

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:**

**«ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ – ΕΡΕΥΝΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΩΝ  
ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΓΡΙΠΗ ΚΑΤΑ  
ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 2015-2016 ΚΑΙ 2016-2017**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΙΧΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΩΤΣΙΑ ΑΛΚΗΣΤΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2018**

## Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**1. Μίχος Αθανάσιος (Επιβλέπων)**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**2. Χαρμανδάρη Ευαγγελία**

Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

**3. Συριοπούλου Βασιλική**

Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

*Στους γονείς, τους φίλους και τους δασκάλους μου*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εκπονήθηκε στη Β' Παιδιατρική κλινική του νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» και θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόθερμα τις Διευθύντριες και το Διευθυντή μου, τις Επιμελήτριες μου και κυρίως όλες τις συνειδικευόμενές μου για τη στήριξη και βοήθειά τους.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Μίχο, ο οποίος ως επιβλέπων με συμβούλευσε καθ' όλη τη διαδικασία εκπόνησης αυτής της εργασίας και χωρίς την πολύτιμη βοήθειά και καθοδήγησή του, δε θα μπορούσε να έχει ολοκληρωθεί.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω να δώσω στους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών και κυρίως τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κα Συριοπούλου και κα Χαρμανδάρη, για όσα με δίδαξαν και για τα κίνητρα που μου έδωσαν, καθώς επίσης και στη γραμματεία του Προγράμματος για τη συνεχή βοήθεια σε όσα διαδικαστικά προβλήματα προέκυψαν.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στο Παιδιάτρο και φίλο μου, Μάριο Δέτση, για τις συμβουλές του και τη βοήθεια του στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, όπως και στο μικροβιολόγο Μίνα Μάτσα για τα στοιχεία που με βοήθησε να συλλέξω και τις πληροφορίες που μου έδωσε σχετικά με την εργαστηριακή ταυτοποίηση του ιού.

Τέλος, νομίζω δεν μπορώ να μην ευχαριστήσω αρκετά τη φίλη και συνάδελφο Ιωάννα Φαράκλα για τη συνεχή της παρουσία σε όλη αυτή τη διαδικασία. Την ευχαριστώ για τη βοήθεια, τις συμβουλές και τη στήριξη (πρακτική και ψυχολογική) που αμέριστα που με προσέφερε.

Μέσα σε όλες τις δυσκολίες και υποχρεώσεις που βρίσκουμε διαρκώς στη ζωή μας, υπάρχει πάντα ένας τρόπος να ανταπεξέλθει κανείς πιο εύκολα. Να έχει γύρω του ανθρώπους που θεωρεί φίλους (είτε είναι φίλοι, γονείς, αδέρφια, σύντροφοι ή συνάδελφοι) και τους ευχαριστώ πραγματικά όλους που υπάρχουν.

«Η φιλία δεν είναι απαραίτητη, όπως δεν είναι η φιλοσοφία ή η τέχνη. Δεν έχει αξία για την επιβίωση. Περισσότερο, είναι ένα από εκείνα τα πράγματα που κάνουν την επιβίωση να αξίζει.» (C.S. Lewis, 1898-1963, Ιρλανδός συγγραφέας).

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή

Η γρίπη είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Η κλινική της εικόνα ποικίλει με συχνότερες εκδηλώσεις το εμπύρετο και σημεία- συμπτώματα από το αναπνευστικό. Σκοπός της μελέτης ήταν η περιγραφή των επιδημιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν με γρίπη κατά τη διάρκεια δύο συνεχόμενων περιόδων γρίπης, σε συγκεκριμένη παιδιατρική κλινική.

### Μεθοδολογία

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη με δεδομένα που συλλέχθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους των παιδιών που είχαν νοσηλευτεί στη Β' Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων "Π. & Α. Κυριακού" κατά τις περιόδους γρίπης 2015-2016 και 2016-2017. Συμπεριλήφθησαν μόνο παιδιά στα οποία υπήρξε εργαστηριακά ταυτοποιημένη γρίπη. Έγινε καταγραφή και ανάλυση δεδομένων σχετικά με τα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με γρίπη, την εμβολιαστική τους κάλυψη, τη θεραπεία και τις τυχόν επιπλοκές.

