που παρουσιάζονται μόνο με άτυπη κλινική εικόνα. Σε αυτές τις καταστάσεις περιλαμβάνεται η αυξημένη πιθανότητα εναλλακτικής διάγνωσης, η σοβαρή κλινική εικόνα του βρέφους και όταν τα συμπτώματα αντί να υποχωρούν, επιδεινώνονται. Ο υπέρηχος θώρακα χρησιμοποιείται τελευταία όλο και περισσότερο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Δύο μικρές μελέτες έδειξαν ότι τα ευρήματα από τον υπέρηχο συμβαδίζουν με την κλινική εικόνα των ασθενών και

υπό προϋποθέσεις είναι πιο ειδικά από αυτά της ακτινογραφίας θώρακος (56,57).

Ο ιολογικός έλεγχος μέσω PCR από το ρινοφάρυγγα γενικά δεν συμβάλλει στην αντιμετώπιση, ούτε στην εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών (58,59) αν και πολλές χώρες συστήνουν να πραγματοποιείται στα βρέφη που νοσηλεύονται. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι όσο περισσότερο είναι το ιϊκό φορτίο του RSV, το οποίο μετράται μέσω ποσοτικής PCR, τόσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια νοσηλείας, το ποσοστό των ασθενών που θα λάβει οξυγόνο και η νοσηλεία σε ΜΕΘ (18,60-61). Οι ιοί που προκαλούν συχνότερα ΟΒ μεταδίδονται με κοινό τρόπο (μέσω αερολύματος από στενές επαφές ή μέσω άμεσης επαφής με μολυσμένα αντικείμενα) (62-64). Εξαιτίας αυτού ο έλεγχος της λοίμωξης μπορεί να είναι ανεξάρτητος από την ανίχνευση συγκεκριμένου ιογενούς παράγοντα σε σχέση με τα μέτρα ατομικής υγιεινής και την τοποθέτηση των βρεφών στις νοσοκομειακές κλίνες που απέχουν περισσότερο από ένα μέτρο μεταξύ τους (62). Επίσης η ευαισθησία της PCR είναι σχετικά περιορισμένη καθώς κάποιοι ιοί όπως οι ρινοιοί παρότι μπορεί να ανιχνεύονται στο ρινοφάρυγγα δεν σημαίνει ότι προκαλούν νόσο αλλά να ανευρίσκονται στα πλαίσια φορείας.

Ο αιματολογικός έλεγχος και ο έλεγχος ούρων δεν είναι απαραίτητος στο διαγνωστικό έλεγχο της ΟΒ, όπως και ο έλεγχος της οξεοβασικής ισορροπίας αν δεν υπάρχουν σημεία σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας. Τα ποσοστά μικροβιακής λοίμωξης, ειδικά της βακτηριαιμίας και μηνιγγίτιδας είναι εξαιρετικά

χαμηλά (65). Οι αυξημένες τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων σπάνια είναι ικανές να προβλέψουν σοβαρές βακτηριακές επιμολύνσεις σε παιδιά με λοίμωξη από RSV (66). Με εξαίρεση τα βρέφη με εμπύρετη λοίμωξη που είναι κάτω των 2 μηνών, η γενική αίματος δεν έχει σημαντική προγνωστική αξία. Κάτι παρόμοιο ισχύει και για τις καλλιέργειες αίματος καθώς η πιθανότητα βακτηριαιμίας σε βρέφη με RSV λοίμωξη είναι μικρότερη του 0,1% (67,68). Η ενυδάτωση των βρεφών είναι σημαντικός παράγοντας αξιολόγησης τους, πρέπει να γίνεται κλινικά ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος των ηλεκτρολυτών έχει μικρή προσφορά. Οι ουρολοιμώξεις σε βρέφη με OB εμφανίζονται συχνότερα σε σχέση με τη βακτηριαιμία και τη μηνιγγίτιδα, με το ποσοστό να κυμαίνεται μεταξύ 1% έως 7% (65, 68-69). Στα βρέφη που είναι μικρότερα των 2 μηνών με πυρετό ή έχουν παράγοντες κινδύνου για να αναπτύξουν ουρολοίμωξη είναι αναγκαίο να γίνεται έλεγχος ουρολοίμωξης με γενική και καλλιέργεια ούρων.

1.8. Θεραπεία

Οι τρέχουσες οδηγίες για την αντιμετώπιση της OB στοχεύουν σε παράγοντες που αντιμετωπίζουν τις παθοφυσιολογικές επιδράσεις της λοίμωξης στο κατώτερο αναπνευστικό. Ειδικοί αντι-ϊικοί παράγοντες όπως η ριμπαβαρίνη, που αποτελεί ειδική θεραπεία έναντι του RSV δεν συστήνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες εξαιτίας της δυσκολίας χορήγησης, του υψηλού κόστους

και των πιθανών κινδύνων ως προς την υγεία του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού. Πολλαπλοί νέοι παράγοντες για την πρόληψη και την θεραπεία της OB βρίσκονται σε διαδικασία έρευνας και θα μπορούσαν να γίνουν διαθέσιμοι στο άμεσο μέλλον (ανοσοσφαιρίνες, αναστολείς προσκόλλησης του RSV ιού, μικρά μόρια, μικρά μόρια mRNA) (70).

Πολλαπλές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αξιολογήσει τον ρόλο των βρογχοδιασταλτικών στη θεραπεία της OB (Εικόνα 5). Έως τώρα δεν έχει τεκμηριωθεί όφελος από την θεραπεία αυτή. Μία συστηματική ανασκόπηση του 2014 στη βάση δεδομένων Cochrane που περιελάμβανε 30 μελέτες αξιολόγησης των βρογχοδιασταλτικών, κυρίως τη σαλβουταμόλη, ενώ εξαιρούνταν η επινεφρίνη από την ανασκόπηση, καθώς και 21 μελέτες που αξιολόγησαν τα κλινικά σκορ μετά από χορήγηση των βρογχοδιασταλτικών, δεν βρήκαν θετική έκβαση για τα βρέφη που προσκομίσθηκαν στο νοσοκομείο (71). Σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς ο κορεσμός του οξυγόνου, ο αριθμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο και ο χρόνος ανάκαμψης των συμπτωμάτων δεν βελτιώθηκε με την χρήση βρογχοδιασταλτικών.

Η αποτελεσματικότητα της νεφελοποιημένης ρακεμικής επινεφρίνης αξιολογήθηκε σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Cochrane (72). Το συμπέρασμα ήταν πως δεν επηρεάζει θετικά την έκβαση των ασθενών, ούτε μειώνει τη διάρκεια νοσηλείας των βρεφών. Μία πολυκεντρική μελέτη από την Σκανδιναβία κατέληξε ότι ασθενείς που ελάμβαναν συστηματικά

ρακεμική επινεφρίνη σε σχέση με όσους έλαβαν κατ' επίκληση είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας (77). Οι κατευθυντήριες οδηγίες από τις ΗΠΑ, το Ηνωμένο Βασίλειο και τον Καναδά δεν συστήνουν στη θεραπεία της ΟΒ τη χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών (42, 49,74).

Αρχικά υπήρχε η αντίληψη ότι η νεφελοποίηση με υπέρτονο διάλυμα θα μείωνε το οίδημα των αεραγωγών, την συσσώρευση βλέννας και θα βελτίωνε τη βλεννοκροσσωτή κάθαρση (75). Οι παραπάνω υποθέσεις στηρίζονταν στην αποτελεσματικότητα του διαλύματος στους ασθενείς με κυστική ίνωση (76), όμως οι παθοφυσιολογικές διαταραχές στην ΟΒ είναι διαφορετικές. Αν και αρχικά δημοσιεύτηκαν μελέτες που έδειχναν μερικό όφελος από την χορήγηση του στη διάρκεια νοσηλείας και την εκδήλωση σοβαρής νόσου (77-79), τα μετέπειτα δεδομένα δεν επιβεβαίωσαν το επιθυμητό αποτέλεσμα (80-83). Οι μελέτες που έδειξαν το σημαντικότερο αποτέλεσμα αφορούσαν ασθενείς που παρέμειναν νοσηλευόμενοι για περισσότερο από 3 24ωρα. Ίσως σε αυτές τις περιπτώσεις η χρήση του υπέρτονου διαλύματος να προσφέρει όφελος. Αυτό ίσως να αντανakλάται στις διαφορές που καταγράφονται στις κατευθυντήριες οδηγίες μεταξύ των χωρών, καθώς ορισμένες δεν συστήνουν τη χρήση του, άλλες το συστήνουν σε όλους τους ασθενείς και κάποιες μόνο για τους ασθενείς που εκδηλώνουν μέτρια έως σοβαρή νόσο.

Πολλαπλές μελέτες έχουν αξιολογήσει το ρόλο των κορτικοστεροειδών στη διαχείριση βρεφών με ΟΒ. Δεδομένα από δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες

έδειξαν ότι με τη χρήση τους δεν μειώνεται ο αριθμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω της νόσου (84-85), ένα συμπέρασμα που επιβεβαιώνει και συστηματική ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Cochrane (86). Στη βάση αυτή, το σύνολο από τις κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνουν τη συστηματική χορήγηση τους σε ασθενείς με ΟΒ.

Οι μη επεμβατικές μέθοδοι υποστήριξης του αερισμού και της οξυγόνωσης σε ασθενείς με ΟΒ περιλαμβάνουν το υγροποιημένο υψηλής ροής οξυγόνο μέσω ρινικής κάνουλας και τον αερισμό συνεχόμενης θετικής πίεσης (87). Ο αερισμός μέσω ρινικής κάνουλας επιτρέπει την καλύτερη ανοχή του ασθενούς. Χρησιμοποιείται ευρέως σε πρόωρα βρέφη. Με την χρήση του παρατηρούνται βελτιωμένοι αναπνευστικοί παράμετροι και μείωση του αριθμού διασωληνώσεων στους ασθενείς (87). Οι ανησυχίες περιλαμβάνουν τον κίνδυνο ταχείας κλινικής επιβάρυνσης αν ο ασθενής δεν παρακολουθείται στενά καθώς και το κόστος που συνδέεται με την υπερβολική χρήση του. Ο αερισμός συνεχόμενης θετικής πίεσης κυρίως έχει μελετηθεί σε μικρές μελέτες σε ΜΕΘ παιδών οι οποίες δείχνουν βελτίωση των αναπνευστικών παραμέτρων (87). Οι κατευθυντήριες οδηγίες από το Ηνωμένο Βασίλειο συστήνουν την εφαρμογή του σε βρέφη με αναπνευστική επιδείνωση λόγω ΟΒ.

αυξημένη χορήγηση αντιβιοτικών σε βρέφη με ΟΒ πιθανώς συμβαίνει λόγω ανησυχίας που προκαλεί στους κλινικούς γιατρούς η παρουσία πυρετού, η μικρή ηλικία των προσβεβλημένων ασθενών, η δυσκολία στην διαφορική

διάγνωση μεταξύ της ατελεκτασίας και πύκνωσης στην ακτινογραφία θώρακα και ο κίνδυνος για την παρουσία μη ανιχνεύσιμης, δευτεροπαθούς βακτηριακής επιμόλυνσης στους ασθενείς. Όμως ο κίνδυνος για ταυτόχρονη μικροβιαμία ή μηνιγγίτιδα είναι μικρότερος από 1% (88). Η λεπτομερής ανασκόπηση μελετών που ανέλυσαν την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών έδειξε ότι η χρήση τους δεν βελτιώνει τη διάρκεια των συμπτωμάτων, τη διάρκεια της νοσηλείας, την ανάγκη για οξυγόνο και τον αριθμό των εισαγωγών (42). Η οξεία μέση ωτίτιδα έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό έως και στο 60% ασθενών με OB (89,90). Οι μακρολίδες έχουν αντιφλεγμονώδη δράση που δυνητικά μπορούν να παίξουν ρόλο στην αντιμετώπιση της OB, αν και τα δεδομένα δεν επιβεβαιώνουν το όφελος (91,92). Πολυκεντρική μελέτη από τις ΗΠΑ έδειξε ότι ασθενείς ενός έως έξι ετών με ιστορικό υποτροπιάζοντων λοιμώξεων του αναπνευστικού, στους οποίους χορηγήθηκε πρώιμα αζιθρομυκίνη κατά τη διάρκεια λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού μείωσε την πιθανότητα να εξελιχθεί σε σοβαρή λοίμωξη (93). Με βάση τα τρέχοντα δεδομένα, η συστηματική χορήγηση μακρολιδών δεν συστήνεται στη αντιμετώπιση της OB καθώς παραπάνω μελέτες χρειάζονται για να αποδειχτεί ο ωφέλιμος ρόλος τους.

Η ενυδάτωση, η αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων και η αναπνευστική φυσικοθεραπεία έχουν προταθεί ως υποστηρικτικά μέτρα. Πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε 759 βρέφη που προσκομίστηκαν στο νοσοκομείο με OB έδειξε ότι δεν υπάρχει όφελος από τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών σε σύγκριση με τη

χορήγηση υγρών μέσω ρινογαστρικού καθετήρα. Επίσης έδειξε ότι η τοποθέτηση του είναι ευκολότερη από την τοποθέτηση ενδοφλέβιας γραμμής (94). Σε περίπτωση χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών, τα ισοτονικά υγρά προτιμώνται για να αποφευχθεί ο κίνδυνος της υπονατριαιμίας (42). Τα βρέφη αναπνέουν υποχρεωτικά μέσω της μύτης, έχει προταθεί ότι η αναρρόφηση των ρινικών εκκρίσεων θα μπορούσε να βοηθήσει. Από την άλλη πλευρά, μπορεί να είναι ερεθιστική στο ρινικό επιθήλιο και να προκαλεί οίδημα. Έως σήμερα δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα για το ρόλο της κάτι που αποτυπώνεται στις διαφορές των κατευθυντήριων οδηγιών. Στις χώρες που εφαρμόζεται προτιμάται η ήπια αναρρόφηση σε σχέση με την βαδιά (42,49). Τέλος το όφελος από την αναπνευστική φυσικοθεραπεία είναι αντικρουόμενο (95,96). Πρόσφατη ανασκόπηση στη βάση δεδομένων Cochrane δώδεκα μελετών δεν αποκάλυψε όφελος για τους νοσηλευόμενους ασθενείς (97).

1.9. Βρογχιολίτιδα και Άσθμα

Η εκδήλωση σοβαρής νόσου πρώιμα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος, ειδικά μετά από λοίμωξη από RSV ή ρινοϊό καθώς και με αυξημένο κίνδυνο επιμονής του άσθματος έως και την ενήλικη ζωή (98-100). Έως και σήμερα αναπάντητο παραμένει αν η ΟΒ προκαλεί έκπτωση στην φυσιολογική πνευμονική λειτουργία που οδηγεί το παιδί αργότερα να εκδηλώνει

επεισόδια συριγμού ή αν αποτελεί ένδειξη γενετικά καθοριζόμενης ελαττωματικής ανοσολογικής απάντησης των ασθενών που έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση τόσο ΟΒ όσο και άσθματος (101). Δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας που έγιναν σε νεογνά πριν εξέλθουν από τις ΜΕΝΝ και επαναλήφθηκαν μετά την ολοκλήρωση της ετήσιας επιδημικής έξαρσης της RSV λοίμωξης έδειξαν εμμένουσα αναπνευστική παθολογία σε ορισμένα βρέφη, ανεξάρτητα αν νόσησαν από ΟΒ. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι η εκδήλωση ΟΒ είναι αποτέλεσμα προϋπάρχουσας παθολογίας και ΟΧΙ αιτία μετέπειτα εκδήλωσης άσθματος (102). Για παράδειγμα ορισμένα βρέφη διαθέτουν στενότερους αεραγωγούς από άλλα, με αποτέλεσμα όταν τα βρογχιόλια αποφράσσονται περισσότερο σε περίοδο λοίμωξης να εκδηλώνουν βαρύτερη κλινική εικόνα.

Επιπλέον η γενετική προδιάθεση για εκδήλωση σοβαρής ΟΒ νωρίς στη ζωή και η επακόλουθη εμφάνιση άσθματος υποστηρίζεται από τη σύνδεση μεταξύ πολλαπλών γονιδιακών πολυμορφισμών που αφορούν τη φυσική ανοσία και γονιδίων που διαμεσολαβούν την αλλεργική απάντηση, τις πρωτεΐνες του επιφανειοδραστικού παράγοντα και τις κυτταροκίνες του καταρράκτη της φλεγμονής (103-105). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η λοίμωξη από ρινοϊό στη βρεφική ηλικία και ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης άσθματος στην παιδική ηλικία καθώς συνδέεται με γενετικό πολυμορφισμό στη θέση 17q21 (100). Το γεγονός ότι το παραπάνω εύρημα δεν παρατηρήθηκε σε βρέφη με σοβαρή

RSV OB καταδεικνύει ότι υπάρχει μια σύνθετη σχέση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη άσθματος.

Παρότι έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών η μείωση των επεισοδίων συριγμού λόγω ανοσοπροφύλαξης έναντι της RSV λοίμωξης σε βρέφη, παραμένει ακόμα ερωτηματικό η αποτελεσματικότητα της έναντι στην ανάπτυξη άσθματος. Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη από την Ολλανδία που περιλάμβανε πρόωρα βρέφη 33 έως 35 εβδομάδων ηλικίας κύησης έδειξε πιθανό όφελος της προφύλαξης με palivizumab από την εμφάνιση επεισοδίων συριγμού το πρώτο έτος ζωής (106). Μια προοπτική μελέτη από τις ΗΠΑ στην οποία συμμετείχαν 2696 υγιή βρέφη έδειξε ότι όσα έλαβαν motavizumab (2ης γενιάς μονοκλωνικό αντίσωμα με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του palivizumab στην προστασία έναντι RSV λοίμωξης) παρουσίασαν σε μικρότερο ποσοστό OB από RSV σε σχέση με όσα δεν έλαβαν. Όμως καθόλου μείωση δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες στον αριθμό των επεισοδίων συριγμού τα πρώτα τρία έτη ζωής (107). Η μελέτη αυτή συμβαδίζει με το συμπέρασμα ότι η ανοσοπροφύλαξη έναντι της RSV λοίμωξης δεν φαίνεται να επιδρά στον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος.

1.10. Διάφορες Μεταξύ RSV Και μη RSV

Βρογχιολίτιδας

Όπως έχει γίνει γνωστό ο RSV ιός είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση OB σε βρέφη φτάνοντας έως και ποσοστά 60% (108-112). Τα δεδομένα για τον υπεύθυνο ιό στην κατηγορία των μη RSV OB είναι περιορισμένα, αν και τα περισσότερα συγκλίνουν ότι ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα αιτιολογικό παράγοντα (110). Είναι πιθανό σε αρκετές περιπτώσεις που δεν ανιχνεύεται RSV ιός το αποτέλεσμα να είναι ψευδώς αρνητικό λόγω μικρού ιϊκού φορτίου ή μη κατάλληλης λήψης δείγματος.

Όπως ήδη έχει αναφερθεί υπάρχει εποχική κατανομή της RSV λοίμωξης με τα περισσότερα περιστατικά να καταγράφονται μεταξύ Νοεμβρίου – Μαρτίου στις εύκρατες περιοχές. Αντίθετα, οι μη RSV OB συμβαίνουν κατά τη διάρκεια όλου του χρόνου με την αιχμή να παρουσιάζεται μεταξύ Ιανουαρίου – Μαρτίου.

Σε πρόσφατες μελέτες που σχεδιάστηκαν με στόχο να συγκρίνουν τη νοσηρότητα μεταξύ βρεφών με RSV OB έναντι αυτών με μη RSV OB φάνηκε ότι τα βρέφη με RSV λοίμωξη είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, ανέπτυξαν σοβαρότερη νοσηρότητα, είχαν αυξημένα ποσοστά εισαγωγής σε ΜΕΘ παιδών και αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο (110,111). Επιπλέον τα βρέφη είχαν συχνότερα

ακτινολογικά ευρήματα πύκνωσης και ατελεκτασίας και συνυπήρχε συχνότερα οξεία πυώδης μέση ωτίτιδα.

Μεγάλη συζήτηση διεξάγεται στην παιδιατρική κοινότητα όσον αφορά την ανάγκη πραγματοποίησης ιολογικού ελέγχου για την ανίχνευση του αιτιολογικού παράγοντα που προκαλεί την OB (112,113), όμως τα περισσότερα κέντρα προχωρούν στο διαγνωστικό έλεγχο. Η ανίχνευση του υπεύθυνου ιού δεν βοηθά μόνο στο διαχωρισμό των ασθενών για τον περιορισμό της μετάδοσης αλλά συχνά αποτρέπει από πλήθος εξετάσεων ειδικά όταν ο υπεύθυνος λοιμώδης παράγοντας δεν είναι ταυτοποιημένος. Επίσης η ανίχνευση της RSV λοίμωξης προετοιμάζει τους κλινικούς γιατρούς καθώς είναι μια καλά μελετημένη λοίμωξη, που διαδράμει βαρύτερα σε σχέση με τη μη RSV OB και δίνει τη δυνατότητα πρώιμης παρέμβασης με στόχο την καλύτερη κλινική έκβαση των ασθενών.

1.11. Εμβόλια έναντι της RSV Λοίμωξης

Αν και η RSV λοίμωξη προκαλεί παγκόσμιες ετήσιες επιδημικές εξάρσεις ακόμα δεν υπάρχει ένα ασφαλές και αποτελεσματικό εμβόλιο. Πολλαπλές στρατηγικές δοκιμάζονται προκειμένου να επιτευχθεί η ανοσολογική προστασία των βρεφών (114). Τα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια για ενδορινική χορήγηση στοχεύουν στην πρόκληση τοπικής και συστηματικής ανοσολογικής απάντησης. Οι προσπάθειες όμως αντιμετωπίζουν προβλήματα λόγω της δυσκολίας να

επιτευχθεί επαρκής αδρανοποίηση του στελέχους που περιέχει το εμβόλιο, ώστε να μην προκαλούν νόσο στα βρέφη που το λαμβάνουν και την ίδια στιγμή να διατηρεί την ανοσογονικότητα που θα είναι κατάλληλη. Εμβόλια που περιέχουν υπομονάδες του ιού θα μπορούσαν να ήταν κατάλληλα σε οροθετικούς ασθενείς, όμως ο προβληματισμός για το αν προκαλούν νόσο σε οροαρνητικούς ασθενείς εξακολουθεί να παραμένει ισχυρός. Μία Τρίτη προσέγγιση περιλαμβάνει ανοσοποίηση της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης με τη χορήγηση εμβολίου κατά τη διάρκεια της. Τα αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές από τη χορήγηση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης προσκόλλησης του RSV δείχνουν επαρκή ανοσογονικότητα και ασφάλεια (115). Το ερώτημα που απασχολεί είναι εάν επαρκής ποσότητα αντισωμάτων μπορούν να περάσουν μέσω του πλακούντα και να προσφέρουν ανοσία στα βρέφη κατά τη διάρκεια τουλάχιστον των έξι πρώτων μηνών ζωής. Μία τέτοια προσέγγιση θα παράκαμπτε την ανάγκη εμβολιασμού των μικρών βρεφών που η ανοσολογική τους επάρκεια τους πρώτους μήνες ζωής είναι περιορισμένη.

Μέχρι να κατασκευαστούν αποτελεσματικά και ασφαλή εμβόλια, η μείωση της έκθεσης στον ιό και της διασποράς αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για τα βρέφη. Η εφαρμογή νέων μορφών τεχνολογίας για την κατασκευή εμβολίων αλλά και θεραπείας όπως οι αναστολείς προσκόλλησης και τα νουκλεοτιδικά ανάλογα μπορεί να βελτιώσουν την πρόληψη από τη λοίμωξη αλλά τη θεραπεία εφόσον υπάρξει νόσος (114,115).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Μεθοδολογία της Μελέτης

2.1 Περιγραφή της Μελέτης

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

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς από μηδέν έως ενός έτους που διαγνώσθηκαν με OB με βάση τα κλινικά ευρήματα, τον απεικονιστικό και τον εργαστηριακό έλεγχο. Εξαιρέθηκαν όσοι ασθενείς προσήλθαν σε ηλικία μεγαλύτερη του ενός έτους, όσοι παρουσίαζαν πολλαπλό επεισόδιο OB, όσων οι ιατρικοί φάκελοι παρουσίαζαν ελλείψεις, όσοι παρουσίασαν OB κατά την παραμονή τους στο νοσοκομείο αλλά η αρχική αιτία εισαγωγής ήταν διαφορετική.

Αρχικά ο πληθυσμός που πληρούσε τα παραπάνω κριτήρια ήταν 519 ασθενείς. Από αυτόν εξαιρέθηκαν συνολικά 28 ασθενείς. Οι 13 λόγω της ηλικίας τους, οι 7 λόγω ανεπαρκών στοιχείων από τους ιατρικούς φακέλους, οι 7 λόγω πολλαπλού επεισοδίου και 1 λόγω σημαντικής λοιπής νοσηρότητας που παρουσίαζε. Από τους 491 ασθενείς που τελικά συμπεριλήφθηκαν, οι 295 ταξινομήθηκαν στην ομάδα με OB λόγω RSV και οι 196 στην ομάδα με OB που οφείλεται σε άλλους ιούς (Σχήμα 1).