### Αποτελέσματα

100 παιδιά συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, εκ των οποίων τα 62 αγόρια. Ο υπότυπος Α της γρίπης επικράτησε κατά την περίοδο 2015-2016 (70,5%), ενώ ο υπότυπος Β κατά την περίοδο 2016-2017 (58,9%). Ο υπότυπος Β συσχετίστηκε με παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας (P-value: 0,013). Η κλινική εικόνα των παιδιών κατά την εισαγωγή τους ήταν εμπύρετο (88%), αναπνευστική σημειολογία (41%), μυϊκή αδυναμία (34%), νευρολογική σημειολογία (23%) και γαστρεντερικές διαταραχές (12%). Η μυϊκή αδυναμία συσχετίστηκε με τον υπότυπο Β (P-value: <0,001). 83 παιδιά έλαβαν αντιϊκή θεραπεία και το 43,21% αυτών εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Επιπλοκές παρατηρήθηκαν σε 55 παιδιά (58% μυοσκελετικές, 20% νευρολογικές). Μόνο 1 παιδί είχε εμβολιαστεί έναντι γρίπης.

### Συμπεράσματα

Η επιδημιολογία της γρίπης ποικίλει κάθε χρόνο λόγω των αντιγονικών εκροπών και μετατροπών του ιού. Τα μεγαλύτερα παιδιά έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης από τον υπότυπο Β και εμφάνισης μυοσκελετικών επιπλοκών. Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα σχετικά με την ανάγκη αντιϊκής θεραπείας και κατά πόσο αυτή μπορεί να συσχετιστεί με μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών και επιπρόσθετα καλύτερη ενημέρωση σχετικά με την ανάγκη ανοσοποίησης έναντι της γρίπης στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό.

## ABSTRACT

### Background

Influenza is associated with severe morbidity and mortality in children and adults. Signs and symptoms of upper and/or lower respiratory tract involvement are common, but the presentation varies. The aim of this study was to describe the epidemiological and clinical characteristics of children hospitalized for influenza during two consecutive seasons in a tertiary pediatric department.

### Methods

Data were retrospectively collected from medical records of children who were hospitalized at the Second Department of Pediatrics, “P.&A. Kyriakou” Children’s Hospital, Athens during 2015-2016 and 2016-2017 flu seasons. Only children with laboratory confirmed influenza were included. Data regarding clinical and epidemiological characteristics, immunization coverage, treatment and complications were analyzed and compared between the two flu seasons.

### Results

100 children (62 male) were included. Virus type A prevailed during 2015-2016 (70,5%), while type B during 2016-2017 (58,9%). Type B was associated with older children (P-value: 0,013). Children were presented with fever (88%), gastrointestinal complaints (12%), respiratory distress (41%), neurological symptoms (23%) and muscular weakness (34%). Muscular weakness was associated with type B influenza (P-value: <0.001). 83 children received antiviral treatment. 43,21% of them within the first 48h of symptoms onset. Complications were observed in 55 children (58% musculoskeletal, 20% neurological). Only 1 child was immunized for influenza.

### Conclusions

Influenza epidemiology varies every year because of viral antigenic shifts and drifts. Older children seem to be at higher risk of type B influenza and musculoskeletal complications. More data are needed regarding the need for universal influenza vaccination in childhood as well as for antiviral treatment and whether antiviral treatment is associated with a shorter length of hospitalization or a lower risk of complications

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	9
<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	10
<b>2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ</b> .....	10
<b>3. Ο ΙΟΥΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ</b> .....	11
<i>3.Α. ΙΟΛΟΓΙΑ</i> .....	11
<i>3.Β. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΝΔΗΜΙΚΗ ΑΠΕΙΛΗ</i> .....	12
<i>3.Γ. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ</i> .....	13
<i>3.Δ. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ</i> .....	13
<b>4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ</b> .....	14
<b>5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ</b> .....	15
<b>6. ΕΠΠΛΟΚΕΣ</b> .....	16
<b>7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ</b> .....	21
<i>7.Α. ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ</i> .....	21
<i>7.Β. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ</i> .....	21
<i>7.Γ. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ</i> .....	23
<b>8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ</b> .....	24
<b>9. ΠΡΟΛΗΨΗ</b> .....	25
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	28
<b>1. ΣΚΟΠΟΣ – ΣΤΟΧΟΣ</b> .....	29
<b>2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b> .....	29
<i>2.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</i> .....	29
<i>2.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</i> .....	30
<i>2.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ</i> .....	32
<i>2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</i> .....	32

<b>3.</b>	<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	<b>33</b>
3.1.	<i>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</i>	33
3.2.	<i>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ</i>	41
3.3.	<i>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ</i>	44
3.4.	<i>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ</i>	45
3.5.	<i>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ</i>	46
<b>4.</b>	<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>49</b>
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>55</b>
	<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>	<b>63</b>



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γρίπη είναι από τις πιο συχνές ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος που επηρεάζουν όλες τις ηλικιακές ομάδες, σημαντικά δε τα βρέφη και τα παιδιά. Η λοίμωξη και οι επιπλοκές της είναι υπεύθυνες για σημαντικό αριθμό νοσηλειών και θνητότητας σε ετήσια βάση. Εμφανίζεται σε ετήσια κρούσματα, κυρίως κατά τη χειμερινή περίοδο στα εύκρατα κλίματα, ενώ σε θερμότερες χώρες η νόσος μπορεί να εμφανιστεί καθ' όλη τη διάρκεια του έτους.(1) Είναι μια οξεία ασθένεια του αναπνευστικού συστήματος που προκαλείται από τους ιούς της γρίπης Α και Β και παρόλο που συχνά αποτελεί μια αυτοπεριοριζόμενη και χωρίς επιπλοκές νόσο σε υγιή παιδιά, μπορεί να συσχετιστεί και με βαριά νοσηρότητα και θνησιμότητα.(2, 3) Ο φόβος μιας πανδημίας της γρίπης ελλοχεύει όταν απομονώνονται νέα στελέχη. Η αναγνώριση και η πρόληψη αυτών γίνονται επιτακτική προτεραιότητα. Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στην πρόληψη της γρίπης μέσω ανοσοποίησης, ενώ τα διαθέσιμα αντικά φάρμακα λειτουργούν όχι μόνο ως θεραπεία, αλλά και ως προληπτικοί παράγοντες.(1)

## 2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η κλινική εικόνα της γρίπης περιγράφεται ήδη στην Ιπποκρατική Συλλογή. Η γρίπη εμφανίστηκε πολλές φορές με μορφή επιδημίας ήδη από το Μεσαίωνα και μάλιστα ορισμένες φορές με τη μορφή ληθαργικής εγκεφαλίτιδας.(4) Στοιχεία επιδημιών από γρίπη εντοπίζονται έως και 2000 χρόνια πριν, ωστόσο η πρώτη πραγματική πανδημία (διηπειρωτική) συνέβη το 1580(1) Οι ιοί της γρίπης απομονώθηκαν για πρώτη φορά το 1933.(5) Η αντιγονική δομή των ιών που προκάλεσαν επιδημίες - πανδημίες πριν από αυτή την εποχή βασίστηκαν σε ανάλυση αντισωμάτων των ατόμων που είχαν νοσήσει σε αυτές. Μέχρι σήμερα έχουν παρατηρηθεί πανδημίες τις εξής περιόδους:

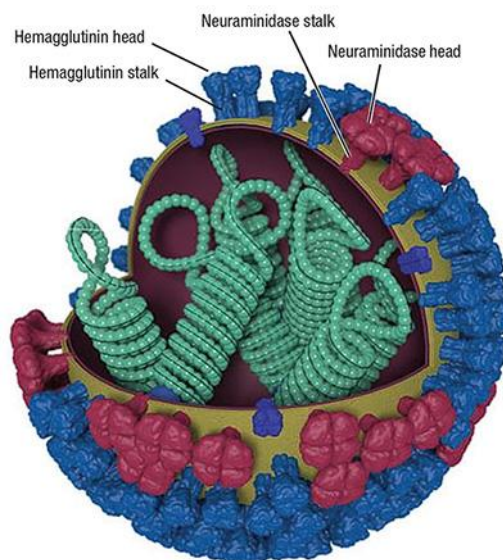
- 1889: η πρώτη πανδημία της σύγχρονης εποχής με προέλευση τη Νότιο Κίνα - ενοχοποιείται ο υπότυπος H3N2
- 1918-1919: γνωστή και ως Ισπανική γρίπη, η οποία θεωρήθηκε το πιο θανάσιμο συμβάν στην ανθρώπινη ιστορία με περίπου 50 εκατομμύρια νεκρούς παγκοσμίως - ενοχοποιείται ο προερχόμενος από τα πτηνά υπότυπος H1N1(6, 7)
- 1957: η Ασιατική γρίπη από τον υπότυπο H2N2
- 1968: η γρίπη του Hong Kong από τον υπότυπο H3N2 και τέλος
- 2009: επανεμφανίστηκε, ο προερχόμενος από χοίρους αυτή τη φορά, υπότυπος H1N1 με 60 εκατομμύρια νοσούντες, 270.000 νοσηλείες και 12.270 θανάτους στις ΗΠΑ.(8) Υπήρξαν δε και 317 παιδιατρικοί θάνατοι.(9)