Εγινε πλήρης καταγραφή όλων των δημογραφικών χαρακτηριστικών για τους ασθενείς. Επίσης καταγράφηκαν τυχόν χρόνια προβλήματα υγείας των ασθενών, πιθανές βακτηριακές επιμολύνσεις στο έδαφος της OB (Οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ), ουρολοίμωξη, μικροβιαμία, πνευμονία, πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη, μηνιγγίτιδα, γρίπη), οι επιπλοκές της νόσου (άπνοιες, μεταφορά σε ΜΕΘ, ανάγκη υποστήριξης του αναπνευστικού συστήματος), τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, καλλιέργεια αίματος), τα ευρήματα του καρδιολογικού ελέγχου σε όσους ασθενείς παρουσιάστηκε ανάγκη για έλεγχο, τα ευρήματα της ακτινογραφίας θώρακος, τα αποτελέσματα της οσφυονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ), το είδος και τη διάρκεια της θεραπείας που εφαρμόστηκε (οξυγόνο, εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά, συστηματικά κορτικοστεροειδή, αμινοφυλλίνη), το ύψος και η διάρκεια του πυρετού, η διάρκεια νοσηλείας, ο ρυθμός αναπνοών ανά λεπτό και ο κορεσμός του οξυγόνου κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο

και η ανάγκη για παρεντερική χορήγηση ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών στους ασθενείς.

2.2 Σκοπός της Μελέτης

Ο παρούσα μελέτη είναι μια αναδρομική, περιγραφική, συγχρονική μελέτη. Βασικός της στόχος είναι η σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών, της θεραπευτικής παρέμβασης και της έκβασης που παρουσιάζουν οι ασθενείς με OB ανάλογα εάν ο αιτιολογικός παράγοντας είναι ο RSV ή διαφορετικός ιός και η σύγκριση των αποτελεσμάτων με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Δευτερογενείς σκοποί της μελέτης είναι η καταγραφή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της OB στον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό, η ανεύρεση πιθανών παραγόντων κινδύνου για της εκδήλωση σοβαρής νόσου, η συμμόρφωση με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες καθώς και πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις που οδηγούν σε καλύτερη έκβαση των ασθενών.

2.3 Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε αρχείο Microsoft Excel ώστε σε κάθε στήλη να αντιστοιχεί μία μετρούμενη παράμετρος και κάθε γραμμή στα δεδομένα ενός περιστατικού. Με αυτό το τύπο καταγραφής διευκολύνεται η εξαγωγή

συγκεντρωτικών στοιχείων για τη μελέτη των δεδομένων. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πακέτο λογισμικού SAS 9.4 for Windows (SAS Institute Inc. NC, USA) (DiMaggio, 2013; SAS Institute, 2014) καθώς και με τη βοήθεια του προγράμματος Excel 2007 for Windows (Microsoft corporation).

Για την περιγραφική στατιστική σε όσες μεταβλητές εκφράζονται με αριθμητική τιμή (π.χ. ηλικία) παρουσιάζονται πλήρη στοιχεία για τα μέτρα (μέση τιμή και διάμεσος) και διασποράς (τυπική απόκλιση, μέγιστο, ελάχιστο 1ο & 3ο τεταρτημόριο κλπ.) ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται η συχνότητα του κάθε τύπου παρατήρησης (π.χ. άρρεν για το φύλο) καθώς και το αντίστοιχο ποσοστό που αντιστοιχεί στο συνολικό πληθυσμό.

Για την εξαγωγή συμπερασμάτων με τη σύγκριση των μεταβλητών ανάμεσα σε διαφορετικές ομάδες όσον αφορά τα στοιχεία που εκφράζονται με αριθμητική τιμή (π.χ. ηλικία) η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο Mann-Whitney U test ή Kruskal-Wallis (για δύο ή περισσότερες κατηγορίες αντίστοιχα) και σε περίπτωση που ισχύει η κανονικότητα (με βάση τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov) με τις δοκιμασίες t-test ή ANOVA (για 2 ή επιπλέον κατηγορίες αντίστοιχα). Για τα δεδομένα που εκφράζονται με κατηγορικό τρόπο (π.χ. φύλο) πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 ή Fisher exact ανάλογα με την αναμενόμενη συχνότητα των παρατηρήσεων. Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε μικρότερο στο $p < 0.05$ (116,117).

2.4 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε στις βάσεις δεδομένων στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, SCOPUS, EMBASE, SCIENCE DIRECT, LILACS και Cochrane για την χρονική περίοδο 2010 έως και σήμερα από τον υπεύθυνο της διπλωματικής εργασίας. Οι βασικές λέξεις «κλειδιά» που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: «bronchiolitis», «acute bronchiolitis», «RSV bronchiolitis», «no-RSV bronchiolitis», «epidemiology of bronchiolitis». Αποκλείστηκαν μελέτες που δεν έχουν ακόμα δημοσιευτεί, γράμματα προς τον εκδότη, ανακοινώσεις περιστατικών, ανακοινώσεις σε συνέδρια και συμπεριελήφθησαν μελέτες παρατήρησης, ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και συστηματικές μεταανалύσεις. Επίσης αποκλείστηκαν μελέτες που δεν ήταν δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα καθώς και όσες μετά την ανάγνωση της περίληψης δεν ταίριαζαν με τα ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας.

Από την αναζήτηση προέκυψαν 170 αναφορές όπου στις κυριότερες από αυτές γίνεται αναφορά σε όλη την έκταση του κειμένου. Ταυτόχρονα έγινε αναζήτηση των πιο πρόσφατων διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την ΟΒ αλλά και της Ελληνικής Παιδοπνευμονολογικής εταιρείας και μελετήθηκε ο βαθμός συμμόρφωση της κλινικής με αυτές. Τέλος έγινε αναζήτηση και στην

ιστοσελίδα του ΕΟΔΥ για την πιθανότητα συστηματικής επιτήρησης της λοίμωξης στη χώρα μας χωρίς να θρεθεί κάποιο σχετικό αποτέλεσμα.

2.5 Έγκριση από Φορείς

Η παρούσα μελέτη κατατέθηκε προς έγκριση και έλαβε συγκατάθεση για να διενεργηθεί από το επιστημονικό συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Παιδών Αθηνών «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού» (**Αριθμός Πρωτοκόλλου: 11020, 12-06-2020**) και του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν» (**Αριθμός Πρωτοκόλλου: ΓΠΑΙΔ, ΕΒΔ 544/01-10-2020**).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Γενικά Χαρακτηριστικά του Πληθυσμού της Μελέτης

Όπως προαναφέρθηκε ο τελικός αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 491 ασθενείς. Από αυτούς οι 295 ανήκουν στην ομάδα των ασθενών που νόσησαν με OB λόγω RSV (ομάδα 1) και οι 196 στην ομάδα των ασθενών που νόσησαν με OB από άλλους ιούς εκτός του RSV (ομάδα 2).

Για την ομάδα 1 η μέση ηλικία είναι οι 3,2 μήνες (εύρος 0,5-11 μήνες) ενώ για την ομάδα 2 οι 4,29 μήνες (εύρος 0,5-12 μήνες) διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$) (Σχήμα 2). Αντίστοιχα το μέσο βάρος εισαγωγής για την ομάδα 1 είναι 5,53kg (εύρος 1,8-10,7kg) και για την ομάδα 2 ήταν 6,13kg (εύρος 1,4-12,5kg), διαφορά επίσης στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$) (Σχήμα 3).

Σε σχέση με το φύλο των ασθενών διαπιστώθηκε η επικράτηση των αρρένων σε σχέση με τα θήλεα και στις δύο ομάδες χωρίς να διαφέρει ο πληθυσμός ως προς το φύλο ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p = 0.3938$). Συγκεκριμένα για την ομάδα 1 οι άρρενες ήταν 183/295 (62,03%) και τα θήλεα 112/295 (37,97%) και στην ομάδα 2 οι άρρενες ήταν 129/196 (65,82%) και τα θήλεα 67/196 (34,18%). Συνολικά στον πληθυσμό της μελέτης οι άρρενες είναι 312/491 (63,54%) και τα θήλεα 179/491 (36,46%) (Πίνακας 1).

Στον Πίνακα 2 φαίνεται η κατανομή του πληθυσμού της μελέτης συνολικά ανάλογα την ηλικία των ασθενών, το βάρος γέννησης, την ηλικία κύησης και το βάρος εισαγωγής.

3.2 Εποχική Κατανομή της Νόσου

Στη μελέτη διαπιστώνεται η διαφορά της εποχικής κατανομής της ΟΒ ανάλογα αν ο υπεύθυνος λοιμώδης παράγοντας είναι ο RSV ή OXI. Συγκεκριμένα για την ομάδα 1 παρατηρήθηκε ότι η πλειοψηφία των περιστατικών καταγράφηκε το χρονικό διάστημα των μηνών Δεκέμβριος έως Απρίλιος με 279/295 (94,5%) σε αντίθεση με την ομάδα 2 που στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα του έτους καταγράφηκαν 94/196 (48%). Συμπερασματικά στην ομάδα 2 υπερέχει η ολοετής καταγραφή περιστατικά σε σχέση με την ομάδα 1 (Σχήμα 4).

3.3 Μικροβιακές Λοιμώξεις

Στις δυο ομάδες μελετήθηκε η ταυτόχρονη παρουσία πιθανής σοβαρής μικροβιακής λοίμωξης ή τεκμηριωμένης μικροβιακής λοίμωξης που έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας.

Στο σύνολο των ασθενών και των δύο ομάδων 72/491 (14,66%) παρουσίασαν ΟΜΩ, 12/491 (2,44%) ουρολοίμωξη, 5/491 (1,02%) μικροβιαίμία, 58/491 (11,84%) ακτινογραφικά ευρήματα συμβατά με τη διάγνωση της πνευμονίας, 38/491 (7,76%) πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη, 3/491 (0,61%) μηνιγγίτιδα που τεκμηριώθηκε μέσω ΟΝΠ και τέλος σε 7/491 (1,43%) απομονώθηκε ταυτόχρονα ο ιός της Γρίπης Α ή Β (Πίνακας 3).

Στη συγκριτική ανάλυση μεταξύ των δύο ομάδων στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε μόνο ως προς την πιθανότητα σοβαρής μικροβιακής λοίμωξης ($p=0,0151$) αφού για τις υπόλοιπες κατηγορίες μικροβιακών λοιμώξεων τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Συγκεκριμένα η ομάδα 1 παρουσίασε σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο να λάβει αντιβιοτική αγωγή λόγω πιθανής σοβαρής μικροβιακής λοίμωξης σε σχέση με την ομάδα 2 (Odds ratio=2,7 με 95%CI: 1,2-6). Αναλυτικότερα το 78,95% από το σύνολο των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή λόγω πιθανής σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης άνηκε στην ομάδα 1 σε σχέση με το μόλις 21,05% που άνηκε στην ομάδα 2 (Πίνακας 4).

3.4 Εργαστηριακός Έλεγχος

Εγινε ανάλυση των εργαστηριακών εξετάσεων που διενεργήθηκαν στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με ΟΒ και συγκριτική ανάλυση μεταξύ των δύο ομάδων.

Συγκεκριμένα καλλιέργεια αίματος έγινε σε 250/491 (51,02%), γενική αίματος σε 475/491 (96,94%), βιοχημικός έλεγχος με μέτρηση ηλεκτρολυτών και δεικτών φλεγμονής σε 475/491 (96,94%), ΟΝΠ σε 35/491 (7,14%).

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μόνο στην περίπτωση της καλλιέργειας αίματος που πραγματοποιήθηκε σε περισσότερους ασθενείς της ομάδας 1 ($p=0,0338$) (Πίνακας 5).

Στον Πίνακα 6 αποτυπώνεται συγκεντρωτικά ο εργαστηριακός έλεγχος στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης.

Ανάμεσα στις 2 ομάδες στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώθηκε όσον αφορά τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων όπου στην ομάδα 1 η μέση τιμή τους είναι 11302/mm³ (εύρος 6,500mm³-28800/mm³) σε σχέση με την ομάδα 2 όπου η μέση τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 14033/mm³ (εύρος 11000/mm³-29600/mm³). Για τις υπόλοιπες μεταβλητές που αναλύθηκαν όπως η αριθμός των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων, της CRP και του νατρίου δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικές διαφορές (Πίνακας 7).

3.5 Ακτινογραφία Θώρακος

Εγινε ανάλυση του αριθμού των ασθενών στους οποίους διενεργήθηκε ακτινογραφικός έλεγχος ενώ τα ακτινογραφικά ευρήματα ταξινομήθηκαν σε ατελεκτασία, πύκνωση, υπεραερισμός πνευμόνων, διάμεσα στοιχεία, πλευριτική συλλογή, πνευμοθώρακας και άλλα.

Σε σύνολο 491 ασθενών ακτινογραφία θώρακος έγινε σε 333 (67,96%). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Στον Πίνακα 8 φαίνονται τα ακτινολογικά ευρήματα ανά κατηγορία στο σύνολο του πληθυσμού. Το συχνότερο εύρημα ήταν τα διάμεσα στοιχεία των πνευμόνων (38,11%).

3.6 ΟΝΠ

Στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε ανάμεσα στον αριθμό των ΟΝΠ που διενεργήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,0002$). Στην ομάδα 1 έγινε σε 10,54% σε σχέση με την ομάδα 2 που έγινε σε 2,04% (OR: 5.7, 95% CI: 2.0-16.3) (Πίνακας 9).

3.7 Συγγενείς Καρδιοπάθειες

Στους ασθενείς που μελετήθηκαν είτε λόγω της κλινικής τους εικόνας είτε λόγω του ατομικού αναμνηστικού τους έγινε πλήρης καρδιολογικός έλεγχος με ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχογράφημα καρδιάς.

Στην ομάδα 1 παρατηρήθηκε συγγενής καρδιοπάθεια σε 26/295 (8,8%) και στην ομάδα 2 σε 23/196 (11,75). Στις δύο ομάδες η συχνότερη συγγενής καρδιοπάθεια ήταν το ανοικτό ωοειδές τρήμα. Στον Πίνακα 10 γίνεται περιγραφή των ευρημάτων.

Επίσης η ύπαρξη συγγενούς καρδιοπάθειας έχει αρνητικό προγνωστικό ρόλο στην ανάγκη ασθενείς να νοσηλευτούν σε ΜΕΘ ($p=0,0005$) και στην παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών ίση ή μεγαλύτερη από 7 ημέρες ($p<0,0001$) ενώ δεν φαίνεται να παίζει ρόλο στην χρήση οξυγόνου από τους ασθενείς ($p=0,3732$).

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε σχέση με την ύπαρξη συγγενούς καρδιοπάθειας (Πίνακας 11).

3.8 Θεραπεία

Αναλύθηκε το είδος και η διάρκεια θεραπείας που έλαβαν οι δύο ομάδες καθώς και η τυχόν αποτελεσματικότητα τους στην έκβαση των ασθενών.

Στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης εισπνεόμενο β-αγωνιστή έλαβαν 292/491 (59,71%), εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο 56/490 (11,43%), εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές 102/490 (20,8%), συστηματικά κορτικοστεροειδές 82/490 (16,73%), εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα 59/489 (12,07%), εισπνεόμενη ρακεμική επινεφρίνη 191/490 (38,98%) και αμινοφυλλίνη 10/489 (2,04%).

Η συγκριτική ανάλυση ανάμεσα στις δύο ομάδες έδειξε ότι στατιστικά σημαντική διαφορά υπάρχει στη χορήγηση ρακεμικής επινεφρίνης ($p=0,0232$) και υπέρτονου διαλύματος ($p=0,0028$) με υπεροχή στην ομάδα 1 ενώ αντίθετα η χορήγηση βρωμιούχου ιπρατρόπιου ($p=0,0034$) και εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς ($p=0,0064$) υπερέχει στην ομάδα 2. Για την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες (Πίνακας 12).

Σε ότι αφορά τη διάρκεια χορήγησης της φαρμακευτικής θεραπείας στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώθηκε στη χρήση του βρωμιούχου ιπρατρόπιου. Παρότι χρησιμοποιήθηκε σε λιγότερους ασθενείς της ομάδας 1 σε σχέση με την ομάδα 2 διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση του διήρκησε περισσότερες ημέρες με αποτέλεσμα η μέση διάρκεια στην ομάδα 1 να είναι 4,13 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα-10 ημέρες) ενώ στην ομάδα 2 να είναι 2,61 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα-13 ημέρες) ($p=0,027$) (Πίνακας 13).

Τέλος έγινε σύγκριση ανάμεσα στη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής και στη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών συνολικά. Με εξαίρεση τη χορήγηση εισπνεόμενου β-αγωνιστή, η χορήγηση αμινοφυλλίνης ($p < 0,0001$), εισπνεόμενης ρακεμικής επινεφρίνης ($p < 0,0001$), εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς ($p = 0,0015$), εισπνεόμενου υπέρτονου διαλύματος ($p < 0,0001$), εισπνεόμενου βρωμιούχου ιπρατρόπιου ($p = 0,0144$) και συστηματικών κορτικοστεροειδών ($p < 0,0001$) συνδέονται με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια νοσηλείας για τους ασθενείς (Πίνακας 14, Σχήμα 5).

3.9 Εισαγωγή στη ΜΕΘ

Εγινε σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων σχετικά με τον αριθμό των ασθενών που απαιτήθηκε η μεταφορά τους σε ΜΕΘ αλλά και τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Ο αριθμός των ασθενών της ομάδας 1 που μεταφέρθηκαν στη ΜΕΘ ήταν 16/294 (5,44%) ενώ για την ομάδα 2 ήταν 6/196 (3,06%) διαφορά μη στατιστικά σημαντική ($p = 0,2681$).

Η διάρκεια όμως της νοσηλείας των ασθενών της ομάδας 1 σε σχέση με την ομάδα 2 ήταν υπερδιπλάσια. Για την ομάδα 1 ήταν 5,56 ημέρες ενώ για την ομάδα 2 ήταν 2,17 ημέρες ($p = 0,0150$) (Σχήμα 6).

3.10 Διάρκεια Νοσηλείας

Η διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των δύο ομάδων του πληθυσμού παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά. Για τους ασθενείς της ομάδας 1 ήταν 5,31 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα – 19 ημέρες) ενώ για την ομάδα 2 ήταν 4,31 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα – 15 ημέρες) ($p < 0,001$) (Σχήμα 7).

3.11 Ανάγκη σε Οξυγόνο

Οι ασθενείς της ομάδας 1 παρουσίασαν ανάγκη για υποστήριξη με οξυγόνο (hood οξυγόνου, ρινική κάνουλα, optiflow) σε μεγαλύτερο ποσοστό (88,78%) σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας 2 (82,65%) κάτι που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ($p = 0,0605$).

Η μέση διάρκεια χορήγησης οξυγόνου στην ομάδα 1 ήταν 4,08 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα – 16 ημέρες) σε σχέση με την ομάδα 2 που ήταν 3,49 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα – 13 ημέρες) ($p < 0,00086$) (Σχήμα 8).

3.12 Ενδοφλέβια Χορήγηση Υγρών

Στους ασθενείς της ομάδας 1 χορηγήθηκε ενδοφλέβια χορήγηση ενυδάτωσης σε 64,4% σε αντίθεση με τους ασθενείς της ομάδας 2 που αυτό πραγματοποιήθηκε σε 35,6% ($p = 0,0026$) (Πίνακας 15).

Επίσης, οι ασθενείς της ομάδας 1 έλαβαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ενδοφλέβια ενυδάτωση σε σχέση με αυτούς της ομάδας 2. Συγκεκριμένα για την ομάδα 1 η μέση διάρκεια χορήγησης ενδοφλέβιας ενυδάτωσης ήταν 3,28 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα – 19 ημέρες) ενώ για την ομάδα 2 ήταν 2,63 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα – 10 ημέρες) ($p=0,0035$) (Σχήμα 9).

3.13 Πυρετός*

Οι ασθενείς της ομάδας 1 είχαν σε υπερδιπλάσιο ποσοστό νόσο που συνοδεύτηκε από εμπύρετο σε σχέση με την ομάδα 2 (68,9% vs 31%), διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,0008$) (Πίνακας 16).

Όμως τόσο η διάρκεια (2,25 ημέρες vs 2,03 ημέρες, $p>0,05$) όσο και το ύψος του πυρετού (38,55 °C vs 38,6 °C, $p>0,05$) δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

** Ο πυρετός ορίστηκε ως η θερμοκρασία σώματος >38 °C*

3.14 Κορεσμός Οξυγόνου

Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ανάμεσα στις 2 ομάδες σχετικά με τον κορεσμό οξυγόνου που διαπιστώθηκε κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο. Συγκεκριμένα για την ομάδα 1 η μέση τιμή του

κορεσμού οξυγόνου ήταν 95,94% (εύρος: 87% έως 100%) ενώ στην ομάδα 2 η μέση τιμή ήταν 96,39% (εύρος 86% έως 100%) διαφορά στατιστικά σημαντική ($p=0,0348$) (Σχήμα 10).

3.15 Ρυθμός Αναπνοών

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον αριθμό αναπνοών ανάμεσα στους ασθενείς των δύο ομάδων. Η μέση τιμή για την ομάδα 1 ήταν 56,81 ανά λεπτό (εύρος: 28 ανά λεπτό έως 96 ανά λεπτό) ενώ για την ομάδα 2 ήταν 55,71 ανά λεπτό (εύρος: 34 ανά λεπτό έως 90 ανά λεπτό) ($p>0,05$).

3.16 Άπνοιες

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων του πληθυσμού της μελέτης σε σχέση με την εμφάνιση άπνοιών. Συνολικά άπνοιες εμφάνισε το 3,3% των ασθενών συνολικά. Από αυτούς οι δέκα ανήκαν στην ομάδα 1 και οι 6 στην ομάδα 2, διαφορά που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.8356$).

3.17 Χρόνια Νοσήματα

Μελετήθηκαν τα χρόνια νοσήματα που εμφάνισαν οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με ΟΒ. Συνολικά από τους 491 ασθενείς οι 169 (34%) εμφάνισαν χρόνια νόσο. Η συχνότερη ήταν η προωρότητα (33,1%). Στον Πίνακα 17 φαίνεται αναλυτικά η κατάταξη των νοσημάτων με σειρά συχνότητας.

Η προωρότητα δεν αποτελεί επιβαρυντικός προγνωστικός παράγοντας για εκδήλωση σοβαρής νόσου σε σχέση με τις παραμέτρους που αναλύθηκαν.

3.18 Παράγοντες που σχετίζονται με την εκδήλωση

Σοβαρής Νόσου

Η σοβαρότητα της νόσου αξιολογήθηκε με βάση τη μεταφορά των ασθενών σε ΜΕΘ, την αυξημένη διάρκεια νοσηλείας που είναι 7 ή περισσότερες ημέρες και η ανάγκη χορήγησης οξυγόνου. Εγινε ανάλυση όλων των κατηγορικών και αριθμητικών μεταβλητών σε σχέση με τις ανωτέρω παραμέτρους.

Προέκυψε ότι αρνητικό προγνωστικό ρόλο για μεταφορά στη ΜΕΘ έχει το άρρεν φύλο ($p=0,0055$), η ύπαρξη συγγενούς καρδιοπάθειας ($p=0,0005$), η εμφάνιση άπνοιας ($p=0,000$), η πιθανή παρουσία σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης ($p=0,0043$), οι ασθενείς στους οποίους διενεργήθηκε καλλιέργεια αίματος ($p=0,0037$), ακτινογραφία θώρακος ($p=0,0038$), υπέρηχος καρδιάς ($p=0,000$), ΟΝΠ ($p=0,000$), όσοι εμφάνισαν ατελεκτασία στην ακτινογραφία

θώρακος ($p=0,0002$), η παρουσία πυρετού ($p=0,0459$), όσοι ασθενείς έλαβαν αμινοφυλλίνη ($p=0,000$), συστηματικά κορτικοστεροειδή ($p=0,000$), εισπνεόμενη ρακεμική αδρεναλίνη ($p=0,000$), εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα ($p=0,0379$), η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών ($p=0,0041$) καθώς και όσοι έλαβαν υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος με ρινική κάνουλα υψηλής ροής ($p=0,000$) ή επεμβατικό αερισμό ($p=0,000$).

Αντίθετα, για όλες τις υπόλοιπες κατηγορικές μεταβλητές δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Σε σχέση με τις αριθμητικές μεταβλητές διαπιστώθηκε ότι αρνητικό προγνωστικό ρόλο έχει το χαμηλό βάρος εισαγωγής (μέσο βάρος όσων νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ ήταν τα 4,49kg σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν τα 5,83kg, $p=0,0011$), η μικρότερη ηλικία ζωής (μέση ηλικία 2,39 μήνες σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν οι 3,7 μήνες), η υψηλότερη CRP (μέση τιμή της CRP σε όσους νοσηλεύτηκαν ήταν 20,2mg/dl σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν 9,73mg/dl, $p=0,0038$), το υψηλότερο ποσοστό το ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων (μέση τιμή όσων νοσηλεύτηκαν ήταν 44% σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν 36%), η χαμηλότερη ηλικία κύησης (μέση τιμή όσων νοσηλεύτηκαν ήταν 36,56 εβδομάδες σε σχέση με όσους νοσηλεύτηκαν που ήταν 37,68 εβδομάδες, $p_{\text{kw}}=0,024309$), ο χαμηλότερος κορεσμός του οξυγόνου στην εισαγωγή (σε όσους νοσηλεύτηκαν ήταν 93,74% σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν 96,24%), η αυξημένη διάρκεια

χορήγησης β-αγωνιστή (σε όσους νοσηλεύτηκαν ήταν 8,3 ημέρες σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν 3,86 ημέρες, $p<0,001$), η αυξημένη διάρκεια χορήγησης συστηματικών κορτικοστεροειδών (σε όσους νοσηλεύτηκαν η μέση διάρκεια ήταν 6,15 ημέρες σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν 2,12 ημέρες, $p<0,0001$), η αυξημένη διάρκεια χορήγησης ρακεμικής αδρεναλίνης (σε όσους νοσηλεύτηκαν η μέση διάρκεια ήταν 6,61 ημέρες σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν 3,8 ημέρες, $p<0,0001$), η αυξημένη διάρκεια χορήγησης οξυγόνου (σε όσους νοσηλεύτηκαν η μέση διάρκεια ήταν 6,18 ημέρες σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν 3,73 ημέρες), η μεγαλύτερη συνολική διάρκεια νοσηλείας (σε όσους νοσηλεύτηκαν η μέση διάρκεια ήταν 11,14 ημέρες σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν 4,63 ημέρες, $p<0,0001$) και η μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης ενδοφλέβιας ενυδάτωσης (σε όσους νοσηλεύτηκαν η μέση διάρκεια ήταν 6,55 ημέρες σε σχέση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν που ήταν 2,84 ημέρες, $p<0,0001$) (Παράρτημα Α').

Η ανάλυση των παραμέτρων ως προς την παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας που έχει οριστεί ως 7 ή περισσότερες ημέρες και ως προς την ανάγκη χορήγησης οξυγόνου παρουσιάζεται αναλυτικά στους πίνακες του Παραρτήματος Α'. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές έχουν υπογραμμιστεί με κόκκινο χρώμα.

Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση για τις άνω παραμέτρους ώστε να ανιχνευτούν πιθανοί παράγοντες κινδύνου που να τις επηρεάζουν

ταυτόχρονα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στους πίνακες του Παραρτήματος Α'.

3.19 Διαφορές μεταξύ RSV και μη RSV Οξείας

Βρογχιολίτιδας

Αναλυτικά οι διαφορές μεταξύ όλων των παραμέτρων που αναλύθηκαν ανάμεσα στις 2 ομάδες του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται αναλυτικά τους πίνακες του Παραρτήματος Β'. Οι διαφορές που είναι στατιστικά σημαντικές έχουν υπογραμμιστεί με κόκκινο χρώμα.

4. 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Αν και τα τελευταία χρόνια έχουν υπάρξει αρκετές μελέτες που προσπαθούν να καταγράψουν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των νοσηλευόμενων ασθενών με ΟΒ, τα συμπεράσματα ακόμα είναι αντικρουόμενα και αντιφατικά. Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τη χώρα μας δεν υπάρχει επαρκής καταγραφή για τους συγκεκριμένη ομάδα παιδιατρικών ασθενών, την εφαρμοζόμενη θεραπεία που λαμβάνουν σε τριτοβάθμια νοσοκομεία, τους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση σοβαρής νόσου και τις διαφορές που προκύπτουν στον φαινότυπο της νόσου ανάλογα το υπεύθυνο παθογόνο.

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνονται τα συμπεράσματα από προηγούμενες μελέτες ότι το συχνότερο παθογόνο της νόσου είναι ο RSV σε σχέση με άλλους ιούς όπως ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός, ο ιός της γρίπης, ο ρινοϊός, ο ιός Boca, ο ιός της παραγρίπης κα (108,109). Συγκεκριμένα η μελέτη δείχνει ότι ο RSV ευθύνεται για τις 295/491 περιπτώσεις (60%) σε σχέση με την υπόλοιπα παθογόνα. Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένες περιπτώσεις ταξινομήθηκαν στην ομάδα με ΟΒ λόγω μη RSV λόγω ψευδούς αρνητικού αποτελέσματος είτε γιατί το ιικό φορτίο του RSV μπορεί να

ήταν χαμηλό, είτε λόγω λάθους στην εργαστηριακή μέθοδο διάγνωσης που δεν έχει 100% ευαισθησία (ανίχνευση αντιγόνου του RSV).

Είναι καλά μελετημένο βιβλιογραφικά ότι σε περιοχές με εύκρατο κλίμα η RSV OB συμβαίνει κυρίως τους χειμερινούς μήνες με τις περισσότερες περιπτώσεις να εμφανίζονται από τον Δεκέμβριο έως τον Μάρτιο. Αντίθετα οι περιπτώσεις OB που δεν οφείλονται σε RSV έχουν ολοετή κατανομή (10,119-120). Στο νοσοκομείο μας το 94,5% των περιστατικών με OB λόγω RSV νοσηλεύτηκαν από το Δεκέμβριο έως το Μάρτιο σε αντίθεση με το 48% των ασθενών με OB λόγω μη RSV. Η δεύτερη ομάδα παρουσίασε τον μέγιστο αριθμό περιστατικών τον μήνα Οκτώβριο.

Η ταυτόχρονη ανίχνευση κάποιας επιβεβαιωμένης ή πιθανής μικροβιακής λοίμωξης αποτελεί συχνό αντικείμενο μελετών για την OB καθώς συμβάλει στην απαραίτητη ορδή χρήση της αντιβιοτικής θεραπείας στους ασθενείς με OB. Για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο μας, στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες μόνο για την πιθανή σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη που υπερτερεί η ομάδα RSV σε σχέση με τη μη RSV. Αντίθετα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική απόκλιση σε σχέση με την πνευμονία, την ουρολοίμωξη, την μικροβαιμία, την ΟΜΩ και την μηνιγγίτιδα.

Επίσης η συχνότητα σοβαρών μικροβιακών λοιμώξεων σε ασθενείς με OB συνολικά είναι παρόμοια όπως και σε άλλες μελέτες που έχουν διενεργηθεί στο

παρελθόν (121-124). Συγκεκριμένα για την ουρολοίμωξη ήταν 2,4%, για τη μηνιγγίτιδα ήταν 0,6%, για την μικροβαιμία 1% και για την πιθανή σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη που οι ασθενείς έλαβαν αντιβιοτική αγωγή ήταν 7,7%. Αντίθετα για την ΟΜΩ συνολικά ήταν 14,6% και την πνευμονία 12%. Φαίνεται ότι για μικροβιακές λοιμώξεις που τεκμηριώνονται ευκολότερα όπως η ουρολοίμωξη, η μηνιγγίτιδα και η μικροβαιμία η συχνότητα τους είναι μικρότερη σε σχέση με την ΟΜΩ και την πνευμονία που η διάγνωση τους γίνεται κλινικά ή απεικονιστικά αλλά σε λίγες περιπτώσεις με την ανίχνευση του υπεύθυνου παθογόνου. Επίσης πολλές φορές γίνεται κατάχρηση των αντιβιοτικών με τη χορήγηση τους σε εμπύρετους ασθενείς να κυμαίνεται από 45%-100% -ειδικά σε RSV OB- (121,124) αν και η συχνότητα των τεκμηριωμένων βακτηριακών λοιμώξεων είναι πολύ χαμηλή. Τέλος το αυξημένο ποσοστό που εμφανίζει η πιθανή αλλά ΟΧΙ τεκμηριωμένη σοβαρή μικροβιακή λοίμωξη σε ασθενείς με RSV OB οφείλεται στην μικρότερη μέση ηλικία των ασθενών σε σχέση με τους μη RSV ασθενείς όπου σε περίπτωση πυρετού είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση με αποτέλεσμα οι παιδίατροι να χρησιμοποιούν αντιβιοτική αγωγή προφυλακτικά αν και το ενδεχόμενο μικροβιακής λοίμωξης είναι εξαιρετικά χαμηλό (68).

Αν και οι οδηγίες των περισσότερων διεθνών παιδιατρικών εταιρειών αλλά και της ελληνικής παιδιατρικής εταιρείας συμφωνούν στο ότι η διάγνωση της OB είναι κλινική και ΟΧΙ εργαστηριακή ή απεικονιστική (42,49,125,126) στην καθημερινή κλινική πράξη ο εργαστηριακός και παρακλινικός έλεγχος είναι

αρκετά συχνός στους ασθενείς με OB, ειδικά σε όσους νοσούν από RSV. Συγκεκριμένα στη μελέτη μας στο 50,9% έγινε καλλιέργεια αίματος, στο 96,7% γενική αίματος και βασικός βιοχημικός έλεγχος, στο 67,8% ακτινογραφία θώρακος και στο 15,6% υπερηχογράφημα καρδιάς. Ανάμεσα στις δύο ομάδες στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά μόνο για την καλλιέργεια αίματος που πραγματοποιήθηκε σε περισσότερους ασθενείς με OB λόγω RSV. Η παραπάνω πρακτική παρότι βρίσκεται στον αντίποδα των κατευθυντήριων οδηγιών πιθανόν συμβαίνει για να αποκλειστούν άλλα αίτια βαριάς εμπύρετης νόσου σε βρέφη κυρίως μικρότερα των 6 μηνών από τους κλινικούς παιδιάτρους.

Πιο συγκεκριμένα τα ακτινογραφικά ευρήματα κατά σειρά συχνότητας συνολικά στους ασθενείς με OB ήταν τα διάμεσα στοιχεία (38,1%), ο υπεραερισμός των πνευμόνων (32,6%), η εστιακή πύκνωση (17,3%), οι ατελεκτασίες (9,4%), ο πνευμοθώρακας (1,2%) και η πλευριτική συλλογή (0,6%) ενώ το 19,5% των ασθενών παρουσίασε φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος. Ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τα ευρήματα. Ανάμεσα σε αυτά μόνο η παρουσία ατελεκτασίας ήταν αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για εκδήλωση σοβαρής νόσου που εκφράζεται με τη μεταφορά των ασθενών σε ΜΕΘ παιδών ($p=0,0002$). Αν και στη αρχική διαχείριση του ασθενούς με OB η ακτινογραφία θώρακος δεν έχει θέση, υπάρχει έλλειψη βιβλιογραφικά για τη συσχέτιση των ακτινογραφικών ευρημάτων και την εκδήλωση σοβαρής νόσου, για την αξία της εξέτασης στη

διαφορική διάγνωση μεταξύ OB και άλλων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού καθώς και στην αυξημένη πιθανότητα μη ορθής χρήσης αντιβιοτικών σε ασθενείς με OB που ακτινογραφικά είχαν εικόνα πύκνωσης κάτι που όμως δεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση της βακτηριακής πνευμονίας (127).

Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της OB είναι περιορισμένες αν και οι κλινικοί παιδίατροι πολλές φορές χρησιμοποιούν βρογχοδιασταλτικά στην προσπάθεια βελτίωσης της εικόνας των ασθενών κάτι που όμως είναι εκτός ενδείξεων σύμφωνα με τις οδηγίες των εταιρειών (42,49,125,126). Στη μελέτη μας περισσότεροι ήταν οι ασθενείς με RSV που έλαβαν εισπνεόμενη ρακεμική επινεφρίνη, εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα, συστηματικά κορτικοστεροειδή και αμινοφυλλίνη σε αντίθεση με τους ασθενείς με OB λόγω μη RSV που έλαβαν περισσότεροι εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο. Επίσης έγινε σύγκριση της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών με OB ανεξάρτητα του παθογόνου που την προκάλεσε ανάλογα τη θεραπεία που έλαβαν. Το αποτέλεσμα που προέκυψε ήταν ότι οι ασθενείς που έλαβαν κάποια θεραπεία με εξαίρεση τον εισπνεόμενο β-αγωνιστή παρέμειναν στο νοσοκομείο για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Σχήμα 15). Συμπερασματικά η χορήγηση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών δεν μειώνει τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών και ταυτόχρονα φαίνεται να δοκιμάζεται σε ασθενείς με βαρύτερη νόσο. Τα συμπεράσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις της βιβλιογραφίας

σύμφωνα με τις οποίες τα βρογχοδιασταλτικά δεν μειώνουν ούτε τη διάρκεια της νοσηλείας, ούτε τη βαρύτητα της νόσου, ούτε βελτιώνουν τη φυσική εξέλιξη της νόσου σε εξωνοσοκομειακή βάση (71,128,129). Τέλος δίνεται η δυνατότητα ανάλογα και την απόφαση του θεράποντος σε βαριές περιπτώσεις της νόσου να δοκιμάζονται βρογχοδιασταλτικά και επί βελτίωσης της κλινικής εικόνας να συνεχίζεται η θεραπεία. Στη μελέτη μας συγκεντρωτικά το 60% έλαβε θεραπεία με εισπνεόμενο β-αγωνιστή, το 16,6% συστηματικά κορτικοστεροειδή, το 11,4% εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο, το 39% εισπνεόμενη ρακεμική επινεφρίνη, το 12,1% εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα και το 20,7% εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες είναι σχετικά συχνό εύρημα με τη συχνότητα της νόσου να επηρεάζει περίπου το 1% των γεννήσεων στις ΗΠΑ ετησίως ή διαφορετικά να είναι 1 ανά 40000 ζώντα νεογνά κάθε έτος (130). Αν και η συχνότερη είναι η μεσοκοιλιακή επικοινωνία που εντοπίζεται στο 50% έως 60% των ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες (131), στη μελέτη μας ανάμεσα στα παιδιά που εξετάστηκαν καρδιολογικά, η συχνότερη ήταν το ανοικτό ωοειδές τρήμα και ακολούθησε η μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Αν και η ύπαρξη συγγενούς καρδιοπάθειας ήταν αρνητικός προγνωστικός παράγοντας σε παιδιά με ΟΒ για τη μεταφορά σε ΜΕΘ άρα και εκδήλωση σοβαρής νόσου, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Τα βρέφη με διάφορα υποκείμενα νοσήματα, ειδικά όσα έχουν χρόνια αναπνευστική νόσο, συγγενείς καρδιοπάθειες ή προωρότητα είναι καλά τεκμηριωμένο πως παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση σοβαρής νόσου από RSV σε σχέση με τα υπόλοιπα. Ο κίνδυνος που συνδέεται με άλλες ιατρικές καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν τη σοβαρότητα της RSV νόσου όπως η κυστική ίνωση ή οι ανοσοανεπάρκειες, είναι δύσκολο να μελετηθεί εξαιτίας της σπανιότητας των καταστάσεων αυτών. Αν και η σοβαρή νόσος είναι συχνότερη ανάμεσα στα παιδιά με χρόνια υποκείμενα νοσήματα, περισσότερο από τα 2/3 των νοσηλευόμενων παιδιών και 80% των σχετιζόμενων με RSV θανάτων συμβαίνουν σε βρέφη χωρίς υποκείμενα νοσήματα (132). Στη μελέτη μας η προωρότητα δεν συνδέθηκε με καμία παράμετρο που να αντανakλά σοβαρή νόσο σε αντίθεση με την ύπαρξη κάποιου χρόνιου νοσήματος που σχετίζεται με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας. Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία παρά τα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν συνδέεται με εκδήλωση σοβαρής νόσου.

Στη βιβλιογραφία η υπονατριαιμία και η αυξημένη τιμή της CRP έχει συνδεθεί με σοβαρότερη νόσο και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών (133). Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε υπονατριαιμία στις δύο ομάδες, ούτε σημαντικά αυξημένη τιμή της CRP, όμως η τιμή της CRP ήταν διπλάσια στους ασθενείς που μεταφέρθηκαν σε ΜΕΘ σε σχέση με όσους δεν χρειάστηκαν νοσηλεία εκεί κάτι που δείχνει ότι ο συγκεκριμένος δείκτης θα μπορούσε να αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο στην πρόγνωση της βαρύτητας της νόσου.

Μία ποικιλία δημογραφικών χαρακτηριστικών και παραγόντων κινδύνου συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα νόσου από ΟΒ λόγω RSV. Η ομάδα των ασθενών με RSV είχε μικρότερη μέση ηλικία ζωής καθώς και χαμηλότερο μέσο βάρος εισαγωγής όπως αναμένεται. Και στις δύο κατηγορίες επικράτησε το άρρεν φύλο όπως και σε προηγούμενες μελέτες, χωρίς να προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους (134,135). Οι άρρενες σε σχέση με τα θήλεα έχουν μειωμένη πνευμονική λειτουργία τα πρώτα έτη ζωής με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν και αυξημένη πιθανότητα να νοσήσουν από RSV.

Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες (111,136,138) η διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα με RSV νόσο. Επιπλέον στατιστική σημαντική διαφορά καταγράφηκε και σε άλλες παραμέτρους που περιγράφουν την εκδήλωση σοβαρότερης μορφής νόσου σε αυτήν την ομάδα ασθενών όπως η αυξημένη διάρκεια νοσηλείας για όσους ασθενείς νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, η διάρκεια υποστήριξης του αναπνευστικού με οξυγόνο, ο μεγαλύτερος αριθμός των ασθενών που χρειάστηκε ενδοφλέβια χορήγηση υγρών αλλά και η μεγαλύτερη διάρκεια της σε αυτούς, ο μεγαλύτερος αριθμός των ασθενών που εμφάνισε πυρετό, ο χαμηλότερος κορεσμός του οξυγόνου κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, ο μεγαλύτερος αριθμός ΟΝΠ που έγιναν κάτι που σχετίζεται και με τη μικρότερη μέση ηλικία των ασθενών καθώς και ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών από τους οποίους λήφθηκε καλλιέργεια αίματος. Όλες οι

ανωτέρω μεταβλητές δείχνουν ότι οι ασθενείς με OB λόγω RSV εκδηλώνουν βαρύτερη νόσο σε σχέση με τους υπόλοιπους.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν ανέδειξε επιβαρυντικούς προγνωστικούς παράγοντες για τους νοσηλευόμενους ασθενείς που να διαδραματίζουν τέτοιο ρόλο ταυτόχρονα και για τις 3 μεταβλητές. Αντίθετα με άλλες μελέτες που παράγοντες όπως οι συγγενείς καρδιοπάθειες, η έκθεση του βρέφους στον καπνό και η προωρότητα έδειξαν τέτοιο κίνδυνο (137). Χρειάζεται να σχεδιαστούν περισσότερες πολυκεντρικές μελέτες που να εξετάζουν αξιόπιστα πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την αρνητική έκβαση των ασθενών όπως και αξιόπιστες κλίμακες κινδύνου για την κατηγοριοποίηση τους, στο μέλλον.

4.2 Περιορισμοί της Μελέτης

Ο αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης δημιουργεί περιορισμούς στη συλλογή των δεδομένων με ακρίβεια και ταυτόχρονα ολοκληρωμένων καθώς δεν υπάρχει δυνατότητα άμεσης καταγραφής των στοιχείων που αφορούν την παρούσα μελέτη.

Το δείγμα της μελέτης αφορούσε τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη μία από το σύνολο των παιδιατρικών κλινικών του νοσοκομείου και επίσης δεν περιλαμβάνει δείγμα από άλλα παιδιατρικά τριτοβάθμια νοσηλευτικά ιδρύματα

με αποτέλεσμα να δημιουργούνται περιορισμοί όσον αφορά την αντικειμενικότητα του δείγματος.

Πολλές φορές η πολύ μικρή ηλικία των ασθενών αλλά και η διάγνωση της OB λόγω RSV δημιουργούν άγχος στους θεράποντες παιδίατρους με αποτέλεσμα αυξημένο αριθμό διαγνωστικών εξετάσεων, επιθετικές θεραπείες και άσκοπη χρήση αντιβιοτικών. Χρειάζεται οπότε προσεκτική παρατήρηση και αξιολόγηση των συμπερασμάτων.

Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να κατατάχτηκαν στην ομάδα με OB λόγω μη RSV ψευδώς καθώς η εξέταση που ακολούθησε το εργαστήριο του νοσοκομείου για την ανίχνευση του RSV έγινε μέσω ανίχνευσης του αντιγόνου του ιού και OXI με μοριακή μέθοδο ανίχνευσης PCR.

Ακόμα ένα περιορισμός συνίσταται στην αδυναμία ανίχνευσης των υπόλοιπων ιών που προκαλούν OB και οι αντίστοιχοι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με OB λόγω μη RSV. Αν αυτό συνέβαινε θα είχαμε περισσότερα επιδημιολογικά στοιχεία για τα βρέφη με OB στη χώρα μας και αποτελεσματικότερη σύγκριση της βαρύτητας της νόσου ανάλογα το παθογόνο.

Επίσης, η μελέτη περιλάμβανε μόνο ασθενείς με OB που νοσηλεύτηκαν και OXI ασθενείς που η διαχείριση τους έγινε σε εξω-νοσοκομειακή βάση. Κάτι τέτοιο θα επέτρεπε πιο εκτεταμένη επιδημιολογική εικόνα καθώς και τη δυνατότητα ανίχνευσης κριτηρίων που έχουν οι κλινικοί παιδίατροι για την

εισαγωγή στο νοσοκομείων των ασθενών αυτών, των διαφορετικών θεραπευτικών συστάσεων που δίνουν κ.α.

Ακόμα, η έλλειψη στοιχείων από τους ιατρικούς φακέλους πολλών ασθενών για το αν δήλαξαν, αν υπήρχε ιστορικό έκθεσης σε καπνό, αν η μητέρα κάπνιζε κατά την κύηση, για το αν είχε χορηγηθεί palivizumab σε νεογνά υψηλού κινδύνου κ.α. απέκλεισε από τη μελέτη την ανάλυση ορισμένων παραγόντων κινδύνου που έχουν μελετηθεί επαρκώς από τη διεθνή βιβλιογραφία.

4.3 Προοπτικές στο Ερευνητικό Πεδίο

Παρότι η ΟΒ λόγω RSV αποτελεί μια παλιά νόσο που προκαλεί ετήσιες επιδημίες επηρεάζοντας εκατομμύρια βρέφη αλλά και μεγαλύτερους σε ηλικία πληθυσμούς ανά τον κόσμο, έχει αρκετά άγνωστα σημεία ακόμα ως προς την παθογένεση της αλλά κυρίως τις προσπάθειες της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας ως προς τον περιορισμό και την πρόληψη της.

Αρχικά μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες χρειάζονται ακόμα για την καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας της νόσου. Γίνεται σιγά σιγά γνωστό ότι η RSV λοίμωξη αποτελεί πλέον ΟΧΙ νόσος που αποκλειστικά αφορά τα βρέφη και μικρά νήπια αλλά προκαλεί σοβαρή νοσηρότητα σε ηλικιωμένους και υψηλού κινδύνου ενήλικους ασθενείς με παρόμοιες επιπτώσεις που προκαλεί η εποχική γρίπη (7). Επιπλέον η βαθύτερη γνώση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών

της νόσου θα βοηθήσει στην σωστότερη ανάλυση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων και αντιϊκών θεραπειών όταν αυτά θα είναι διαθέσιμα (139,140).

Αν και ο ρόλος των μητρικών αντισωμάτων που μεταφέρονται διαπλακουντιακά και εξασφαλίζουν ανοσία στα βρέφη έως τον 4ο μήνα ζωής, πολλά ακόμα είναι αδιευκρίνιστα όσον αφορά το ρόλο του μητρικού δηλασμού και το βαθμό ανοσίας που προσφέρει (141). Επίσης μελέτες διεξάγονται σε σχέση με το ρόλο της μειωμένης παραγωγής σε περίπτωση λοίμωξης των ιντερλευκινών 6,12, 23, την μετατόπιση προς την Th2 και Th17 απάντηση της κυτταρικής ανοσίας αντί για το Th1 μονοπάτι καθώς και το πως συμβάλει η ανωριμότητα του αναπνευστικού συστήματος κυρίως στους άρρενες στην εκδήλωση σοβαρής νόσου (142).

Τα microRNAs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και στην ακεραιότητα του φραγμού του αναπνευστικού επιθηλίου. Ο RSV μεταξύ άλλων ιών, όταν εγκαθίσταται στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού προκαλεί τροποποίηση της έκφρασης τους με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή των ιντερφερονών που παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα έναντι του RSV. Ο μεγαλύτερος βαθμός κατανόησης των αλλαγών που επάγεται η RSV λοίμωξη στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων του αναπνευστικού επιθηλίου που ρυθμίζουν τα microRNAs θα επιτρέψει την ανίχνευση νέων βιοδεικτών για την εκδήλωση βαριάς νόσου καθώς και την εύρεση κατάλληλων θεραπειών (143,144).