Οι ιοί της γρίπης απομονώθηκαν για πρώτη φορά το 1933. Η αντιγονική δομή των ιών που προκάλεσαν επιδημίες - πανδημίες πριν από αυτή την εποχή βασίστηκαν σε ανάλυση αντισωμάτων των ατόμων που είχαν νοσήσει σε αυτές.(10)

### 3. Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ

#### 3.Α. ΙΟΛΟΓΙΑ

Ο ιός της γρίπης ανήκει στην οικογένεια των ορθομυξοϊών και χωρίζεται σε 3 αντιγονικούς τύπους, Α, Β, C με τα στελέχη του τελευταίου να μην προκαλούν μεγάλη νοσηρότητα. Τα σωματίδια του ιού είναι σφαιρικά με διάμετρο 80-120 nm και παρουσιάζουν ελικοειδή συμμετρία. Αποτελούνται από 8 τμήματα RNA αρνητικής πολικότητας ποικίλου μήκους, που περιβάλλονται από ένα εσωτερικό πρωτεϊνικό στρώμα και μια εξωτερική λιπιδική διπλοστιβάδα. Μέσα σε αυτή τη στιβάδα είναι ενσωματωμένες πολυάριθμες χαρακτηριστικές πρωτεΐνες του ιού, που προβάλλουν από την επιφάνειά του. Οι προσεκβολές του ιού είναι 2 ειδών: τα μόρια της αιμαγλουτινίνης (H) και τα μόρια της νευραμινιδάσης (N).(1) (εικόνα 1)



*Εικόνα 1. Τρισδιάστατη εικόνα ιού*

Επάνω σε κάθε ιικό σωματίδιο υπάρχουν περίπου 500 μόρια αιμαγλουτινίνης ή αιμοσυγκολλητίνης (H), με τα οποία ο ιός αναγνωρίζει και προσκολλάται πάνω στα κύτταρα του ξενιστή πριν τη μόλυνση. Έναντι του μορίου της αιμοσυγκολλητίνης παράγονται αντισώματα. Άλλωστε ο ορός αιμοσυγκολλητίνη αναφέρεται στη συγκόλληση που προκαλεί ο ιός όταν αναμειχθεί με ερυθρά αιμοσφαίρια. Η ιδιότητα αυτή έχει εφαρμογή στις

ορολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της γρίπης, όπως τη δοκιμασία αναστολής αιμοσυγκόλλησης.(5)

Επάνω σε κάθε ιό υπάρχουν περίπου 100 μόρια νευραμινιδάσης (N), τα οποία διαφέρουν σε μορφή και λειτουργία από τα μόρια της αιμοσυγκολλητίνης. Με την ενζυμική τους δράση συμβάλλουν στην απελευθέρωση του ιού από το μολυσμένο κύτταρο μετά τον πολλαπλασιασμό του μέσα σε αυτό. Έναντι των μορίων της νευραμινιδάσης του ιού της γρίπης παράγονται αντισώματα, τα οποία όμως είναι λιγότερο σημαντικά για την άμυνα του οργανισμού από εκείνα που παράγονται έναντι της αιμοσυγκολλητίνης.