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένα όλο και αυξανόμενο σώμα βιβλιογραφίας που υποστηρίζει ότι τα βρέφη που σε μικρή ηλικία παρουσίασαν σοβαρή νόσο από RSV έχουν αυξημένη πιθανότητα έως και 30% σε σχέση με τα βρέφη που δε νόσησαν από RSV να αναπτύξουν συριγμό ή/και άσθμα τα επόμενα χρόνια (145-147). Μεγάλη αναδρομική μελέτη από την Αυστραλία μεταξύ του 2000 έως 2010 έδειξε ότι διαφορετικές ομάδες υψηλού κινδύνου παιδιών για να αναπτύξουν άσθμα που νόσησαν σοβαρά από RSV λοίμωξη έως 2 ετών συνέχισαν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με υψηλού κινδύνου παιδιά που δεν νόσησαν έως τα 2 έτη για την πρώτη εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω ασθματικού παροξυσμού (148). Περισσότερες μελέτες χρειάζονται όμως για να κατατάξουν αν τα παιδιά με σοβαρή RSV λοίμωξη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ιογενούς συριγμού ή/και άσματος στη σχολική ηλικία αλλά και να ανιχνεύσουν τους γενετικούς/περιβαλλοντικούς παράγοντες που παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της νόσου σε ατομικό επίπεδο.

Αν και η μεταλοιμώδης αποφρακτική βρογχιολίτιδα οφείλεται κυρίως στον αδενοϊό, υπάρχουν λίγες αναφορές στη βιβλιογραφία ότι μπορεί να εμφανιστεί και μετά από RSV λοίμωξη (149). Περισσότερες μελέτες χρειάζονται στο μέλλον για να εξακριβωθεί ο ρόλος της RSV λοίμωξης στη συγκεκριμένη νόσο.

Η ριμπαβαρίνη, ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο, είναι έως τώρα η μόνη εγκεκριμένη θεραπεία για τη νόσο, η οποία όμως έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες με αποτέλεσμα να

χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις ανοσοκατεσταλμένων ασθενών. Πέρα από αρκετούς φαρμακευτικούς παράγοντες που βρίσκονται στο στάδιο της μελέτης (CC-42344, VIS410, πρεσατοβίρη, ζιρεσοβίρη, JNJ-53718678, JNJ-64417184, EDP-938, ευρέως φάσματος αντιϊκά όπως η φαβιπιραβιρη, η ρεμδεσιβίρη κα.) (150-151) βάρος δίνεται στην εξατομικευμένη θεραπεία η οποία φαίνεται ότι θα κερδίσει έδαφος τα επόμενα χρόνια λόγω της διαφορετικής δυναμικής του ιού ανάλογα τον άνθρωπο που προσβάλλει (151).

Στη διαχείριση του ασθενούς με OB λόγω RSV έχει πια τεκμηριωθεί επαρκώς η αποτελεσματικότητα του μη επεμβατικού αερισμού με ρινική κάνουλα υψηλής ροής η οποία κυρίως μειώνει το ποσοστό των παιδιών που θα χρειαστούν διασωλήνωση άρα και όλες τις επιπλοκές της διαδικασίας αλλά δεν αναστέλλει τη φυσική εξέλιξη της νόσου (152-153). Ενδαρρυντικά αποτελέσματα φαίνεται πως έχει η χρήση μίγματος ηλίου/οξυγόνου κυρίως στη μείωση του αριθμού των αναπνοών και της αποβολής CO₂ σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, όμως δεν επηρεάζει τον αριθμό των ασθενών που θα χρειαστούν διασωλήνωση ή τη διάρκεια νοσηλείας τους στη ΜΕΘ (154-155). Περισσότερες μελέτες χρειάζονται στο μέλλον σε σχέση με το προφίλ των ασθενών που θα έχουν όφελος από τη χρήση του.

Εως και σήμερα ένα μόνο σκεύασμα έχει έγκριση για προφύλαξη έναντι της RSV λοίμωξης. Η παλιμιζιμουμάμπη όπως φαίνεται από τα δεδομένα φαίνεται ότι μειώνει τον αριθμό εισαγωγών λόγω της RSV λοίμωξης έως και 80%

ειδικά σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Σήμερα υπάρχουν 43 εμβόλια σε φάση ανάπτυξης. Από αυτά τα 21 είναι σε φάση δοκιμών σε ανθρώπους, τα 14 στη Φάση 1, τα 5 στη Φάση 2 και τα 2 στη Φάση 3. 12 εμβόλια μελετώνται σε παιδιά, 4 σε εγκύους και 10 σε ενηλίκους (156-157). Το πιο υποσχόμενο υποψήφιο εμβόλιο είναι το ResVax το οποίο αποτελείται από ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης του RSV και περιέχει φωσφορικό άλας αλουμινίου ως ανοσοενισχυτικό. Αυτή τη στιγμή βρίσκεται στη Φάση 3 κλινικής δοκιμής και ελέγχεται σε περισσότερες από 4600 εγκύους. Έως τώρα έχει δείξει αποτελεσματικότητα 44% έναντι των εισαγωγών σε νοσοκομείο λόγω RSV, 25% έναντι των εισαγωγών λόγω αναπνευστικής λοίμωξης και 39% έναντι όλων των αιτίων που προκαλούν σοβαρή υποξαιμία (158).

4.4 Συμπεράσματα

Η σύγκριση μεταξύ των ασθενών με OB λόγω RSV και των ασθενών με OB λόγω μη RSV έδειξε ότι η πρώτη κατηγορία παρουσιάζει βαρύτερη νόσο όπως αυτή εκφράζεται μέσα από μια σειρά παραμέτρων που μελετήθηκαν.

Επίσης, μελετήθηκαν συνολικά παράγοντες που διαδραματίζουν αρνητικό προγνωστικό ρόλο για την εκδήλωση σοβαρής νόσου λόγω OB ανεξάρτητα αιτίου που την προκαλεί όπως αυτή χαρακτηρίζεται από τη μεταφορά σε ασθενών στη ΜΕΘ, την παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας που είναι ίση ή μεγαλύτερη με 7

ημέρες και την ανάγκη χορήγησης οξυγόνου για την υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος των ασθενών.

Περισσότερες μελέτες χρειάζονται στο μέλλον που να αποτυπώνουν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου σε για το σχεδιασμό εξατομικευμένης θεραπείας στους ασθενείς.

4.5 Ευχαριστίες

Για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας ουσιαστική ήταν η συμβολή των υπαλλήλων του γραφείου του Αρχείου του Γενικού Νοσοκομείου Παιδών «Παναγιώτης και Αγλαΐα Κυριακού» που χωρίς την ουσιαστική τους βοήθεια στην οργάνωση και ταξινόμηση του υλικού των ιατρικών φακέλων των ασθενών δεν θα ήταν κατορθωτή η εύρεση όλων των αναγκαίων στοιχείων για την περάτωση της εργασίας. Επίσης ουσιαστική συμβολή είχε και το Τμήμα Πληροφορικής του ίδιου Νοσοκομείου στην εύρεση των ασθενών. Τέλος θερμές ευχαριστίες οφείλω σε όλο το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου για την στήριξη που μου παρείχε αλλά και για την άρτια καταγραφή των στοιχείων στους ιατρικούς φακέλους των ασθενών.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alyssa H. Silver, Joanne M. Nazif. Pediatrics in Review Nov 2019, 40 (11) 568-576;
2. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of RSV infection in young children. N Engl J Med 2009;360:588-98.
3. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med 2015;372:835-45.
4. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. Pediatrics 2013;132: 28-36.
5. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375:1545- 55.
6. El-Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis Archives of Disease in Childhood 1999;81:231-234.

7. Mammas IN, Drysdale SB, Rath B, Theodoridou M, Papaioannou G, Papatheodoropoulou A, et al. Update on current views and advances on RSV infection (Review). *Int J Mol Med* 46: 509-520, 2020.
8. Ding Q, Xu L, Zhu Y, Xu B, Chen X, Duan Y, et al. Comparison of clinical features of acute lower respiratory tract infections in infants with RSV/HRV infection, and incidences of subsequent wheezing or asthma in childhood. *BMC Infect Dis* 20, 387 (2020).
9. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis.* 2018 Apr 11;217(9):1356-1364.
10. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Feb;22(2 Suppl): S21-32.
11. Gilman MSA, Liu C, Fung A, Behera I, Jordan P, Rigaux P, et al. Structure of the Respiratory Syncytial Virus Polymerase Complex. *Cell.* 2019 Sep 19;179(1):193-204.e14.
12. Bakker S, Duquerroy S, Galloux M, Loney C, Conner E, Eléouët J.F, et al. The respiratory syncytial virus nucleoprotein-RNA complex forms a left-handed helical nucleocapsid. *J. Gen. Virol.* 2013;94:1734–1738.

13. Castagné N, Barbier A, Bernard J, Rezaei H, Huet J.C, Henry C, et al. Biochemical characterization of the respiratory syncytial virus P-P and P-N protein complexes and localization of the P protein oligomerization domain. *J. Gen. Virol.* 2004;85:1643–1653.
14. Meissner HC, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:2407-34.
15. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling RSV: still crazy after all these years. *Virus Res* 2011; 162:80-99.
16. Christiansen AF, Knudson CJ, Weiss KA, Varga SM. The CD4 T cell response to respiratory syncytial virus infection. *Immunol Res* 2014;59:109-17.
17. Welliver TP, Garofalo RP, Hosakote Y, Hintz KH, Avendano L, Sanchez K, et al. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses. *J Infect Dis* 2007; 195:1126-36.
18. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, Laham FR, Jewell AM, Espinola JA, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity among

children hospitalized with bronchiolitis: multicenter cohort studies in the United States and Finland. *J Infect Dis* 2015; 211: 1550–59.

19. El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, DeVincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis* 2011; 204:996-1002.

20. Jansen RR, Schinkel J, Dek I, Koekkoek SM, Visser CE, de Jong MD, et al. Quantitation of respiratory viruses in relation to clinical course in children with acute respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:82-4.

21. Wright PF, Gruber WC, Peters M, Reed G, Zhu Y, Robinson F, et al. Illness severity, viral shedding and antibody responses in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2002;185: 1011-8.

22. Heikkinen T, Valkonen H, Waris M, Ruuskanen O. Transmission of respiratory syncytial virus infection within families. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(1):ofull8.

23. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fisher-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:5-9.

24. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e341-8.
25. Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, Zaman K, Roy E, Langdon G, et al. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh. *J Infect Dis* 2014;210:1582-9.32.
26. Eick A, Karron R, Shaw J, Thumar B, Reid R, Santosham M, et al. The role of neutralizing antibody in protection of American Indians against RSV disease. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:207-12.
27. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134(2): e620-e638.
28. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
29. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000;137:865-70.

30. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:55-61.
31. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
32. Respiratory syncytial virus — United States, July 2007–June 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1203-6.
33. Haynes AK, Manangan AP, Iwane MK, Sturm-Ramirez K, Homaira N, Brooks WA, et al. Respiratory syncytial virus circulation in seven countries with Global Disease Detection regional centers. *J Infect Dis* 2013;208:Suppl 3:S246-S254.
34. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981;98:708-11.
35. Le Saux N, Gaboury I, MacDonald N. Maternal respiratory syncytial virus anti body titers: season and children matter. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:563-4.

36. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caeseele P, et al. (2007). The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiology and infection*, 135(7), 1077–1090.
37. Holman RC, Curns AT, Cheek JE, Bresee JS, Singleton RJ, Carver K, et al. Respiratory syncytial virus hospitalizations among American Indian and Alaska Native infants and the general United States infant population. *Pediatrics* 2004; 114(4):e437-e444.
38. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, DeByle C, Pruitt L, Hummel KB, et al. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *J Med Virol* 2010;82:1282-90.
39. Bockova J, O'Brien KL, Oski J, Croll J, Reid R, Weatherholtz RC, et al. Respiratory syncytial virus infection in Navajo and White Mountain Apache children. *Pediatrics* 2002;110(2):e20.
40. Iwane MK, Chaves SS, Szilagyi PG, Edwards KM, Hall CB, Staat MA, et al. Disparities between black and white children in hospitalizations associated with acute respiratory illness and laboratory confirmed influenza or respiratory syncytial virus in 3 U.S. counties 2002– 2009. *Am J Epidemiol* 2013;177:656-65.

41. Schuurhof A, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers H, van Houwelingen HC, Kimman TG, et al. Interleukin-9 polymorphisms in infants with respiratory syncytial virus infection: an opposite effect in boys and girls. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:608-13.
42. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline, 2015.
43. Plint AC, Grenon R, Klassen TP, Johnson DW. Bronchodilator and steroid use for the management of bronchiolitis in Canadian pediatric emergency departments. *CJEM* 2015; 17: 46–53
44. Fernandes RM, Plint AC, Terwee CB, Sampaio C, Klassen TP, Offringa M, et al. Validity of bronchiolitis outcome measures. *Pediatrics* 2015; 135: e1399–408.
45. McCallum GB, Morris PS, Wilson CC, Versteegh LA, Ward LM, Chatfield MD, et al. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 797–80.
46. 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: 712–18.

47. Cunningham S, Rodriguez A, Adams T, Boyd KA, Butcher I, Enderby B, et al. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial. *Lancet* 2015; 386: 1041–48.
48. McCulloh R, Koster M, Ralston S, Johnson M, Hill V, Koehn K, et al. Use of intermittent vs continuous pulse oximetry for non-hypoxemic infants and young children hospitalized for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 898–904.
49. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474–502.
50. Mahabee-Gittens EM, Bachman DT, Shapiro ED, Dowd MD. Chest radiographs in the pediatric emergency department for children $\leq$ 18 months of age with wheezing. *Clin Pediatr (Phila)* 1999; 38: 395–99.
51. Mathews B, Shah S, Cleveland RH, Lee EY, Bachur RG, Neuman MI. Clinical predictors of pneumonia among children with wheezing. *Pediatrics* 2009; 124: e29–36.
52. 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 Pediatr* 2014; 14: 143.

53. Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 2007; 150: 429–33
54. Ecochard-Dugelay E, Beliah M, Boisson C, Perreaux F, de Laveaucoupet J, Labrune P, et al. Impact of chest radiography for children with lower respiratory tract infection: a propensity score approach. *PLoS One* 2014; 9: e96189.
55. Mahabee-Gittens EM, Dowd MD, Beck JA, Smith SZ. Clinical factors associated with focal infiltrates in wheezing infants and toddlers. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 387–93.
56. Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, Fisicaro A, Moramarco F, Latini G, et al. Lung ultrasound in bronchiolitis: comparison with chest X-ray. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1427–33.
57. Basile V, Di Mauro A, Scalini E, Comes P, Lofù I, Mostert M, et al. Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis. *BMC Pediatr* 2015; 15: 63.
58. 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. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 700–06.

59. Stollar F, Alcoba G, Gervaix A, Argiroffo CB. Virologic testing in bronchiolitis: does it change management decisions and predict outcomes? *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1429–35.
60. Skjerven HO, Megremis S, Papadopoulos NG, Mowinckel P, Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC. Virus type and genomic load in acute bronchiolitis: severity and treatment response with inhaled adrenaline. *J Infect Dis* 2016; 213: 915–21.
61. Scagnolari C, Midulla F, Selvaggi C, Monteleone K, Bonci E, Papoff P, et al. Evaluation of viral load in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Med Microbiol Immunol* 2012; 201: 311–17.
62. Hall CB. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 353–59.
63. Fabian M, McDevitt J, Milton D. Modes of transmission of respiratory viral infections. In: Johnston SL, O’Byrne P, eds. *Exacerbations of asthma*. Boston: exposure, epidemiology risk program. Department of Environmental Health Harvard School of Public Health, 2005: 2007: 1–2.
64. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 257–65.

65. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2004; 113: 1728–34.
66. Purcell K, Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 311–15.
67. Librizzi J, McCulloh R, Koehn K, Alverson B. Appropriateness of testing for serious bacterial infection in children hospitalized with bronchiolitis. *Hosp Pediatr* 2014; 4: 33–38.
68. Ralston S, Hill V, Waters A. Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis a systematic review. *Arch Pediatr Adol Med* 2011; 165: 951–56.
69. Elkhunovich MA, Wang VJ. Assessing the utility of urine testing in febrile infants aged 2 to 12 months with bronchiolitis. *Pediatr Emerg Care* 2015; 31: 616–20.
70. Mazur NI, Martín-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 888–900.

71. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD001266.
72. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD003123.
73. Skjerven HO, Hunderi JO, Brüggmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013; 368: 2286–93.
74. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health* 2014; 19: 485–98.
75. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 36–40.
76. Donaldson SH. Hydrator therapies for cystic fibrosis lung disease. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: S18–23.
77. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003; 123: 481–87.

78. Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2007; 151: 266–70.
79. Luo Z, Liu E, Luo J, Li S, Zeng F, Yang X, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int* 2010; 52: 199–202.
80. Silver AH, Esteban-Cruciani N, Azzarone G, Douglas LC, Lee DS, Liewehr S, et al. 3% hypertonic saline versus normal saline in inpatient bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015; 136: 1036–43.
81. Flores P, Mendes AL, Neto AS. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 418–25.
82. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Cooper CL, et al. SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax* 2014; 69: 1105–12.
83. Teunissen J, Hochs AH, Vaessen-Verberne A, Boehmer AL, Smeets CC, Brackel H, et al. The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2014; 44: 913–21.

84. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med* 2007; 357: 331–39.
85. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2079–89.
86. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;
87. Sinha IP, McBride AK, Smith R, Fernandes RM. CPAP and high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis. *Chest* 2015; 148: 810–23.
88. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD005189.
89. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101: 617–19.
90. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child* 2000; 83: 317–19.

91. McCallum GB, Morris PS, Chatfield MD, MacLennan C, White AV, Sloots TP, et al. A single dose of azithromycin does not improve clinical outcomes of children hospitalised with bronchiolitis: a randomised, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2013; 8: e74316.
92. Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, de Mello PP, Gerhardt M, Ferlini R, et al. Azithromycin therapy in hospitalized infants with acute bronchiolitis is not associated with better clinical outcomes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr* 2012; 161: 1104–08.
93. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2034–44.
94. Oakley E, Borland M, Neutze J, Acworth J, Krieser D, Dalziel S, et al. For the Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 113–20.
95. Ralston S, Garber M, Narang S, Shen M, Pate B, Pope J, et al. Decreasing unnecessary utilization in acute bronchiolitis care: results from the value in inpatient pediatrics network. *J Hosp Med* 2013; 8: 25–30.

96. Gajdos V, Katsahian S, Beydon N, Abadie V, de Pontual L, Larrar S, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. *PLoS Med* 2010; 7: e1000345.
97. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD004873.
98. 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;65:1045-52. \
99. Chan JYC, Stern DA, Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. *Pediatrics* 2015;135:607-16.
100. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013;368:1398-407.
101. Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, Openshaw P, Johnston SL. The microbiology of asthma. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10:459-71

102. Broughton S, Sylvester KP, Fox G, Zuckerman M, Smith M, Milner AD, et al. Lung function in prematurely born infants after viral lower respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 1019-24.
103. Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, et al. Genetic susceptibility to RSV bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007;196: 826-34.
104. Miyairi I, DeVincenzo JP. Human genetic factors and RSV disease severity. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:686-703.
105. Bucasas KL, Mian AI, Demmler-Harrison GJ, Caviness AC, Piedra PA, Franco LM, et al. Global gene expression profiling in infants with acute respiratory syncytial virus bronchiolitis demonstrates systemic activation of interferon signaling networks. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(2):e68-e76.
106. 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. *N Engl J Med* 2013;368:1791.
107. 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 randomized double blind placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1398-408.

108. Purcell K, Driscoll FJ. (2004) Children's hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J* 23:418–423.
109. Calvo C, García-García ML, Blanco C, Vázquez MC, Frías ME, Pérez-Breña P, et al. (2008). Multiple simultaneous viral infections in infants with acute respiratory tract infections in Spain. *J Clin Virol* 42:268–272.
110. Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31, 1975–1981 (2012).
111. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. (2010). Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 126(6): e1453–1460.
112. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis (2006) Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 118:1774–1793.
113. Harris JA, Huskins WC, Langley JM, Siegel JD. Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. (2007). Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the

Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 120:890–892.

114. Graham BS. Biological challenges and technical opportunities for RSV vaccine development. *Immunol Rev* 2011;239:149- 66.

115. Glenn GM, Fries LF, Thomas DN. A randomized, blinded, controlled, dose -ranging study of a RSV recombinant fusion (F) nanoparticle vaccine in health women of childbearing age. *J Infect Dis* 2015 Aug 10.

116. DiMaggio C. *SAS for Epidemiologists: Applications and Methods*. New York: Springer. 2013.

117. SAS Institute. SAS Home page, from. 2014.

118. Halasa N, Williams J, Faouri S, Shehabi A, Vermund SH, Wang L, et al. Natural history and epidemiology of respiratory syncytial virus infection in the Middle East: hospital surveillance for children under age two in Jordan. *Vaccine*. (2015) 33:6479–87.

119. Hirsh S, Hindiye M, Kolet L, Regev L, Sherbany H, Yaary K, et al. Epidemiological changes of respiratory syncytial virus (RSV) infections in Israel. *PLoS ONE*. (2014) 9:e90515.

120. Turkish Neonatal S. The seasonal variations of respiratory syncytial virus infections in Turkey: a 2-year epidemiological study. *Turk J Pediatr*. (2012) 54:216–22.

121. Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, Kesson A, Duncan G, Isaacs D. Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. Arch Dis Child. 2004 Apr;89(4):363-7.
122. Purcell K, Fergie J. Concurrent serious bacterial infections in 912 infants and children hospitalized for treatment of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. Pediatr Infect Dis J. 2004 Mar;23(3):267-9.
123. Oray-Schrom P, Phoenix C, St Martin D, Amoateng-Adjepong Y. Sepsis workup in febrile infants 0-90 days of age with respiratory syncytial virus infection. Pediatr Emerg Care. 2003 Oct;19(5):314-9.
124. Duttweiler L, Nadal D, Frey B. (2004). Pulmonary and systemic bacterial coinfections in severe RSV bronchiolitis [Electronic version]. Archives of Disease in Childhood, 89, 1155-1157.
125. O'Brien S, Borland ML, Cotterell E, Armstrong D, Babl F, Bauert P, et al. Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT) Network, Australasia. Australasian bronchiolitis guideline. J Paediatr Child Health. 2019 Jan;55(1):42-53.
126. Ανδρακόπουλος Μ, Φούζας Σ, Εμποριάδου Μ, και συν. Εισηγητική Επιτροπή. Θέση ομοφωνίας για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας. Από: Ελληνικές Ομοφωνίες για τη Διάγνωση και Αντιμετώπιση Ασθματικού Παροξυσμού, Οξείας Βρογχιολίτιδας, Οξείας Λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας και τη Χρήση των Συσκευών Χορήγησης

Εισπνεόμενων Φαρμάκων. Αθήνα: Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία, 2011:65-128.

127. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004 Feb;158(2):119-26.

128. Jose A. Castro-Rodriguez, Carlos E. Rodriguez-Martinez, Monica P. Sossa-Briceño. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children, Paediatric Respiratory Reviews, Volume 16, Issue 4, 2015, Pages 267-275.

129. Amir Kirolos, Sara Manti, Rachel Blacow, Gabriel Tse, Thomas Wilson, Martin Lister, et al. RESCEU Investigators, A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchiolitis, The Journal of Infectious Diseases, Volume 222, Issue Supplement_7, 1 November 2020, Pages S672–S679.

130. Egbe A, Lee S, Ho D, Uppu S, Srivastava S. Prevalence of congenital anomalies in newborns with congenital heart disease diagnosis. Ann Pediatr Cardiol. 2014;7(2):86-91.

131. Puri K, Allen H.D, Qureshi A.M. (2017). Congenital Heart Disease. Pediatrics in Review, 38(10), 471–486.

132. Langley G.F, Anderson L. J. (2011). Epidemiology and Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections Among Infants and Young Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(6), 510–517.
133. K. Hasegawa, M.D. Stevenson, J.M. Mansbach, A.R. Schroeder, A.F. Sullivan, J.A. Espinola, et al. Association Between Hyponatremia and Higher Bronchiolitis Severity Among Children in the ICU With Bronchiolitis, *Hosp. Pediatr.* 5 (2015) 385–389.
134. Hasegawa K, Mansbach JM, Teach SJ, Fisher ES, Hershey D, Koh JY, et al. Multicenter study of viral etiology and relapse in hospitalized children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* (2014) 33:809–13.
135. Jones M, Castile R, Davis S, Kisling J, Filbrun D, Flucke R, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med.* (2000) 161 (2 Pt 1):353–9.
136. Assaf-Casala A, Ghanem S, Rajab M. Respiratory syncytial virus: prevalence and features among hospitalized lebanese children. *Br J Med Med Res.* (2015) 6:77–8.
137. Naja Z, Fayad D, Khafaja S, Chamseddine S, Dbaibo G, Hanna-Wakim R. Bronchiolitis Admissions in a Lebanese Tertiary Medical Center: A 10 Years' Experience. *Front Pediatr.* 2019 May 17;7:189.

138. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin.* (2016).
139. Ma X, Conrad T, Alchikh M, Reiche J, Schweiger B, Rath B. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? A prospective pediatric cohort compared to systematic literature review. *Rev Med Virol.* 2018;28(5):e1997.
140. Alchikh M, Hoppe C, Conrad T, Schweiger B, Rath B. Are we missing respiratory viral infections in infants and children? Comparison of a hospital-based quality management system with standard of care. *ESCMID* 25: 380.e9-.380.e16, 2019.
141. Aranda SS, Polack FP. Prevention of pediatric respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness: Perspectives for the next decade. *Front Immunol* 10: 1006, 2019.
142. Sun Y, López CB. The innate immune response to RSV: Advances in our understanding of critical viral and host factors. *Vaccine* 35: 481-488, 2017.
143. Rossi GA, Silvestri M, Colin AA. Respiratory syncytial virus infection of airway cells: Role of microRNAs. *Pediatr Pulmonol* 50: 727-732, 2015.
144. Thornburg NJ, Hayward SL, Crowe JE Jr. Respiratory syncytial virus regulates human microRNAs by using mechanisms involving beta interferon and NF- κ B. *MBio* 3:e00220-e12, 2012.

145. Koroivessi P. RSV bronchiolitis and paediatric asthma. *Int J Mol Med* 44: S42, 2019.
146. Kabego L, de Beer C. Association between respiratory syncytial virus infection in infancy and subsequent asthma: A meta-analysis of observational studies. *JSM Allergy Asthma* 2: 1009, 2017.
147. Jarthi T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. EAACI Task Force on Clinical Practice Recommendations on Preschool Wheeze: Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy* 74: 40-52, 2019.
148. Homaira N, Briggs N, Pardy C, Hanly M, Oei JL, Hilder L, et al. Association between respiratory syncytial viral disease and the subsequent risk of the first episode of severe asthma in different subgroups of high-risk Australian children: A whole-of-population-based cohort study. *BMJ Open* 7: e017936, 2017.
149. Kavaliunaite E, Aurora P. Diagnosing and managing bronchiolitis obliterans in children. *Expert Rev Respir Med* 13: 481-488, 2019.
150. Behzadi MA, Leyva-Grado VH. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *Front Microbiol* 10: 1327, 2019.

151. Xing Y, Proesmans M. New therapies for acute RSV infections: Where are we? *Eur J Pediatr* 178: 131-138, 2019.
152. Goh CT, Kirby LJ, Schell DN, Egan JR. Humidified high-flow nasal cannula oxygen in bronchiolitis reduces need for invasive ventilation but not intensive care admission. *J Paediatr Child Health* 53: 897-902, 2017.
153. Clayton JA, McKee B, Slain KN, Rotta AT, Shein SL. Outcomes of children with bronchiolitis treated with high-flow nasal cannula or noninvasive positive pressure ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 20: 128-135, 2019.
154. Nascimento MS, Santos É, Prado CD. Helium-oxygen mixture: Clinical applicability in an intensive care unit. *Einstein (Sao Paulo)* 16: eAO4199, 2018.
155. Martinon-Torres F. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in children. *J Crit Care* 27: 220.e1-220.e9, 2012.
156. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, Smith PG, Moorthy VS. WHO RSV Vaccine Consultation Expert Group: WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23-24 March 2015. *Vaccine* 34: 190-197, 2016.
157. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory

syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis.

Lancet 375: 1545-1555, 2010.

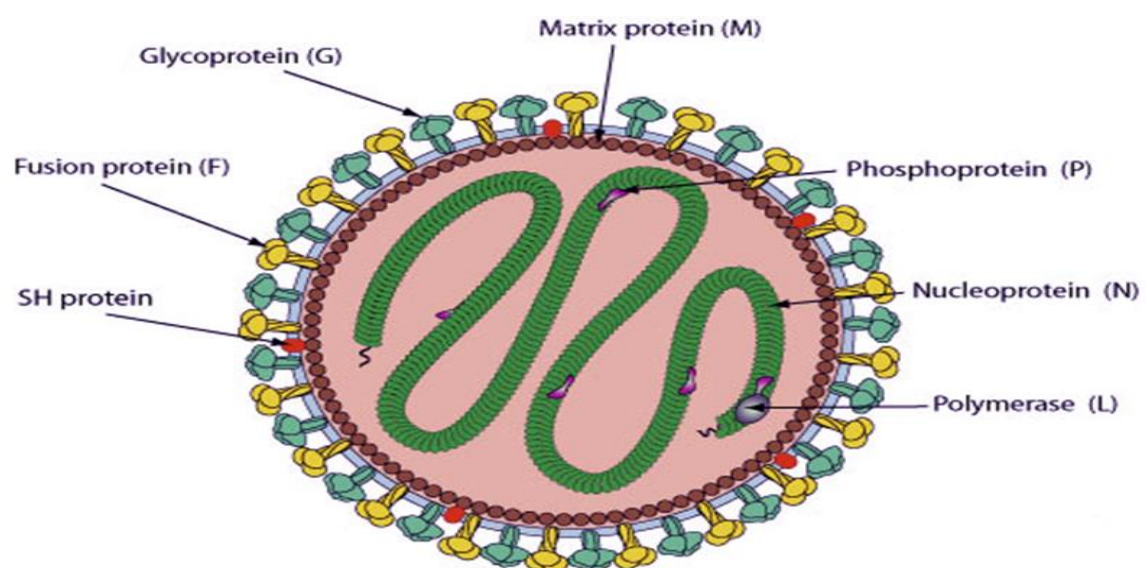
158. Patrick M. Will the ResVax vaccine be key revenue driver for Novavax.

Market Realist, 2019. <https://marketrealist.com/2019/05/will-the-resvax-vaccine-be-key-revenue-driverfor-novavax/>. Accessed May 6, 2019.

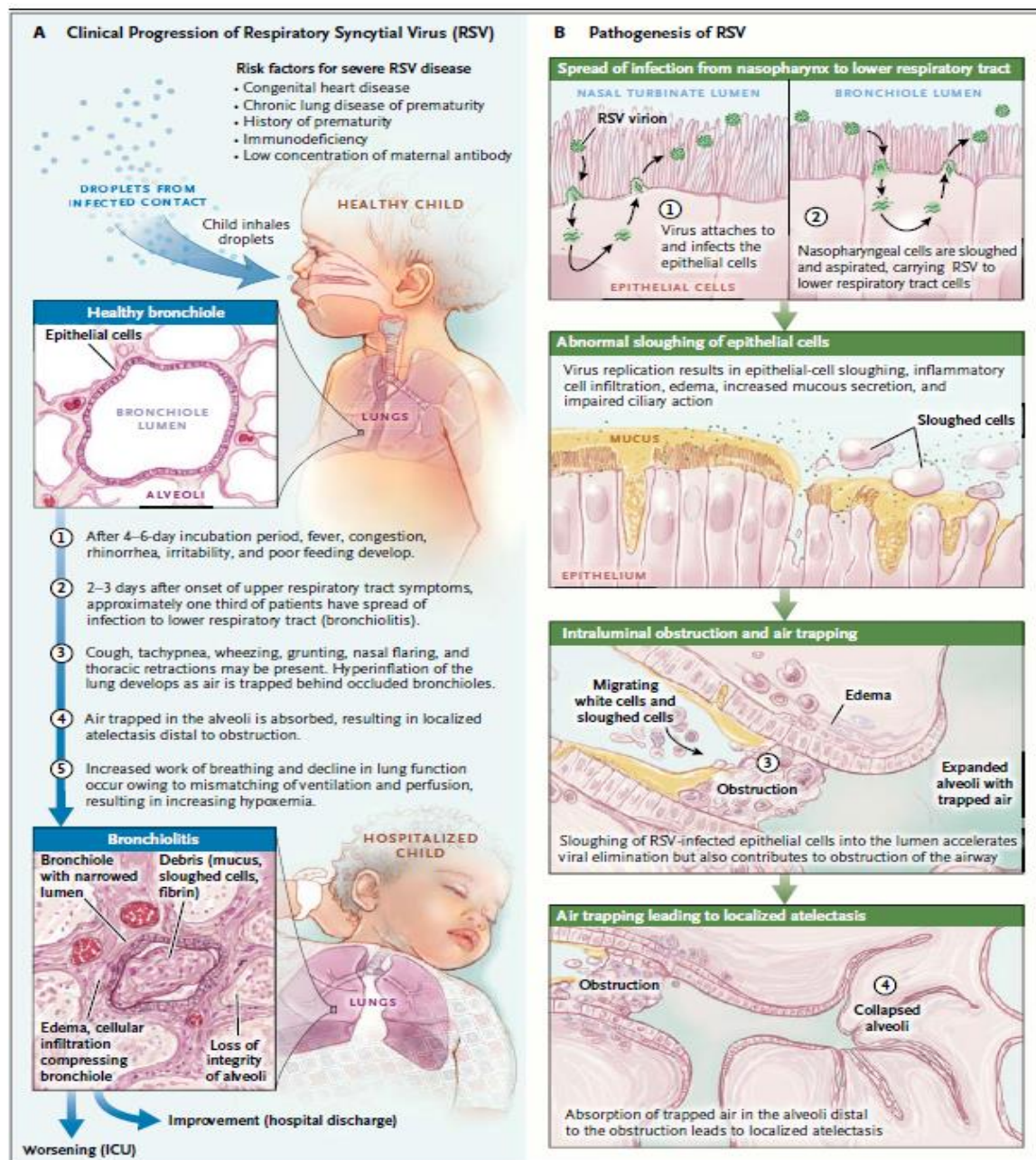
6. ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΕΣ

Respiratory viruses causing bronchiolitis
Respiratory syncytial virus
Rhinovirus
Parainfluenza virus (especially type 3)
Influenza virus
Adenovirus
Human metapneumovirus
Bocavirus
Coronavirus
Measles virus

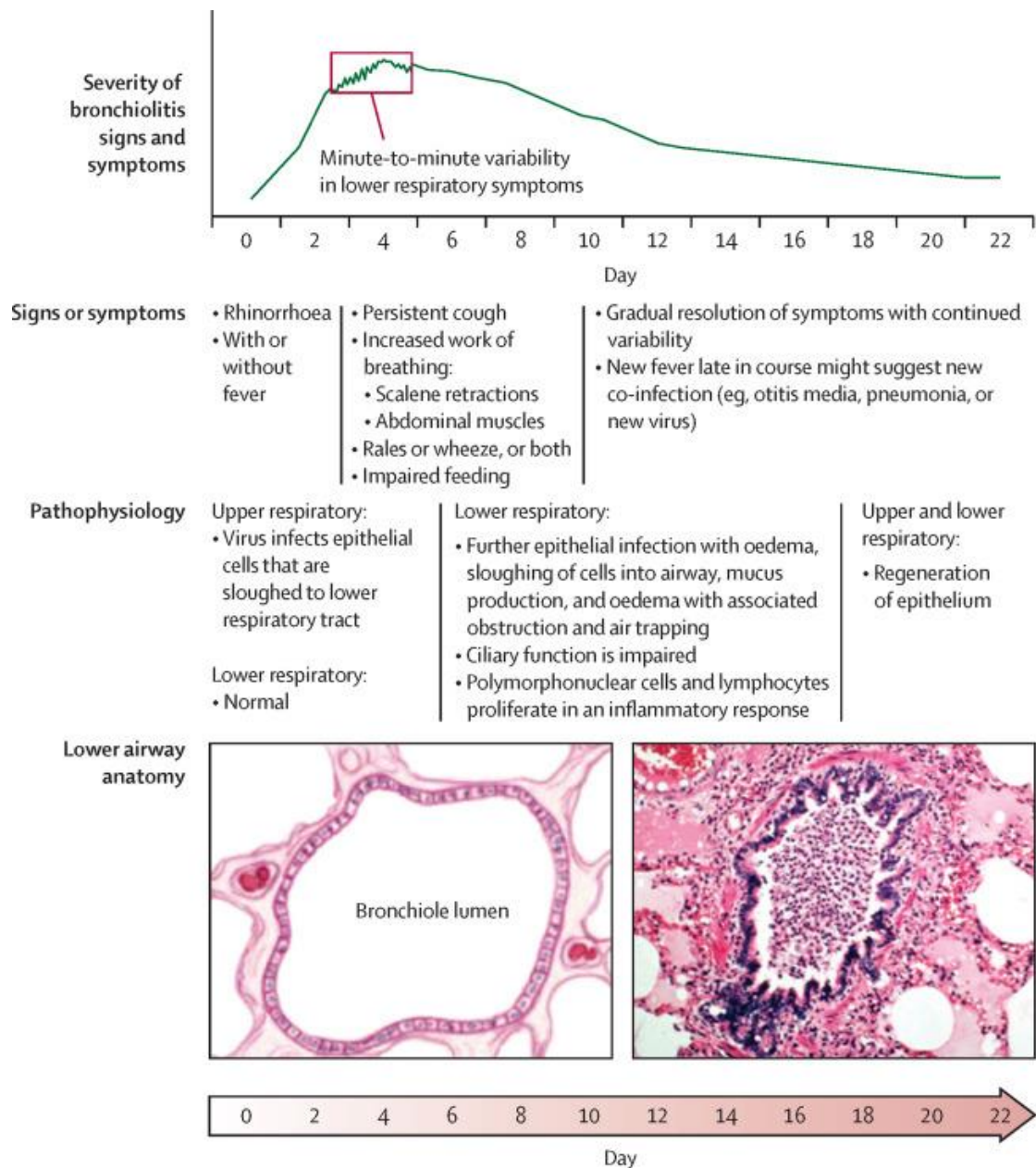
Εικόνα 1 Αιτιολογική ταξινόμηση οξείας βρογχιολίτιδας κατά σειρά συχνότητας (SAMJ, S. Afr. med. j. vol.100 n.5 Pretoria May. 2010)



Εικόνα 2 Δομή του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού. (<https://www.creative-diagnostics.com/tag-respiratory-syncytial-virus-antigens-51>)



Εικόνα 3 Α. Κλινική εξέλιξη της οξείας βρογχιολίτιδας, Β. Παθογένεση της νόσου. (Meissner, H. C. (2016). Viral Bronchiolitis in Children. *New England Journal of Medicine*, 374(1), 62–72.)



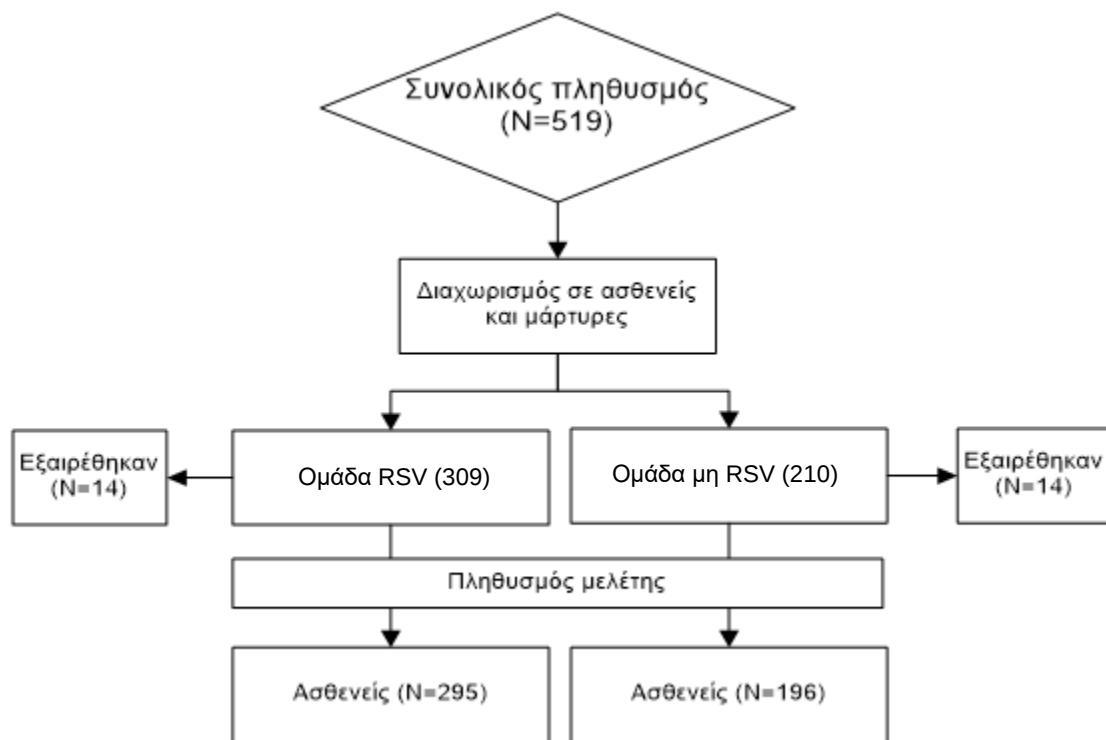
Εικόνα 4 Κλινική εικόνα οξείας βρογχιολίτιδας. (Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. *Viral bronchiolitis. Lancet.* 2017 Jan 14;389(10065):211-224)

	NICE (UK), 2015 ⁴⁸	AAP (USA), 2014 ⁴⁹	CPS (Canada), 2014 ⁴⁵	SIGN (Scotland), 2006 ⁴⁶	Italy, 2014 ⁴⁷	Spain, 2010 ⁴⁸	Australia, 2008 ⁴⁹	France, 2013 ⁵⁰
Diagnostic testing								
Pulse oximetry	No mention about continuous use; intermittent checks should be performed in all children	Not recommended if supplemental oxygen is not required, or if oxyhaemoglobin saturation >90%	Not recommended unless high-risk patients in acute phase of disease; intermittent checks appropriate	Intermittent pulse oximetry should be performed on every child who presents to hospital	No mention	Intermittent pulse oximetry; no clear recommendation for continuous monitoring	No mention	No mention
Chest radiography	Not routinely recommended; consider when intensive care is proposed	Not routinely recommended; consider in severe disease requiring intensive care unit care or signs of airway complication (eg, pneumothorax)	Not routinely recommended; consider when diagnosis is unclear, rate of improvement not as expected, or disease severity indicates other diagnoses	Not routinely recommended; consider with diagnostic uncertainty or atypical disease course	Not routinely recommended	Not routinely recommended; consider if diagnostic uncertainty, atypical presentation, severe disease, or progressive disease course	Not routinely recommended; might be warranted if diagnostic uncertainty, severe respiratory distress, or high risk for severe illness	Not routinely recommended; consider if asymmetrical breath sounds are heard, diagnostic uncertainty, cardiac disease, chronic lung disease, and immunodeficiency
Viral testing	No mention	Not routinely recommended	Not routinely recommended	Rapid respiratory syncytial virus testing recommended for admitted infants to guide cohorting	Respiratory syncytial virus antigen recommended in hospital setting for cohorting and potentially decreasing antibiotic use	Not routinely recommended; respiratory syncytial virus testing might assist with cohorting	Not routinely recommended; consider if diagnostic uncertainty or young febrile infants	Not routinely recommended
Complete blood count	Not routinely recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not routinely recommended	Not recommended	No mention	Obtain if undergoing septic work-up
Blood gas	Not routinely recommended; only if concern for severe worsening respiratory distress or impending respiratory failure	No mention	Not routinely recommended; only if concern for respiratory failure	Not routinely recommended; consider in severe distress or impending respiratory failure	Not routinely recommended	Not routinely recommended; might be useful for severe distress or impending respiratory failure	Not routinely recommended; obtain in severe disease or consider in moderate disease	No mention
Bacterial cultures	Not routinely recommended	No mention	Not routinely recommended	Not routinely recommended	Not routinely recommended	Not routinely recommended	Not routinely recommended	Not routinely recommended; recommended for infants <1 month as part of full septic work-up; not needed for infants 1-3 months unless presenting with signs of severe sepsis

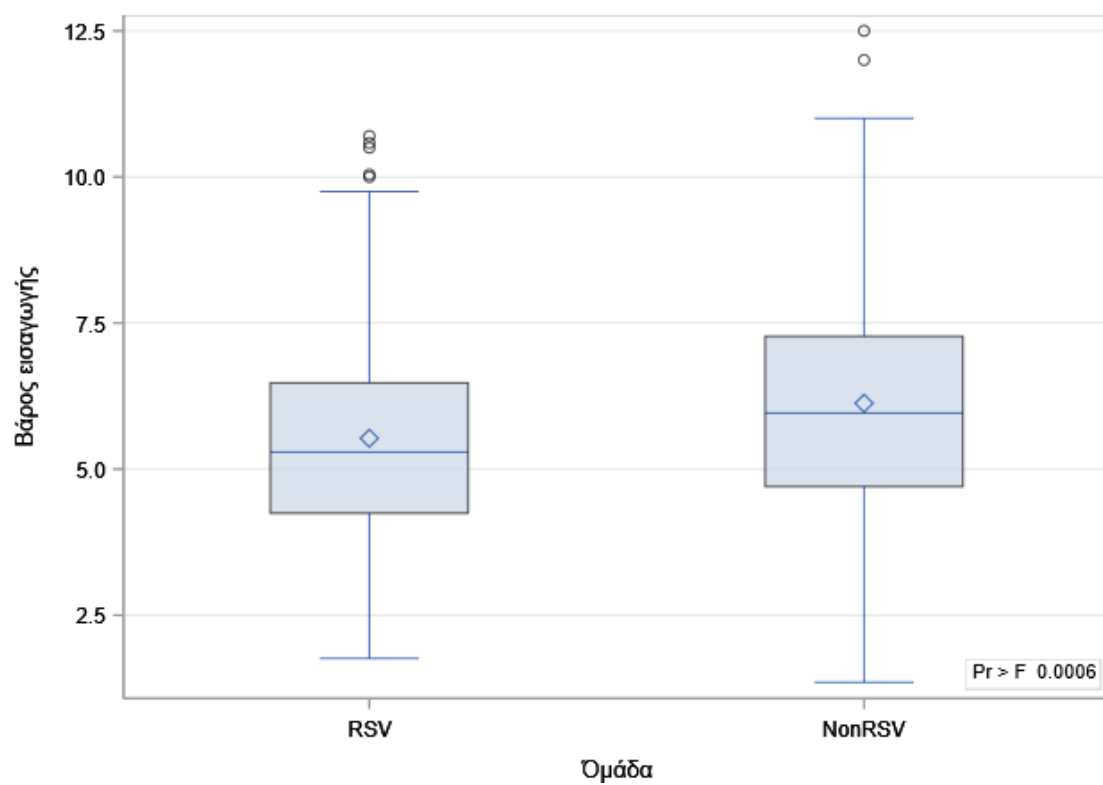
Εικόνα 5 Σύνοψη διεθνών κατευθυντηρίων οδηγιών για το διαγνωστικό έλεγχο της οξείας βρογχιολίτιδας. (Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. Lancet. 2017 Jan 14;389(10065):211-224.)

	NICE (UK), 2015 ¹⁸	AAP (USA), 2014 ¹⁷	CPS (Canada), 2014 ¹⁹	SIGN (Scotland), 2006 ¹⁶	Italy, 2014 ¹⁷	Spain, 2010 ¹⁸	Australia, 2008 ¹⁹	France, 2013 ²⁰
(Continued from previous page)								
Hypertonic saline (nebulised)	Not recommended	Not recommended in emergency department; weak recommendation for inpatients in hospitals with average inpatient length of stay >7.2 h	Not recommended in emergency department or outpatient setting; might be beneficial in inpatients with long length of stay	No mention	Recommended	Recommended for inpatients	No mention	Recommended for inpatients who are moderate to severe
Suctioning	Do not routinely perform; consider upper airway suctioning in those with respiratory distress or feeding difficulties due to upper airway sections; use if apnoea present	Insufficient data; routine use of deep suctioning might not be beneficial	Superficial nasal suctioning at frequent intervals; avoid deep suctioning and long intervals between suctioning	Use nasal suction to clear secretions if respiratory distress due to nasal blockage	Superficial suctioning recommended; deep suctioning not recommended	Superficial nasal suctioning recommended before feeding, sleeping, and assessment	Might be trialled	Superficial nasal suctioning recommended if nasal congestion
Supplemental oxygen	Use if oxygen saturation is persistently <92%	Not recommended if oxyhaemoglobin saturation >90% without acidosis	Use if oxyhaemoglobin saturation <90% to maintain saturations ≥90%	Use of oxygen saturation ≥92% or severe respiratory distress	Use if oxygen saturation is persistently <90–92%	Use if severe respiratory distress or oxygen saturation <92%	Consider if infant <3 months, increased work of breathing, decreased oxygenation during feeds, oxygen saturation <90–92%	Use if oxygen saturation is <92%, or <95% and if signs of severe respiratory distress
Chest physiotherapy	Not routinely recommended unless relevant comorbidities present (eg, spinal muscular atrophy)	Not recommended	Not recommended	Not recommended in infants not admitted to intensive care	Not recommended	Not recommended	Not routinely recommended	Not recommended unless relevant comorbidities (eg, muscular dystrophy or cystic fibrosis), or profound difficulty ventilating
Antibiotic therapy	Not recommended	Not recommended unless strong suspicion or definite concomitant bacterial infection	Not recommended unless clear and documented evidence of secondary bacterial infection	Not recommended	Not recommended unless clear and documented evidence of secondary bacterial infection	Not recommended unless clear bacterial infection	Not routinely recommended; consider with signs of secondary bacterial infection	Not recommended; consider with signs of secondary bacterial infection or severe difficulty with ventilation
Antiviral therapy (ie, ribavirin)	No mention	No mention	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended; might be a role for ribavirin in severely immunocompromised patients	Not routinely recommended	No mention
Cool mist or saline aerosol	No mention	No mention	Not recommended	No mention	Insufficient evidence	Not recommended	Not routinely recommended	No mention
Treatments								
β-agonist bronchodilators	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not routinely recommended; carefully monitored trial might be appropriate	Not routinely recommended; if used, must undergo carefully monitored trial	Not routinely recommended; carefully monitored trial might be considered in infants >9 months, especially with recurrent wheeze	Not recommended in first episode of wheezing; consider trial in child with recurrent wheeze depending on atopic history, case history, and clinical features
Epinephrine	Not recommended	Not recommended	Not routinely recommended; carefully monitored trial might be appropriate	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not routinely recommended	Not routinely recommended
Corticosteroids	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not routinely recommended	Not recommended

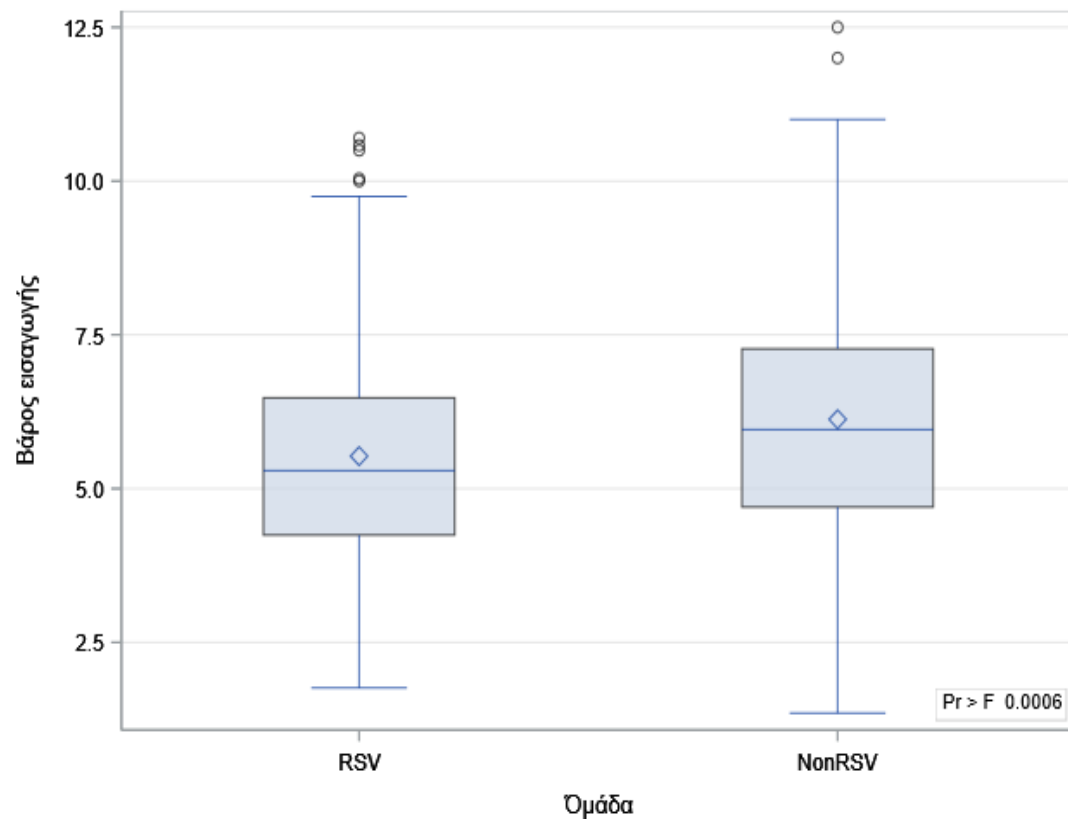
Εικόνα 6 Σύνοψη διεθνών κατευθυντηρίων οδηγιών για τη θεραπεία της οξείας βρογχιολίτιδας. (Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. Lancet. 2017 Jan 14;389(10065):211-224.)



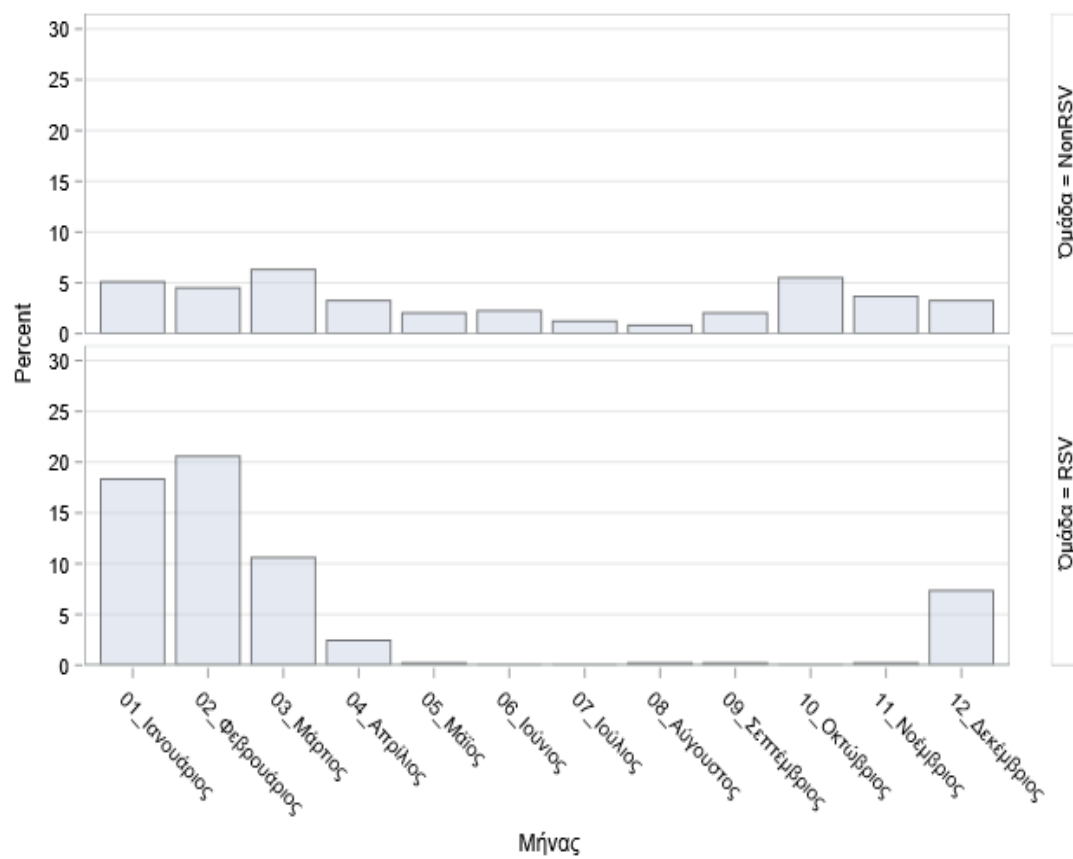
Σχήμα 1 Διάγραμμα με τον πληθυσμό της μελέτης



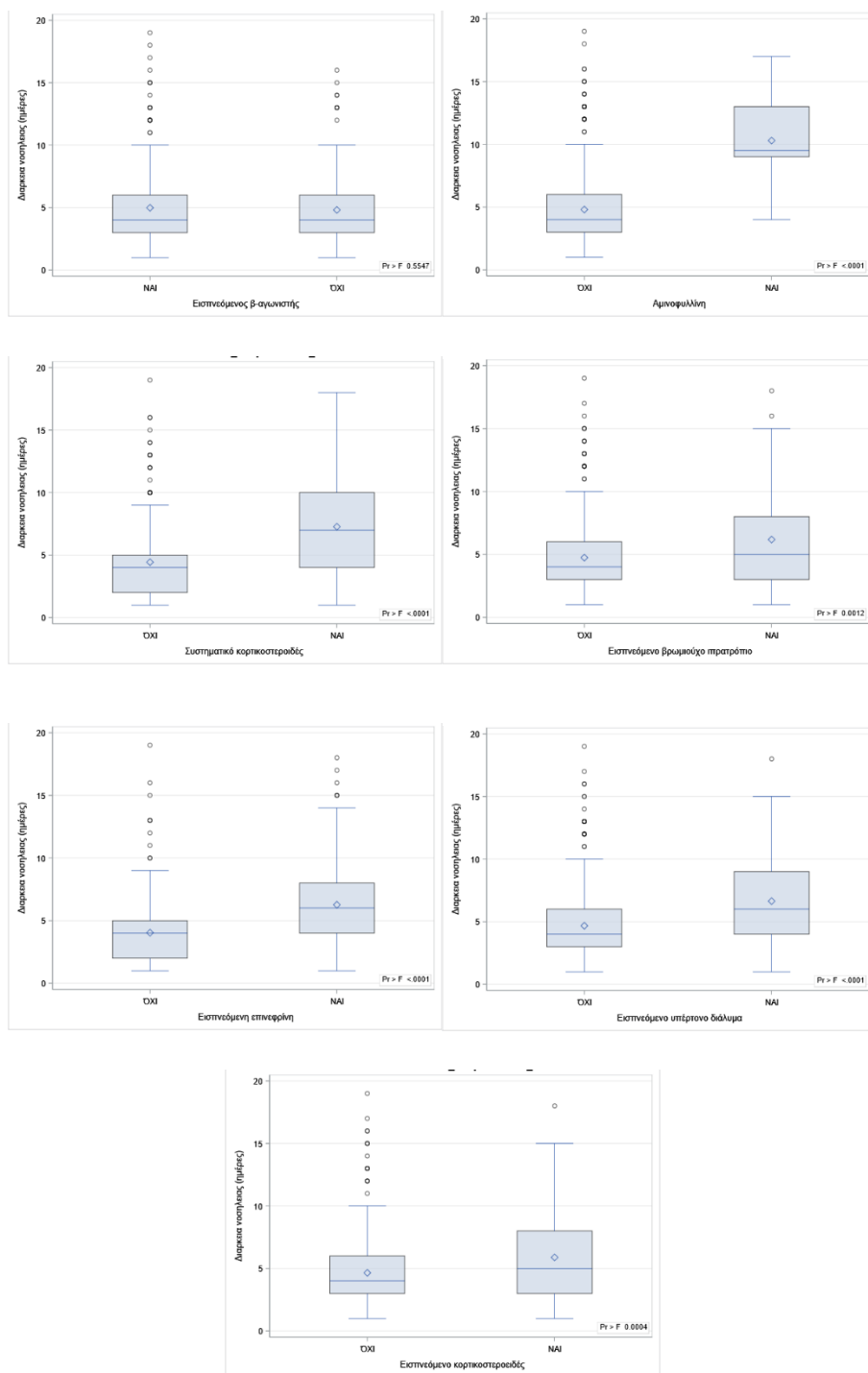
Σχήμα 2 Διάγραμμα box and whisker για την ηλικία των ασθενών ανάμεσα στις δύο ομάδες.



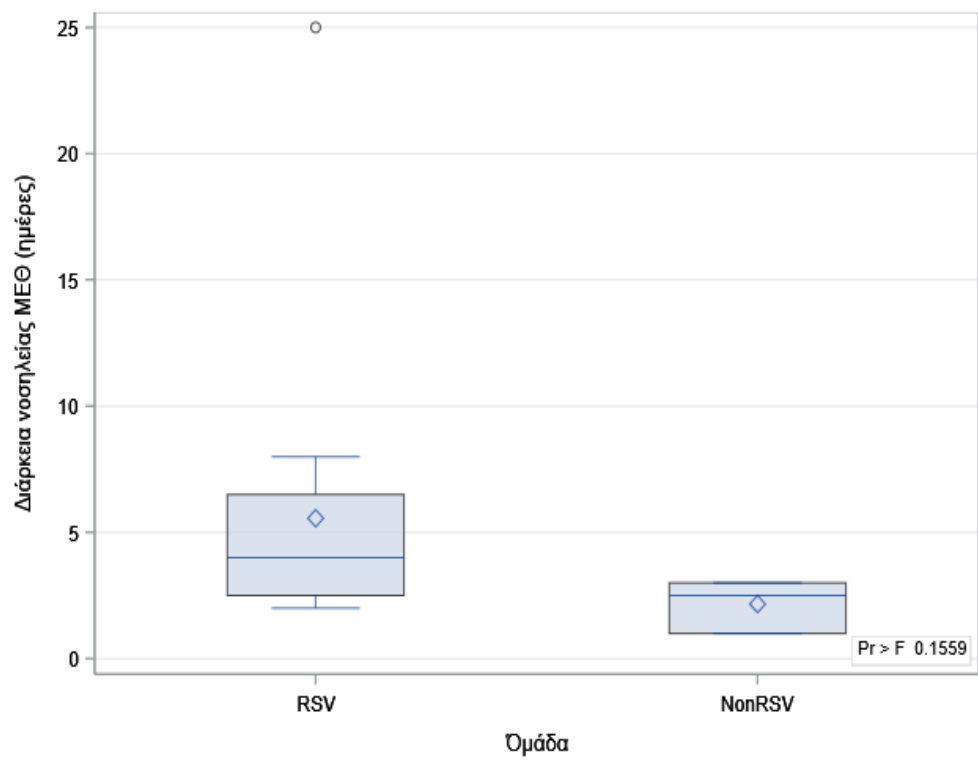
Σχήμα 3 Διάγραμμα box and whisker για το βάρος εισαγωγής των ασθενών ανάμεσα στις δύο ομάδες.



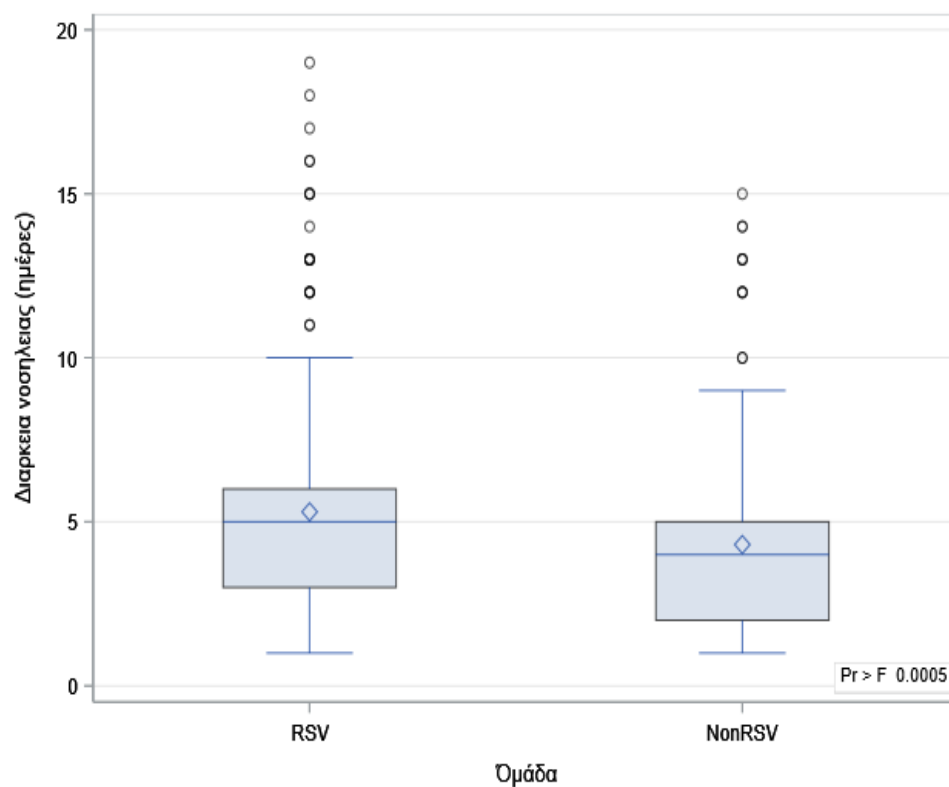
Σχήμα 4 Διάγραμμα για την εποχική κατανομή των ασθενών ανάλογα την ομάδα του πληθυσμού



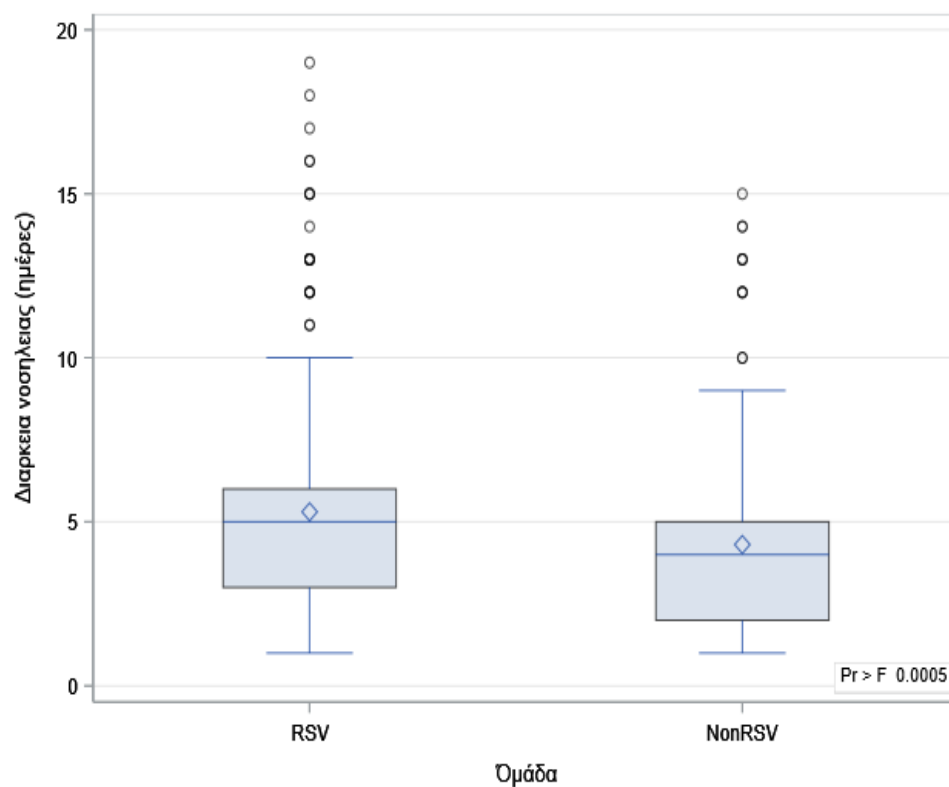
Σχήμα 5 Διαγράμματα box and whisker για το είδος θεραπείας και τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών.



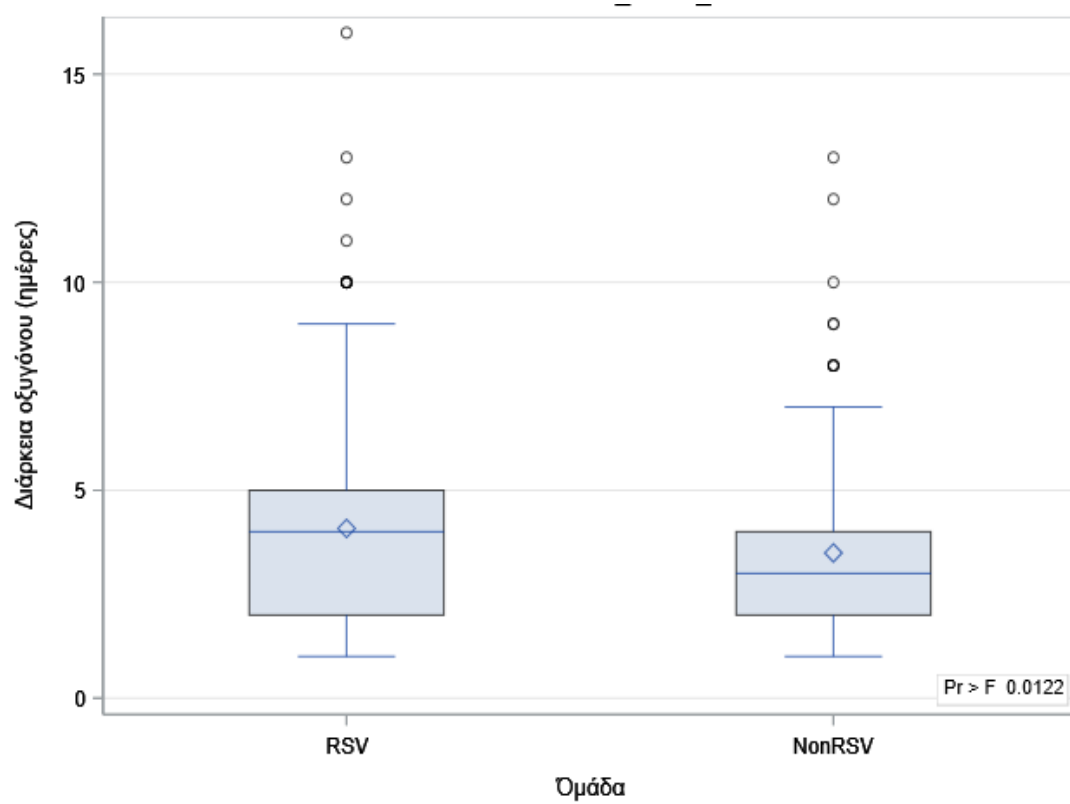
Σχήμα 6 Διάγραμμα box and whisker για τη σύγκριση διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΘ μεταξύ των ομάδων.



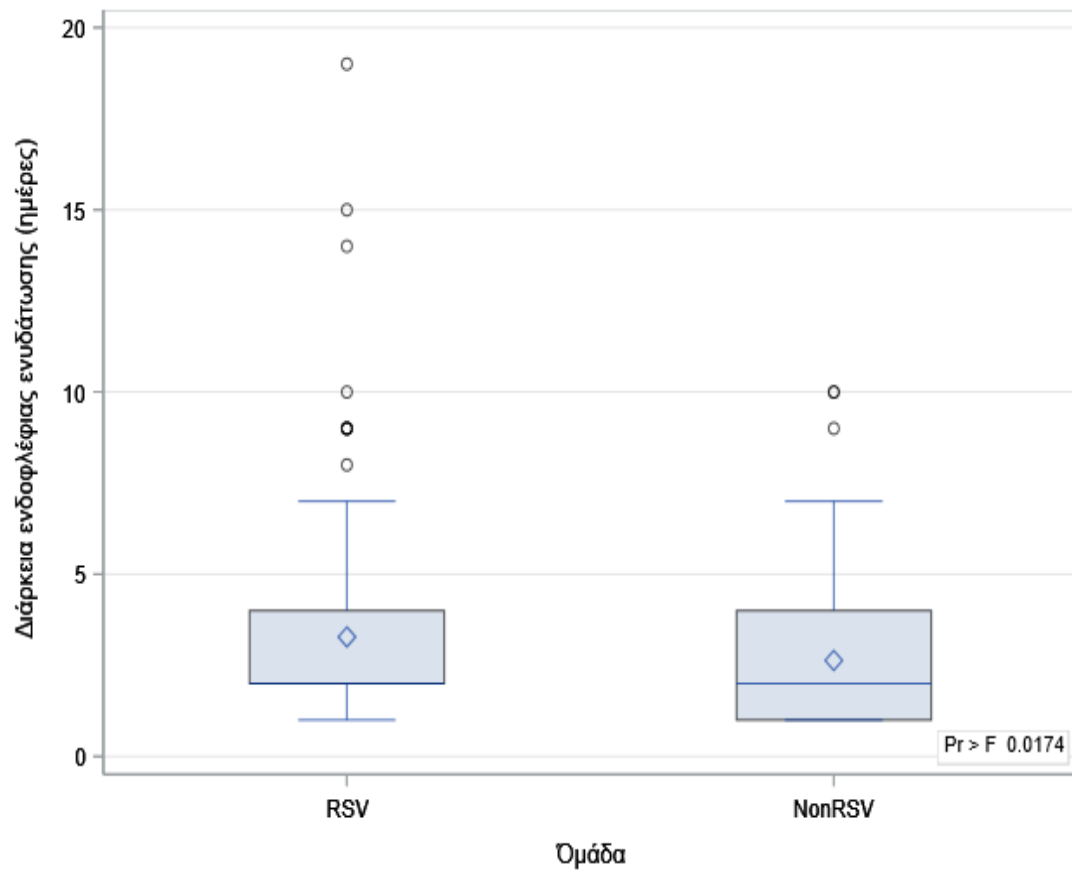
Σχήμα 7 Διάγραμμα box and whisker για τη σύγκριση συνολικής διάρκειας νοσηλείας μεταξύ των ομάδων.