### **3.B. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΝΔΗΜΙΚΗ ΑΠΕΙΛΗ**

Το RNA του ιού της γρίπης μπορεί να αναδιαταχθεί αν παραπάνω από ένας υπότυπος γρίπης προσβάλλουν τον ίδιο ξενιστή. Τα υψηλά ποσοστά μεταλλαγής είναι χαρακτηριστικά των RNA ιών που σε αντίθεση με τους DNA ιούς στερούνται διορθωτικής ικανότητας. Σε περιπτώσεις λοιπόν που συμβαίνει γενετική αναδιάταξη του RNA του ιού που κωδικοποιεί την αιμαγλουτινίνη ή τη νευραμινιδάση, επέρχεται και αλλαγή στη δομή αυτών με αποτέλεσμα να υπάρχει και αλλαγή στην αντιγονικότητα αυτών. Αντιγονικές μεταβολές, κυρίως των ιών της γρίπης A, συμβαίνουν συχνά. Η μεταβολή μπορεί να συμβεί μόνο στην αιμαγλουτινίνη ή μόνο στη νευραμινιδάση ή ακόμη και στις δύο ταυτόχρονα. Όταν η μεταβολή είναι μικρή ονομάζεται αντιγονική εκτροπή (antigenic drift) και είναι υπεύθυνη για την εποχιακή ποικιλία των υποτύπων της γρίπης A, που προκαλούν ετήσιες επιδημίες, ενώ όταν είναι μεγάλη ονομάζεται αντιγονική μετατροπή (antigenic shift) και αν ένας υπότυπος με καινούρια αιμαγλουτινίνη (ή καινούρια νευραμινιδάση) εισέλθει στον ανθρώπινο πληθυσμό και έχει τη δυνατότητα μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο προκαλεί εν δυνάμει πανδημία.(2, 10)

Έως σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 17 αντιγόνα αιμαγλουτινίνης και 10 νευραμινιδάσης.(11) Πολλοί από αυτούς τους υποτύπους φυσιολογικά μολύνουν πτηνά, τα οποία μπορούν να μολυνθούν ταυτόχρονα από πολλούς διαφορετικούς υποτύπους και έτσι λειτουργούν ως γενετική δεξαμενή για νέα στελέχη γρίπης. Οι άνθρωποι είναι ευάλωτοι σε περιορισμένο αριθμό υποτύπων γρίπης. Ανθρώπινη λοίμωξη και αποτελεσματική μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο έχει επιτευχθεί από μόνο 3 αιμαγλουτινίνες και 2 νευραμινιδάσες σε 3 συνδυασμούς: H1N1, H2N2, και H3N2.(12) Λόγω προτιμήσεων στις θέσεις πρόσδεσης διαφορετικοί υπότυποι προσβάλλουν πτηνά και διαφορετικοί ανθρώπους. Ωστόσο, οι χοίροι είναι ευάλωτοι και σε ανθρώπινους υποτύπους και σε υποτύπους πτηνών με αποτέλεσμα να παίζουν το ρόλο δοχείου μίξης από το οποίο μπορούν να προκύψουν νέοι υπότυποι που να

μολύνουν και ανθρώπους. Πρόσφατα 2 υπότυποι γρίπης Α με προέλευση τα πτηνά (H5N1 και H7N9) ήταν υπεύθυνοι για ανθρώπινη νόσο σε ομάδες Ασιατικών χωρών με αποτέλεσμα πολλές νοσηλείες και αυξημένη θνησιμότητα.(13, 14)

### **3.Γ. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

Με την εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων, ο ιός εγκαθίσταται ανάλογα με το μέγεθος των σταγονιδίων στη βλεννώδη μεμβράνη του ανώτερου αναπνευστικού ή απευθείας στις κυψελίδες. Στη βλεννώδη μεμβράνη ο ιός μέσω της αιμαγλουτινίνης έρχεται σε επαφή με βλεννοπρωτεΐνες που περιέχουν σιαλικό οξύ και ενώνεται με αυτό. Το κύτταρο εισάγει τον ιό μέσω ενδοκυττάρωσης. Στη συνέχεια απελευθερώνεται το ιικό RNA και ξεκινά ο ιικός πολλαπλασιασμός στον πυρήνα του κυττάρου. Η νευραμινιδάση βοηθά τη διάσπαση της ένωσης ιού - σιαλικού οξέος, ώστε να ελευθερωθεί ο ιός και να προσβάλλει τα υπόλοιπα επιθηλιακά κύτταρα. Στην περίπτωση που υπάρχουν ειδικά έναντι του ιού αντισώματα από προηγούμενη λοίμωξη με το ίδιο στέλεχος του ιού, τα ειδικά εκκριτικά IgA αντισώματα θα εξουδετερώσουν τον ιό. Εάν ο ιός απελευθερωθεί με την ενέργεια της νευραμινιδάσης από τη βλεννώδη μεμβράνη ή δεν εξουδετερωθεί από τα ειδικά IgA αντισώματα, τότε προσκολλάται στα κύτταρα του κροσσώτου επιθηλίου όπου και συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται.