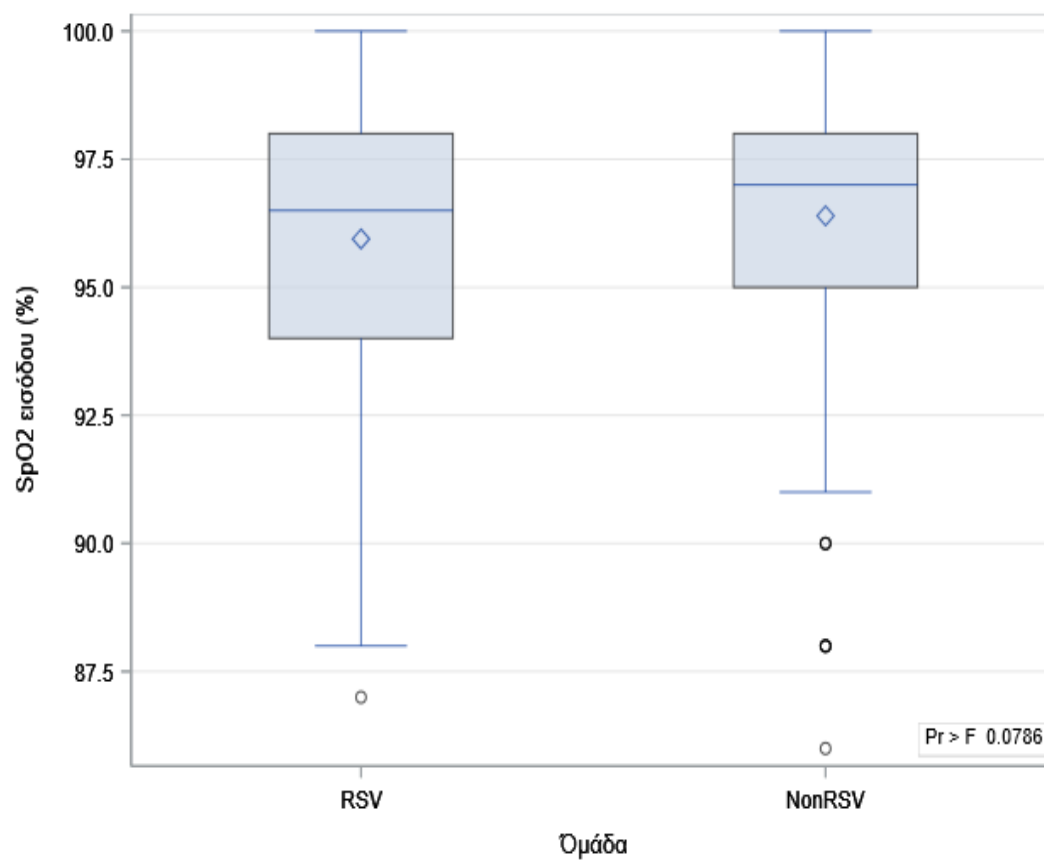
Σχήμα 8 Διάγραμμα *box and whisker* για τη σύγκριση συνολικής διάρκειας νοσηλείας μεταξύ των ομάδων.



Σχήμα 9 Διάγραμμα *box and whisker* για τη σύγκριση της διάρκειας χορήγησης οξυγόνου μεταξύ των ομάδων.



Σχήμα 10 Διάγραμμα *box and whisker* για τη σύγκριση της διάρκειας ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών μεταξύ των ομάδων.



Σχήμα II Σύγκριση του κορεσμού οξυγόνου μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων. ($p=0,0348$ με δοκιμασία Kruskal Wallis)

Πίνακας 1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού σε σχέση με το φύλο.

Ομάδα	Φύλο		
	άρρεν	θήλυ	Σύνολο
Μη RSV	129	67	196
	26.27%	13.65%	39.92%
	65.82%	34.18%	-
	41.35%	37.43%	-
RSV	183	112	295
	37.27%	22.81%	60.08
	62.03%	37.97%	-
	58.65%	62.57%	-
Σύνολο	312	179	491
	63.54%	36.46%	100

Πίνακας 2 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης συνολικά.

Παράμετρος	N	Mean	SD	Min	Max	Median	Q1	Q3	IQR
Ηλικία	491	3.63	2.8	0.5	12	3	2	5	3
Ηλικία κύησης	433	37.63	2.77	24	42.29	38.29	37.1	39.14	2
Βάρος γέννησης	434	2.99	0.67	0.6	5.87	3.1	2.7	3.42	0.72
Βάρος εισαγωγής	483	5.76	1.87	1.4	12.5	5.5	4.45	6.9	2.45

Πίνακας 3 Συχνότητα των μικροβιακών λοιμώξεων στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Νόσος	N (%)
ΟΜΩ	72 (14.66)
Ουρολοίμωξη	12 (2.44)
Μικροβαιμία	5 (1.02)
Πνευμονία	58 (11.84)
Πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη	38 (7.76)
Μηνιγγίτιδα	3 (0.61)

Πίνακας 4 Σύγκριση της συχνότητας των μικροβιακών λοιμώξεων ανά ομάδα.

Νόσος	Στοιχεία	pFisher	OR and 95% CI
ΟΜΩ	Μη RSV vs. OXI(171/40.81%),Μη RSV vs. NAI(25/35.21%) RSV vs. OXI(248/59.19%),RSV vs. NAI(47/64.79%)	0.6590	NA
Μικροβιαμία	Μη RSV vs. OXI(195/40.21%),Μη RSV vs. NAI(1/20%), RSV vs. OXI(290/59.79%),RSV vs. NAI(4/80%)	0.6526	2.7 (0.3-24.2)
Μηνιγγίτιδα	Μη RSV vs. OXI(195/40.04%),Μη RSV vs. NAI(1/33.33%), RSV vs. OXI(292/59.96%),RSV vs. NAI(2/66.67%)	1.0000	1.3 (0.1-14.8)
Πνευμονία	Μη RSV vs. OXI(179/41.44%),Μη RSV vs. NAI(17/29.31%), RSV vs. OXI(253/58.56%),RSV vs. NAI(41/70.69%)	0.0872	1.7 (0.9-3.1)
Πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη	Μη RSV vs. OXI(188/41.59%),Μη RSV vs. NAI(8/21.05%), RSV vs. OXI(264/58.41%),RSV vs. NAI(30/78.95%)	0.0151	2.7 (1.2-6)
Ουρολοίμωξη	Μη RSV vs. OXI(189/39.46%),Μη RSV vs. NAI(7/58.33%), RSV vs. OXI(290/60.54%),RSV vs. NAI(5/41.67%)	0.2356	0.5 (0.1-1.5)

Πίνακας 5 Σύγκριση εργαστηριακών εξετάσεων ανά ομάδα.

Εξέταση	Στοιχεία	pFisher	OR and 95% CI
Θετική καλλιέργεια	Μη RSV vs. OXI(0/0%),Μη RSV vs. NAI(1/33.33%), RSV vs. OXI(23/100%),RSV vs. NAI(2/66.67%)	0.1154	NA
ΟΝΠ	Μη RSV vs. OXI(171/40.81%),Μη RSV vs. NAI(25/35.21%) V vs. OXI(248/59.19%),RSV vs. NAI(47/64.79%)	0.6590	NA
Καλλιέργεια αίματος	Μη RSV vs. OXI(108/45%),Μη RSV vs. NAI(88/35.2%), RSV vs. OXI(132/55%),RSV vs. NAI(162/64.8%)	0.0338	1.5 (1-2.2)
Γενική αίματος	Μη RSV vs. OXI(7/46.67%),Μη RSV vs. NAI(189/39.79%), RSV vs. OXI(8/53.33%),RSV vs. NAI(286/60.21%)	0.6023	1.3 (0.5-3.7)
Βιοχημικός έλεγχος	Μη RSV vs. OXI(7/46.67%),Μη RSV vs. NAI(189/39.79%), RSV vs. OXI(8/53.33%),RSV vs. NAI(286/60.21%)	0.6023	1.3 (0.5-3.7)
Ακτινογραφία θώρακος	Μη RSV vs. OXI(66/42.04%),Μη RSV vs. NAI(130/39.04%), RSV vs. OXI(91/57.96%),RSV vs. NAI(203/60.96%)	0.5539	1.1 (0.8-1.7)
Ηχοκαρδιογράφημα	Μη RSV vs. OXI(158/38.26%),Μη RSV vs. NAI(38/49.35%), RSV vs. OXI(255/61.74%),RSV vs. NAI(39/50.65%)	0.0764	0.6 (0.4-1)

Πίνακας 6 Καταγραφή εργαστηριακών ευρημάτων στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Παράμετρος	N	Mean	SD	Min	Max	Media n	Q1	Q3	IQR
CRP (mg/dl)	459	10.16	15.85	0	148	4	1	14	13
Λευκά Αιμοσφαίρια (/mm ³)	463	12381.5	4966.7	6.5	29600	11300	8900	15200	6300
Ουδετερόφιλα (%)	461	0.37	0.16	0.1	0.84	0.35	0.25	0.47	0.22
Νάτριο (mEq/L)	441	137.32	2.3	128	144	137	136	139	3

Πίνακας 7 Σύγκριση εργαστηριακών ευρημάτων ανά ομάδα.

	RSV (N=295)	Μη RSV (N=196)	
Παράμετρος	Mean±SD	Mean±SD	p
CRP (mg/dl)	10.8±17.38	9.19±13.18	0.8939
Νάτριο (mEq/L)	137.15±2.26	137.57±2.36	0.1246
Ουδετερόφιλα %	0.73±3.73	0.37±0.17	0.7408
Λευκά Αιμοσφαίρια (/mm ³)	11302±4493.2	14033±5209.15	<0.0001

Πίνακας 8 Συχνότητα ακτινογραφικών ευρημάτων στο σύνολο του πληθυσμού.

Απεικονιστικά ευρήματα ακτινογραφίας θώρακος	N (%)
Χωρίς ευρήματα	64 (19.51)
Διάμεσα στοιχεία	125 (38.11)
Πύκνωση	57 (17.38)
Ατελεκτασία	31 (9.45)
Πλευριτική συλλογή	2 (0.61)
Υπεραερισμός πνευμόνων	107 (32.62)
Πνευμοθώρακας	4 (1.22)

Πίνακας 9 Σύγκριση των ομάδων σε σχέση με τις ΟΝΠ που διενεργήθηκαν.

Ομάδα	ΟΝΠ		
	ΟΧΙ	ΝΑΙ	Σύνολο
Μη RSV	192	4	196
	39.18%	0.82%	40%
	97.96%	2.04%	-
	42.2%	11.43%	-
RSV	263	31	294
	53.67%	6.33%	60%
	89.46%	10.54%	-
	57.8%	88.57%	-
Σύνολο	455	35	490
	92.86%	7.14%	100%

Πίνακας 10 Συχνότητα συγγενών καρδιοπαθειών στο σύνολο του πληθυσμού.

Συγγενής καρδιοπάθεια	N (%)
Ωοειδές τρήμα	31 (6.3%)
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	8 (1.6%)
Άλλη καρδιολογική νόσος	13 (2.7%)

Πίνακας II Σύγκριση των δύο ομάδων με βάση τις συγγενείς καρδιοπάθειες.

Ομάδα	Συγγενής καρδιοπάθεια		
	ΟΧΙ	ΝΑΙ	Σύνολο
Μη RSV	173	23	196
	35.38%	4.7%	40.08%
	88.27%	11.73%	-
	39.14%	48.94%	-
RSV	269	24	293
	55.01%	4.91%	59.92%
	91.81%	8.19%	-
	60.86%	51.06%	-
Σύνολο	442	47	489
	90.39%	9.61%	100%

Πίνακας 12 Σύγκριση της θεραπείας που έλαβαν οι δύο ομάδες.

Περιγραφή	Στοιχεία	pValue	pFisher	OR and 95% CI
Εισπνεόμενος θ-αγωνιστής	Μη RSV vs. OXI(69/35.38%),Μη RSV vs. NAI(126/ 64.61%), RSV vs. OXI(128/43.54%),RSV vs. NAI(166/56.46%)	0.0719	0.0745	0.7 (0.5-1)
Συστηματικό κορτικοστεροειδές	Μη RSV vs. OXI(167/85.2%),Μη RSV vs. NAI(29/14.8%), RSV vs. OXI(241/81.97%),RSV vs. NAI(53/ 18.03%)	0.3479	0.3882	1.3 (0.8-2.1)
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	Μη RSV vs. OXI(163/83.16%),Μη RSV vs. NAI(33/ 16.84%), RSV vs. OXI(271/92.18%),RSV vs. NAI(23/7.82%)	0.0021	0.0034	0.4 (0.2-0.7)
Εισπνεόμενη επινεφρίνη	Μη RSV vs. OXI(132/67.35%),Μη RSV vs. NAI(64/32.65%), RSV vs. OXI(167/56.8%),RSV vs. NAI(127/ 43.2%)	0.0190	0.0232	1.6 (1.1-2.3)
Εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	Μη RSV vs. OXI(182/93.33%),Μη RSV vs. NAI(13/6.67%), RSV vs. OXI(248/84.35%),RSV vs. NAI(46/ 15.65%)	0.0028	0.0028	2.6 (1.4-4.9)
Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	Μη RSV vs. OXI(143/72.96%),Μη RSV vs. NAI(53/ 27.04%), RSV vs. OXI(245/83.33%),RSV vs. NAI(49/16.67%)	0.0056	0.0064	0.5 (0.3-0.8)

Πίνακας 13 Σύγκριση της διάρκειας θεραπείας μεταξύ των δύο ομάδων.

Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)	RSV (N=295)		Μη RSV (N=196)		p KW
	N	Mean	N	Mean	
Εισπνεόμενος β-αγωνιστής	166	4.28	126	3.65	0.052241
Αμινοφυλλίνη	7	3.86	3	2.67	0.642387
Συστηματικό κορτικοστεροειδές	52	3.12	29	2.14	0.157503
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	23	4.13	33	2.61	0.027361
Εισπνεόμενη επινεφρίνη	127	4.24	64	3.72	0.188001
Εισπνεόμενο υπέρτονο	45	3.62	13	3.08	0.109949
Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	49	4.67	53	3.70	0.115127

Πίνακας 14 Σύγκριση της θεραπείας και της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών.

Θεραπεία		N	N	Mean	SD	Min	Max	Median	Q1	Q3	IQR	p
	Obs											
Εισπνεόμενος β-αγωνιστής	OXI	197	195	4.82	2.93	1	16	4	3	6	3	0.7927
	NAI	292	291	4.99	3.25	1	19	4	3	6	3	
Αμινοφυλλίνη	OXI	479	476	4.8	3.01	1	19	4	3	6	3	<.0001
	NAI	10	10	10.3	3.8	4	17	9.5	9	13	4	
Συστηματικό κορτικοστεροειδές	OXI	408	406	4.44	2.73	1	19	4	2	5	3	<.0001
	NAI	82	81	7.27	3.84	1	18	7	4	10	6	
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	OXI	434	431	4.74	2.94	1	19	4	3	6	3	0.0144
	NAI	56	56	6.18	4.08	1	18	5	3	8	5	
Εισπνεόμενη επινεφρίνη	OXI	299	297	4.04	2.57	1	19	4	2	5	3	<.0001
	NAI	191	190	6.27	3.43	1	18	6	4	8	4	
Εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	OXI	430	427	4.68	2.93	1	19	4	3	6	3	<.0001
	NAI	59	59	6.64	3.88	1	18	6	4	9	5	
Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	OXI	388	386	4.65	2.93	1	19	4	3	6	3	0.0015

Πίνακας 15 Σύγκριση του αριθμού των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση υγρών μεταξύ των δύο ομάδων.

Ομάδα	Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών		
	OXI	ΝΑΙ	Σύνολο
Μη RSV	75	121	196
	15.34%	24.74%	40.08%
	38.27%	61.73%	-
	50.34%	35.59%	-
RSV	74	219	293
	15.13%	44.79%	59.92%
	25.26%	74.74%	-
	49.66%	64.41%	-
Σύνολο	149	340	489
	30.47%	69.53%	100%

Πίνακας 16 Σύγκριση του αριθμού των ασθενών που εμφάνισαν πυρετό μεταξύ των δύο ομάδων.

Ομάδα	Πυρετός (>38°C)		
	ΟΧΙ	ΝΑΙ	Σύνολο
Μη RSV	132	64	196
	26.94%	13.06%	40%
	67.35%	32.65%	-
	46.48%	31.07%	-
RSV	152	142	294
	31.02%	28.98%	60%
	51.7%	48.3%	-
	53.52%	68.93%	-
Σύνολο	284	206	490
	57.96%	42.04%	100%

Πίνακας 17 Χρόνια νοσήματα στον πληθυσμό της μελέτης

Νόσος	Πλήθος
Προωρότητα	56
IUGR	5
Σύνδρομο Αναπνευστικής δυσχέρειας	24
Βρογχοπνευμονική δυσπλασία	9
Χαμηλό βάρος γέννησης	19
Άλλα χρόνια νόσος	56

7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

7.1 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α΄

Πίνακας 18 Σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών και νοσηλεία σε ΜΕΘ

Μεταβλητή	ΜΕΘ	ΟΧΙ ΜΕΘ	pFisher	OR and 95% CI
ΣΑΔ	1(4.54%)	23(5.07%)	1.0000	0.9 (0.1-6.9)
ΒΠΔ	1(4.54%)	8(1.76%)	0.3492	2.7 (0.3-22.2)
IUGR	0(0%)	5(1.1%)	1.0000	NA
ΧΒΓ	0(0%)	19(4.18%)	1.0000	NA
Άλλη χρόνια νόσος	4(18.18%)	52(11.45%)	0.3120	1.7 (0.6-5.3)
Προωρότητα	4(18.18%)	52(11.45%)	0.3120	1.7 (0.6-5.3)
Θετική καλλιέργεια	1(12.5%)	2(11.1%)	1.0000	1.1 (0.1-14.8)
ΟΜΩ	1(4.54%)	71(15.17%)	0.2266	0.3 (0-2)
Άπνοιες	9(40.91%)	7(1.5%)	<.0001	45.5 (14.7-141)
Μικροδιαιμία	1(4.54%)	4(0.86%)	0.2060	5.5 (0.6-51.6)
Γρίπη	0(0%)	7(1.5%)	1.0000	NA
Μηνιγγίτιδα	1(4.54%)	2(0.43%)	0.1290	11.1 (1-127.3)
Πνευμονία	4(18.18%)	54(11.54%)	0.3148	1.7 (0.6-5.2)
Πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη	6(27.27%)	32(6.84%)	0.0043	5.1 (1.9-14)
Ουρολοίμωξη	0(0%)	12(2.56%)	1.0000	NA
Καλλιέργεια αίματος	18(81.82%)	232(49.57%)	0.0037	4.6 (1.5-13.7)
Γενική αίματος	22(100%)	453(96.8%)	1.0000	NA
Βιοχημικός έλεγχος	22(100%)	453(96.8%)	1.0000	NA
Ακτινογραφία θώρακος	21(95.46%)	312(66.67%)	0.0038	10.5 (1.4-78.8)
Ηχοκαρδιογράφημα	14(63.64%)	63(13.46%)	<.0001	11.3 (4.5-27.9)
ΟΝΠ	9(40.91%)	26(5.56%)	<.0001	11.8 (4.6-30.1)
Φύλο (θήλυ)	2(9.09%)	177(37.82%)	0.0055	0.2 (0-0.7)
Χρόνιο νόσημα	7(31.82%)	104(22.91%)	0.3128	1.6 (0.6-4)
Υπαρξη Συγγενούς καρδιοπάθειας	8(36.36%)	39(8.35%)	0.0005	6.3 (2.5-15.9)
Άλλη καρδιολογική νόσος	2(9.09%)	11(2.36%)	0.1116	4.1 (0.9-20)
Ωοειδές τμήμα	4(18.18%)	27(5.78%)	0.0432	3.6 (1.1-11.4)
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	3(13.64%)	5(1.07%)	0.0038	14.6 (3.2-65.6)
Διάρκεια νοσηλείας ≥7 ημέρες	19(90.48%)	85(18.24%)	<.0001	42.6 (9.7-186.3)
Ατελεκτασία	8(40%)	23(7.49%)	0.0002	8.2 (3.1-22.2)
Πύκνωση	4(20%)	53(17.26%)	0.7614	1.2 (0.4-3.7)
Υπεραερισμός πνευμόνων	10(50%)	96(31.27%)	0.0899	2.2 (0.9-5.5)
Διάμεσα στοιχεία	9(45%)	116(37.78%)	0.6357	1.3 (0.5-3.3)
Χωρίς ευρήματα	2(10%)	62(20.2%)	0.3864	0.4 (0.1-1.9)
Πλευριτική συλλογή	1(5%)	1(0.33%)	0.1188	16.1 (1-267.6)
Πνευμοθώρακας	1(5%)	3(0.98%)	0.2240	5.3 (0.5-53.7)
Πυρετός (>38°C)	14(63.64%)	192(41.03%)	0.0459	2.5 (1-6.1)
Εισπνεόμενος β-αγωνιστής	10(45.46%)	282(60.38%)	0.1852	0.5 (0.2-1.3)
Αμινοφυλλίνη	7(31.82%)	3(0.64%)	<.0001	72.2 (17-306.8)
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	4(18.18%)	52(11.11%)	0.3006	1.8 (0.6-5.5)
Συστηματικό κορτικοστεροειδές	13(59.09%)	69(14.74%)	<.0001	8.4 (3.4-20.3)
Εισπνεόμενη επινεφρίνη	18(81.82%)	173(36.97%)	<.0001	7.7 (2.6-23)
Ανάγκη για οξυγόνο	22(100%)	401(85.68%)	0.0570	NA
Εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	6(27.27%)	53(11.35%)	0.0379	2.9 (1.1-7.8)
Εισαγωγή σε ΜΕΘ	22(100%)	0(0%)	<.0001	NA
Επεμβατικός αερισμός	4(18.18%)	0(0%)	<.0001	NA
Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών	21(95.46%)	319(68.31%)	0.0041	9.7 (1.3-73.1)
Ρινική κάνουλα υψηλής ροής	16(72.73%)	0(0%)	<.0001	NA
Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	6(27.27%)	96(20.51%)	0.4262	1.5 (0.6-3.8)

Πίνακας 19 Σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών και διάρκειας νοσηλείας ≥ 7 ημερών

Μεταβλητή	≥ 7 ημέρες	< 7 ημέρες	pFisher	OR and 95% CI
Χρόνιο νόσημα	36(35.64%)	73(19.62%)	0.0013	2.3 (1.4-3.7)
ΣΑΔ	8(7.92%)	15(4.03%)	0.1189	2 (0.8-5)
ΒΠΔ	4(3.96%)	5(1.34%)	0.1025	3 (0.8-11.5)
IUGR	2(1.98%)	3(0.81%)	0.2903	2.5 (0.4-15.1)
ΧΒΓ	6(5.94%)	13(3.5%)	0.2605	1.7 (0.6-4.7)
Άλλη χρόνια νόσος	17(16.83%)	39(10.48%)	0.0845	1.7 (0.9-3.2)
Προωρότητα	17(16.83%)	39(10.48%)	0.0845	1.7 (0.9-3.2)
Θετική καλλιέργεια	1(7.14%)	2(6.67%)	0.5800	0.4 (0-4.9)
ΟΜΩ	8(7.69%)	64(16.71%)	0.0197	0.4 (0.2-0.9)
Άπνοιες	12(11.54%)	4(1.05%)	$<.0001$	12.3 (3.9-39.1)
Μικροβαιμία	5(4.81%)	0(0%)	0.0004	NA
Γρίπη	4(3.85%)	3(0.78%)	0.0405	5.1 (1.1-23)
Μηνιγγίτιδα	1(0.96%)	2(0.52%)	0.5144	1.8 (0.2-20.6)
Πνευμονία	21(20.19%)	36(9.4%)	0.0052	2.4 (1.4-4.4)
Πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη	18(17.31%)	20(5.22%)	0.0002	3.8 (1.9-7.5)
Ουρολοίμωξη	5(4.81%)	7(1.83%)	0.1432	2.7 (0.8-8.7)
Καλλιέργεια αίματος	75(72.11%)	174(45.43%)	$<.0001$	3.1 (1.9-5)
Γενική αίματος	102(98.08%)	370(96.61%)	0.7483	1.8 (0.4-8.1)
Βιοχημικός έλεγχος	102(98.08%)	370(96.61%)	0.7483	1.8 (0.4-8.1)
Ακτινογραφία θώρακος	88(84.62%)	244(63.71%)	$<.0001$	3.1 (1.8-5.6)
Ηχοκαρδιογράφημα	46(44.23%)	30(7.83%)	$<.0001$	9.3 (5.5-16)
ΟΝΠ	16(15.38%)	19(4.96%)	0.0009	3.5 (1.7-7)
Φύλο (θήλυ)	32(30.77%)	145(37.86%)	0.2066	0.7 (0.5-1.2)
Υπαρξη Συγγενούς καρδιοπάθειας	26(25%)	21(5.5%)	$<.0001$	5.7 (3.1-10.7)
Άλλη καρδιολογική νόσος	10(9.62%)	3(0.78%)	$<.0001$	13.4 (3.6-49.8)
Ωοειδές τρήμα	15(14.42%)	16(4.19%)	0.0005	3.9 (1.8-8.1)
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	5(4.81%)	3(0.78%)	0.0133	6.4 (1.5-27.2)
Ατελεκτασία	15(17.24%)	16(6.67%)	0.0089	2.9 (1.4-6.2)
Πύκνωση	20(22.99%)	37(15.42%)	0.1370	1.6 (0.9-3)
Υπεραερισμός πνευμόνων	33(37.93%)	73(30.42%)	0.2291	1.4 (0.8-2.3)
Διάμεσα στοιχεία	34(39.08%)	91(37.92%)	0.8977	1.1 (0.6-1.7)
Πλευριτική συλλογή	1(1.15%)	1(0.42%)	0.4619	2.8 (0.2-44.9)
Πνευμοθώρακας	4(4.6%)	0(0%)	0.0048	NA
Πυρετός ($>38^{\circ}\text{C}$)	61(58.65%)	144(37.6%)	0.0001	2.4 (1.5-3.7)
Εισπνεόμενος β-αγωνιστής	64(61.54%)	227(59.42%)	0.7358	1.1 (0.7-1.7)
Αμινοφυλλίνη	9(8.65%)	1(0.26%)	$<.0001$	36.1 (4.5-288.4)
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	23(22.12%)	33(8.62%)	0.0004	3 (1.7-5.4)
Συστηματικό κορτικοστεροειδές	41(39.42%)	40(10.44%)	$<.0001$	5.6 (3.3-9.3)
Εισπνεόμενη επινεφρίνη	72(69.23%)	118(30.81%)	$<.0001$	5.1 (3.2-8.1)
Ανάγκη για οξυγόνο	101(97.12%)	319(83.29%)	$<.0001$	6.8 (2.1-22)
Εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	28(26.92%)	31(8.12%)	$<.0001$	4.2 (2.4-7.4)
Εισαγωγή σε ΜΕΘ	19(18.27%)	2(0.52%)	$<.0001$	42.6 (9.7-186.3)
Επεμβατικός αερισμός	4(3.85%)	0(0%)	0.0020	NA
Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών	92(88.46%)	247(64.66%)	$<.0001$	4.2 (2.2-7.9)
Ρινική κάνουλα υψηλής ροής	13(12.5%)	2(0.52%)	$<.0001$	27.2 (6-122.7)
Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	32(30.77%)	69(18.02%)	0.0062	2 (1.2-3.3)

Πίνακας 20 Σύγκριση αριθμητικών μεταβλητών και διάρκειας νοσηλείας ≥ 7 ημερών

	≥ 7 ημέρες (N=104)	< 7 ημέρες (N=383)	
Μεταβλητή	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	p
Βάρος εισαγωγής	4.8 (3.7-6.2)	5.7 (4.6-7.1)	0.000267
Ηλικία	2 (1-4)	3 (2-5)	0.013179
Βάρος γέννησης	3.1 (2.5-3.4)	3.1 (2.7-3.4)	0.504819
CRP (mg/dl)	4 (1-11)	4 (1-14)	0.42351
Νάτριο (mEq/L)	137 (136-139)	137 (136-139)	0.874457
Ουδετερόφιλα (%)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.2-0.5)	0.203399
Λευκά αιμοσφαίρια (/mm ³)	9700 (7700-13900)	11650 (9100-15300)	0.002965
Κύτταρα ENY (/mm ³)	14 (4.5-18)	5 (2-10)	0.105162
Λεύκωμα ENY (mg/dl)	41.5 (29-56)	27.5 (14-38)	0.064551
Γλυκόζη ENY (mg/dl)	64.5 (51-73)	49 (42-54)	0.024945
Ηλικία κύησης	38.3 (37-39)	38.4 (37.2-39.1)	0.381572
Αναπνοές Εισόδου (Αναπνοές/λεπτό)	57 (45-70)	56 (48-60)	0.405923
SpO ₂ εισόδου (%)	97 (95-98)	97 (95-98)	0.461496
Διάρκεια πυρετού (ημέρες)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.916569
Μέγιστο ύψος πυρετού (°C)	38.4 (38.1-38.6)	38.5 (38.2-39)	0.083914
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο β-αγωνιστή	7 (5-9)	3 (2-4)	<.0001
Διάρκεια θεραπείας με αμινοφυλλίνη	3 (2-4)	1 (1-1)	0.156
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	5 (3-7)	2 (1-3)	0.000135
Διάρκεια θεραπείας με συστηματικό κορτικοστεροειδές	2.5 (1.5-5.5)	1 (1-2)	<.0001
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενη επινεφρίνη	6 (4-8)	2 (2-4)	<.0001
Διάρκεια οξυγόνου	6 (5-8)	3 (2-4)	<.0001
Διάρκεια νοσηλείας	9 (7-12)	4 (2-5)	<.0001
Διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ	4 (2-6)	1.5 (1-2)	0.059375
Διάρκεια ενδοφλέβιας ενυδάτωσης	5.5 (4-7)	2 (1-3)	<.0001
Διάρκεια επεμβατικού αερισμού	4.5 (3-5)	NA	NA
Διάρκεια θεραπείας με ρινική κάνουλα υψηλής ροής	2 (2-3)	1.5 (1-2)	0.13804
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	7 (6-9)	2 (2-4)	<.0001
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	4 (3-7)	2 (1-4)	0.001033

Πίνακας 21 Σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών και χορήγησης οξυγόνου

Μεταβλητές	Οξυγόνο (N=423)	OXI οξυγόνο (N=67)	pFisher	OR and 95% CI
ΣΑΔ	21(5.11%)	3(4.62%)	1.0000	1.1 (0.3-3.8)
ΒΠΔ	9(2.19%)	0(0%)	0.6174	NA
IUGR	4(0.97%)	1(1.54%)	0.5217	0.6 (0.1-5.7)
ΧΒΓ	13(3.16%)	6(9.23%)	0.0329	0.3 (0.1-0.9)
Άλλη χρόνια νόσος	48(11.68%)	8(12.31%)	0.8374	0.9 (0.4-2.1)
Προωρότητα	48(11.68%)	8(12.31%)	0.8374	0.9 (0.4-2.1)
Θετική καλλιέργεια	3(12%)	0(0%)	1.0000	NA
ΟΜΩ	52(12.29%)	20(29.85%)	0.0006	0.3 (0.2-0.6)
Άπνοιες	16(3.79%)	0(0%)	0.1450	NA
Μικροβιαίμια	5(1.18%)	0(0%)	1.0000	NA
Γρίπη	7(1.66%)	0(0%)	0.6009	NA
Μηνιγγίτιδα	3(0.71%)	0(0%)	1.0000	NA
Πνευμονία	52(12.29%)	6(8.96%)	0.5436	1.4 (0.6-3.5)
Πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη	35(8.27%)	3(4.48%)	0.4580	1.9 (0.6-6.4)
Ουρολοίμωξη	11(2.6%)	1(1.49%)	1.0000	1.8 (0.2-13.9)
Καλλιέργεια αίματος	221(52.25%)	29(43.28%)	0.1897	1.4 (0.9-2.4)
Γενική αίματος	413(97.64%)	62(92.54%)	0.0412	3.3 (1.1-10.1)
Βιοχημικός έλεγχος	412(97.4%)	63(94.03%)	0.1353	2.4 (0.7-7.7)
Ακτινογραφία θώρακος	296(69.98%)	37(55.22%)	0.0235	1.9 (1.1-3.2)
Ηχοκαρδιογράφημα	70(16.55%)	7(10.45%)	0.2772	1.7 (0.7-3.9)
ΟΝΠ	31(7.33%)	4(5.97%)	1.0000	1.2 (0.4-3.6)
Φύλο (θήλυ)	153(36.17%)	26(38.81%)	0.6839	0.9 (0.5-1.5)
Χρόνιο νόσημα	91(22.14%)	20(30.77%)	0.1544	0.6 (0.4-1.1)
Υπαρξη Συγγενούς καρδιοπάθειας	43(10.19%)	4(5.97%)	0.3732	1.8 (0.6-5.2)
Άλλη καρδιολογική νόσος	11(2.61%)	2(2.98%)	0.6952	0.9 (0.2-4)
Ωοειδές τρήμα	29(6.87%)	2(2.98%)	0.2894	2.4 (0.6-10.3)
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	7(1.66%)	1(1.49%)	1.0000	1.1 (0.1-9.2)
Διάρκεια νοσηλείας ≥7 ημέρες	101(24.05%)	3(4.48%)	<.0001	6.8 (2.1-22)
Ατελεκτασία	29(9.93%)	2(5.71%)	0.5537	1.8 (0.4-8)
Πύκνωση	53(18.15%)	4(11.43%)	0.4785	1.7 (0.6-5.1)
Υπεραερισμός πνευμόνων	89(30.48%)	17(48.57%)	0.0363	0.5 (0.2-0.9)
Διάμεσα στοιχεία	117(40.07%)	8(22.86%)	0.0645	2.3 (1-5.1)
Χωρίς ευρήματα ακτινογραφία θώρακος	55(18.84%)	9(25.71%)	0.3668	0.7 (0.3-1.5)
Πλευριτική συλλογή	2(0.68%)	0(0%)	1.0000	NA
Πνευμοθώρακας	4(1.37%)	0(0%)	1.0000	NA
Πυρετός (>38°C)	172(40.66%)	34(50.75%)	0.1428	0.7 (0.4-1.1)
Εισπνεόμενος β-αγωνιστής	255(60.43%)	37(55.22%)	0.4244	1.2 (0.7-2.1)
Αμινοφυλλίνη	10(2.37%)	0(0%)	0.3711	NA
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	51(12.06%)	5(7.46%)	0.4067	1.7 (0.7-4.4)
Συστηματικό κορτικοστεροειδές	75(17.73%)	7(10.45%)	0.1605	1.8 (0.8-4.2)
Εισπνεόμενη επινεφρίνη	185(43.74%)	6(8.96%)	<.0001	7.9 (3.3-18.7)
Εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	54(12.8%)	5(7.46%)	0.3109	1.8 (0.7-4.7)
Εισαγωγή σε ΜΕΘ	22(5.2%)	0(0%)	0.0570	NA
Επεμβατικός αερισμός	4(0.95%)	0(0%)	1.0000	NA
Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών	316(74.88%)	24(35.82%)	<.0001	5.3 (3.1-9.2)
Ρινική κάνουλα υψηλής ροής	16(3.78%)	0(0%)	0.1451	NA
Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	90(21.28%)	12(17.91%)	0.6280	1.2 (0.6-2.4)

Πίνακας 22 Σύγκριση αριθμητικών μεταβλητών και χορήγηση οξυγόνου

	Οξυγόνο (N=423)	OXI οξυγόνο (N=67)	
Μεταβλητή	Median (Q1-Q3)	Median (Q1-Q3)	p
Βάρος εισαγωγής	5.3 (4.3-6.8)	6 (5.3-7.7)	0.000219
Ηλικία	2 (1-5)	4 (3-7)	<.0001
Βάρος γέννησης	3.1 (2.7-3.4)	2.9 (2.6-3.3)	0.022684
CRP (mg/dl)	4 (1-14)	3 (1-9)	0.320879
Νάτριο (mEq/L)	137 (136-139)	137 (136-139)	0.320229
Ουδετερόφιλα %	0.3 (0.2-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.578828
Λευκά αιμοσφαίρια (/mm ³)	11300 (8900-15150)	11800 (9300-15400)	0.63338
Κύτταρα ENY (/mm ³)	5 (2-15)	NA	NA
Λεύκωμα ENY (mg/dl)	33.5 (23-44)	NA	NA
Γλυκόζη ENY (mg/dl)	54 (48-65)	NA	NA
Ηλικία κύησης	38.4 (37.3-39.1)	38.1 (36.7-39)	0.296099
Αναπνοές Εισόδου (Αναπνοές/λεπτό)	60 (50-65)	50 (43-58)	0.000349
SpO ₂ εισόδου (%)	97 (94-98)	98 (97-99)	<.0001
Διάρκεια πυρετού (ημέρες)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.39976
Μέγιστο ύψος πυρετού (°C)	38.5 (38.2-38.9)	38.5 (38.1-39.1)	0.434949
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο β-αγωνιστή	4 (2-5)	2 (1-4)	0.009845
Διάρκεια αμινοφυλλίνης	2.5 (2-4)	NA	NA
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	3 (1-5)	1 (1-1)	0.017272
Διάρκεια θεραπείας με συστηματικό κορτικοστεροειδές	2 (1-3)	1 (1-2)	0.162766
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενη επινεφρίνη	3 (2-6)	2 (1-2)	0.090664
Διάρκεια οξυγόνου	3 (2-5)	NA	NA
Διάρκεια νοσηλείας	4.5 (3-6)	2 (2-4)	<.0001
Διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ	3.5 (2-5)	NA	NA
Διάρκεια ενδοφλέβιας ενυδάτωσης	2 (2-4)	1 (1-2)	0.000203
Διάρκεια επεμβατικού αερισμού	4.5 (3-5)	NA	NA
Διάρκεια θεραπείας με ρινική κάνουλα υψηλής ροής	2 (2-3)		NA
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	4 (2-6)	2 (1-3)	0.029263
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	3 (2-5)	2 (1-2)	0.279227

Πίνακας 23 Πολυπαραγοντική ανάλυση μεταβλητών που σχετίζονται με την εκδήλωση σοβαρής νόσου όπως εκφράζεται από α) ανάγκη των ασθενών για οξυγόνο, β) μεταφορά στη ΜΕΘ, γ) παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας ίση ή μεγαλύτερη από 7 ημέρες.

Παράγοντας που εισήχθη στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης	Ανάγκη σε Οξυγόνο				Μεταφορά σε ΜΕΘ				Νοσηλεία ≥ 7 ημέρες			
	RSV		Μη RSV		RSV		Μη RSV		RSV		Μη RSV	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Ηλικία	0.74 (0.622-0.88)	0.0007	0.732 (0.593-0.904)	0.0038	-	ns	-	ns	-	ns	0.769 (0.597-0.989)	0.0412
Βάρος εισαγωγής	-	ns	-	ns	0.497 (0.297-0.834)	0.0081	-	ns	0.652 (0.482-0.883)	0.0056	-	ns
Ουρολοίμωξη	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Άπνοιες OXI vs NAI	-	ns	-	ns	0.061 (0.008-0.447)	0.006	0.002 (<0.001 -0.031)	$<.0001$	-	ns	-	ns
Μικροδιαμία	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Πνευμονία OXI vs NAI	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	0.211 (0.047-0.949)	0.0425
Πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Μηνιγγίτιδα	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Γρίπη OXI vs NAI	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	0.056 (0.004-0.786)	0.0325
Συγγενείς καρδιοπάθειες	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Εισπνεόμενος β-αγωνιστής OXI vs NAI	0.186 (0.061-0.568)	0.0031	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο OXI vs NAI	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	0.096 (0.016-0.591)	0.0115	0.173 (0.047-0.641)	0.0087
Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Συστηματικό κορτικοστεροειδές OXI vs NAI	-	ns	-	ns	0.033 (0.006-0.184)	0.0001	-	ns	0.06 (0.019-0.192)	$<.0001$	-	ns
Εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Εισπνεόμενη επινεφρίνη OXI vs NAI	0.051 (0.006-0.41)	0.0051	-	ns	-	ns	-	ns	0.107 (0.041-0.276)	$<.0001$	0.395 (0.158-0.988)	0.0471
Αιμοφυλλίνη	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Επεμβατικός αερισμός	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Ρινική κάνουλα υψηλής ροής	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών OXI vs NAI	0.223 (0.083-0.6)	0.003	0.254 (0.093-0.693)	0.0075	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Πυρετός ($>38^{\circ}\text{C}$) OXI vs NAI	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	0.117 (0.047-0.293)	$<.0001$	-	ns
CRP (mg/dl)	-	ns	-	ns	1.05 (1.019-1.083)	0.0015	-	ns	-	ns	-	ns
Λευκά αιμοσφαίρια (/mm ³)	-	ns	-	ns	1 (0.999-1)	0.0172	-	ns	-	ns	-	ns
Ουδετερόφιλα %	-	ns	110.719 (2.846- >999.999)	0.0117	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Νάτριο (mEq/L)	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Χρόνιο νόσημα OXI vs NAI	-	ns	0.104 (0.012-0.88)	0.0378	-	ns	-	ns	0.276 (0.104-0.735)	0.01	-	ns
Υπαρξη Συγγενούς καρδιοπάθειες OXI vs NAI	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	0.217 (0.071-0.667)	0.0076
Προωρότητα	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
IUGR	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
ΣΑΔ No vs Yes	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	0.168 (0.035-0.818)	0.0272
ΒΠΔ	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
ΧΒΓ No vs Yes	-	ns	25.555 (1.749-373.433)	0.0179	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Άλλη χρόνια νόσος	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Ωοειδές τρήμα	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns	-	ns

7.2 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β'

Πίνακας 24 Διαφορές μεταξύ RSV και OXI RSV οξείας βρογχολίτιδας

Μεταβλητές	RSV (N=295)	Μη RSV (N=196)	p	OR (96%CI)
Ηλικία	2 (1-4)	3 (2-6)	0.000004	na
Φύλο (θήλυο)	112(37.97%)	67(34.18%)	0.443900	1.2 (0.8-1.7)
Ηλικία κύησης	38.4 (37.6-39.1)	38.3 (36.9-39.1)	0.273074	na
Βάρος γέννησης	3.1 (2.8-3.4)	3 (2.5-3.4)	0.084502	na
Βάρος εισαγωγής	5.3 (4.3-6.5)	6 (4.7-7.3)	0.000497	na
ΟΜΩ	47(15.93%)	25(12.76%)	0.363500	1.3 (0.8-2.2)
Άπνοιες	10(3.4%)	6(3.06%)	1.000000	1.1 (0.4-3.1)
Μικροβαιμία	4(1.36%)	1(0.51%)	0.652600	2.7 (0.3-24.2)
Γρίπη	3(1.02%)	4(2.04%)	0.445300	0.5 (0.1-2.2)
Μηνιγγίτιδα	2(0.68%)	1(0.51%)	1.000000	1.3 (0.1-14.8)
Πνευμονία	41(13.95%)	17(8.67%)	0.087200	1.7 (0.9-3.1)
Πιθανή σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη	30(10.2%)	8(4.08%)	0.015100	2.7 (1.2-6)
Ουρολοίμωξη	5(1.7%)	7(3.57%)	0.235600	0.5 (0.1-1.5)
Χρόνιο νόσημα	57(19.79%)	54(28.57%)	0.035000	0.6 (0.4-0.9)
ΣΑΔ	12(4.17%)	12(6.35%)	0.292700	0.6 (0.3-1.5)
ΒΠΔ	4(1.39%)	5(2.65%)	0.328600	0.5 (0.1-2)
IUGR	4(1.39%)	1(0.53%)	0.652600	2.6 (0.3-23.9)
ΧΒΓ	8(2.78%)	11(5.82%)	0.148900	0.5 (0.2-1.2)
Άλλη χρόνια νόσος	30(10.42%)	26(13.76%)	0.309000	0.7 (0.4-1.3)
Προωρότητα	30(10.42%)	26(13.76%)	0.309000	0.7 (0.4-1.3)
Υπαρξη Συγγενούς καρδιοπάθειας	24(8.19%)	23(11.74%)	0.212000	0.7 (0.4-1.2)
Άλλη καρδιολογική νόσος	8(2.73%)	5(2.55%)	1.000000	1.1 (0.3-3.3)
Ωοειδές τρήμα	13(4.44%)	18(9.18%)	0.038600	0.5 (0.2-1)
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία	4(1.36%)	4(2.04%)	0.719300	0.7 (0.2-2.7)
Καλλιέργεια αίματος	162(55.1%)	88(44.9%)	0.033800	1.5 (1-2.2)
Γενική αίματος	286(97.28%)	189(96.43%)	0.602300	1.3 (0.5-3.7)
Βιοχημικός έλεγχος	286(97.28%)	189(96.43%)	0.602300	1.3 (0.5-3.7)
Ακτινογραφία θώρακος	203(69.05%)	130(66.33%)	0.553900	1.1 (0.8-1.7)
Ηχοκαρδιογράφημα	39(13.26%)	38(19.39%)	0.076400	0.6 (0.4-1)
ΟΝΠ	31(10.54%)	4(2.04%)	0.000200	5.7 (2-16.3)
Ατελεκτασία	23(11.28%)	8(6.45%)	0.175400	1.8 (0.8-4.3)
Πύκνωση	39(19.12%)	18(14.52%)	0.367300	1.4 (0.8-2.6)
Υπεραερισμός πνευμόνων	67(32.84%)	40(32.26%)	0.999900	1 (0.6-1.7)
Διάμεσα στοιχεία	75(36.76%)	50(40.32%)	0.558400	0.9 (0.5-1.4)
Χωρίς ευρήματα ακτινογραφία θώρακος	37(18.14%)	27(21.77%)	0.473000	0.8 (0.5-1.4)
Πλευριτική συλλογή	2(0.98%)	0(0%)	0.528300	NA

Πνευμοθώρακας	1(0.49%)	3(2.42%)	0.153400	0.2 (0-1.9)
CRP (mg/dl)	4 (1-14)	4 (1-13)	0.893949	na
Νάτριο (mEq/L)	137 (136-139)	138 (136-139)	0.124600	na
Ουδετερόφιλα%	0.4 (0.2-0.5)	0.3 (0.3-0.5)	0.740772	na
Λευκά αιμοσφαίρια (/mm3)	10600 (8300-13900)	13300 (9900-17200)	<0.000001	na
Θετική καλλιέργεια	2(8%)	1(100%)	0.115400	NA
Κύτταρα ENY (/mm3)	5 (2-15)	6 (2-10)	0.543418	na
Λεύκωμα ENY (mg/dl)	30.5 (20.5-43.5)	46.5 (43-50)	0.229929	na
Γλυκόζη ENY (mg/dl)	54 (47.5-66.5)	53 (53-53)	0.804042	na
Αναπνοές Εισόδου (Αναπνοές/λεπτό)	58 (49-64)	55 (45-60)	0.249258	na
SpO2 εισόδου (%)	96.5 (94-98)	97 (95-98)	0.034781	na
Πυρετός (>38°C)	142(48.3%)	64(32.65%)	0.000800	1.9 (1.3-2.8)
Διάρκεια πυρετού (ημέρες)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.108787	na
Μέγιστο ύψος πυρετού (°C)	38.5 (38.2-38.9)	38.5 (38.2-39)	0.663664	na
Εισπνεόμενος β-αγωνιστής	166(56.46%)	126(64.61%)	0.074500	0.7 (0.5-1)
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο β-αγωνιστή (ημέρες)	4 (2-5)	3 (2-5)	0.052241	na
Διάρκεια αμινοφυλλίνης (ημέρες)	3 (2-4)	2 (1-5)	0.642387	na
Αμινοφυλλίνη	7(2.38%)	3(1.54%)	0.746600	1.6 (0.4-6.1)
Εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο	23(7.82%)	33(16.84%)	0.003400	0.4 (0.2-0.7)
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο βρωμιούχο ιπρατρόπιο (ημέρες)	4 (1-6)	2 (1-3)	0.027361	na
Συστηματικό κορτικοστεροειδές	53(18.03%)	29(14.8%)	0.388200	1.3 (0.8-2.1)
Διάρκεια θεραπείας με συστηματικό κορτικοστεροειδές (ημέρες)	2 (1-3.5)	1 (1-3)	0.157503	na
Εισπνεόμενη επινεφρίνη	127(43.2%)	64(32.65%)	0.023200	1.6 (1.1-2.3)
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενη επινεφρίνη (ημέρες)	4 (2-6)	3 (2-5)	0.188001	na
Ανάγκη για οξυγόνο	261(88.78%)	162(82.65%)	0.060500	1.7 (1-2.8)
Διάρκεια οξυγόνου (ημέρες)	4 (2-5)	3 (2-4)	0.008640	na
Επεμβατικός αερισμός	4(1.36%)	0(0%)	0.153700	NA
Διάρκεια επεμβατικού αερισμού (ημέρες)	4.5 (3-5)	-	na	na
Ρινική κάνουλα υψηλής ροής	11(3.74%)	5(2.55%)	0.606700	1.5 (0.5-4.3)
Διάρκεια θεραπείας με ρινική κάνουλα (ημέρες)	2 (2-4)	2 (1-3)	0.272469	na
Εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές	49(16.67%)	53(27.04%)	0.006400	0.5 (0.3-0.8)
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές (ημέρες)	4 (2-7)	2 (2-5)	0.115127	na
Ενδοφλέβια χορήγηση υγρών	219(74.74%)	121(61.74%)	0.002600	1.8 (1.2-2.7)
Διάρκεια ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών (ημέρες)	2 (2-4)	2 (1-4)	0.003546	na
Εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα	46(15.65%)	13(6.67%)	0.002800	2.6 (1.4-4.9)
Διάρκεια θεραπείας με εισπνεόμενο υπέρτονο διάλυμα (ημέρες)	3 (2-5)	2 (1-4)	0.109949	na
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	5 (3-6)	4 (2-5)	0.000033	na
Διάρκεια νοσηλείας ≥7ημέρες	71(24.23%)	33(17.01%)	0.070400	1.6 (1-2.5)
Εισαγωγή σε ΜΕΘ	16(5.44%)	6(3.06%)	0.268100	1.8 (0.7-4.7)
Διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ (ημέρες)	4 (2.5-6.5)	2.5 (1-3)	0.015020	na