Ο ιός ελευθερώνεται από τα κύτταρα και μεταδίδεται σε άλλες περιοχές του αναπνευστικού συστήματος/ Στη συνέχεια καταστρέφονται οι κροσσοί, τα κύτταρα από επιμήκη γίνονται στρογγυλά, ο πυρήνας μικραίνει και τελικά τεμαχίζεται.. Η καταστροφή των κυττάρων προκαλεί φλεγμονή και οίδημα με προσέλκυση των φαγοκυττάρων. Η άμεση προστατευτική ανταπόκριση του οργανισμού είναι η παραγωγή ιντερφερονών από τα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον ιό. Οι ιντερφερόνες διαχέονται και προστατεύουν τα παρακείμενα κύτταρα πριν τα προσβάλλει ο ιός. Η ανταπόκριση του ανοσολογικού συστήματος οδηγεί στην παραγωγή ειδικών αντισωμάτων, τα οποία εξουδετερώνουν τον ιό και περιορίζουν τη μετάδοση του σε άλλα κύτταρα. Παράλληλα υπάρχει ανταπόκριση των Τ κυττάρων τα οποία επιδρούν στις γλυκοπρωτεΐνες των ιών που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων, με αποτέλεσμα την καταστροφή τους από τα Τ κυτταροτοξικά κύτταρα.

### **3.Α. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ**

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), η ονοματολογία των ιών της γρίπης περιλαμβάνει τον τύπο του ιού, δηλαδή Α, Β, C, τον αρχικό ξενιστή (εκτός του

ανθρώπου) από τον οποίο απομονώθηκε ο ιός π.χ. χοίρος, τη γεωγραφική προέλευση π.χ. Κίνα, τον αριθμό του ιού π.χ. 3, το έτος της απομόνωσης π.χ.1998 και μέσα σε παρένθεση την αντιγονική περιγραφή της αιμοσυγκολλητίνης και της νευραμινιδάσης του ιού π.χ. H3N2. Έτσι για παράδειγμα η ονοματολογία ενός ιού τύπου Α που απομονώθηκε το 2009 στην Καλιφόρνια από άνθρωπο, με αριθμό ιού 7 θα είναι Α/California/7/2009(H1N1).

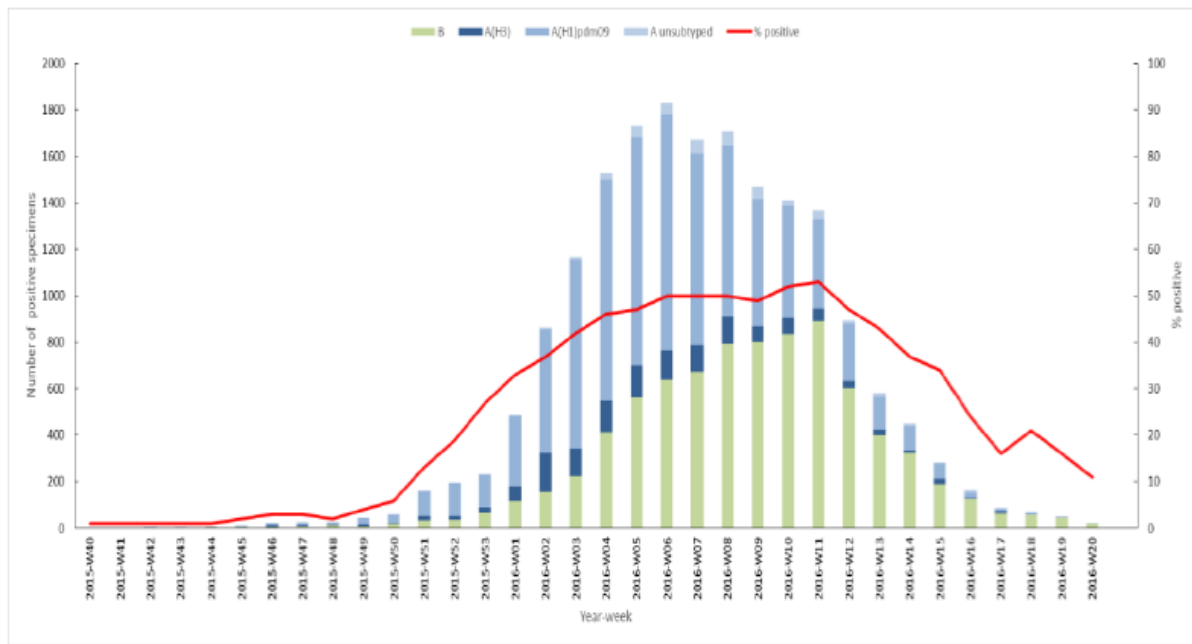
#### **4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ**

Οι επιδημίες γρίπης συμβαίνουν κάθε χρόνο κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών σε εύκρατα κλίματα, με έξαρση κατά κανόνα τον Ιανουάριο ή το Φεβρουάριο στο βόρειο ημισφαίριο. Δεν υπάρχει σαφής περίοδος γρίπης στις χώρες του ισημερινού, καθώς κρούσματα εμφανίζονται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Τα παιδιά είναι σημαντικοί φορείς της νόσου γιατί προσβάλλονται πιο εύκολα και έχουν παρατεταμένο ιικό φορτίο σε σχέση με τους ενήλικες.

Η έξαρση των κρουσμάτων συμβαίνει νωρίτερα στον παιδιατρικό πληθυσμό και η αύξηση των απουσιών από το σχολείο των νοσούντων με γρίπη παιδιών προηγείται της αύξηση των απουσιών από τη δουλειά των ενηλίκων. Πέρα όμως από σχολεία και νοσοκομεία, έξαρση επιδημιών παρατηρείται και σε πολύ διαφορετικές τοποθεσίες όπως κρουαζιερόπλοια και αεροπλάνα.(15)

Ο ιός της γρίπης παραμένει σταθερός σε χαμηλή υγρασία και ψυχρές θερμοκρασίες, συνθήκες που προάγουν την μετάδοσή του.(16) Κάθε επιδημική έξαρση της γρίπης εισβάλλει ταχύτατα με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η πρόβλεψη του χρόνου αλλά και του τόπου εκδήλωσής της, ενώ συχνά προκαλεί την αποδιοργάνωση της επαγγελματικής και κοινωνικής ζωής, την υπέρμετρη αύξηση της κατανάλωσης φαρμάκων και όχι σπάνια, την αύξηση της θνησιμότητας. Μεταξύ 2004 και 2012, το ετήσιο ποσοστό θνησιμότητας της γρίπης σε παιδιά <19 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες κυμάνθηκε από 0,05 έως 0,38 ανά 100.000 άτομα/ έτος.

Η συχνότητα εμφάνισης της γρίπης σε παιδιά ποικίλει από χρόνο σε χρόνο και κυμαίνεται μεταξύ 10 και 40 % κατά τη διάρκεια μιας τυπικής περιόδου γρίπης. Τα κρούσματα αρχίζουν να αυξάνονται περίπου τον Ιανουάριο και κορυφώνονται Φεβρουάριο – Μάρτιο σε όλες τις χώρες της Ευρώπης. [Εικόνα 2](17)



**Εικόνα 2.** Ποσοστό θετικών δειγμάτων γρίπης ανά ορότυπο 2015-2016 ανά εβδομάδα έτους σε 39 χώρες τις Ευρώπης για παιδιά και ενήλικες. (17)

Ο ιός της γρίπης μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο, πρωτίστως μέσω επαφής με αναπνευστικές εκκρίσεις (παρμός, βήχας, ομιλία, άγγιγμα) ή και από μολυσμένες επιφάνειες που μπορούν επίσης να μεταδώσουν τη νόσο.(18, 19) Η περίοδος επώασης είναι 1 - 4 ημέρες (μέσος όρος: 2 ημέρες), με αποτέλεσμα αιφνίδια και υψηλή μεταδοτικότητα.(3) Η ιική διασπορά συσχετίζεται με την ένταση του πυρετού και ξεκινά 24 ώρες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, φτάνει στο μέγιστο την 3η ημέρα και φθίνει την 7η ημέρα.(20) Στον τύπο A η διασπορά φτάνει στο μέγιστο στις 24-48 ώρες νόσου και αιφνιδίως μειώνεται ενώ σχεδόν δεν ανευρίσκεται ιϊκό φορτίο 5-10 ημέρες μετά. Ο τύπος B φαίνεται ότι διασπείρεται σε δύο φάσεις, με έξαρση στις 48 ώρες πριν την έναρξη των συμπτωμάτων και στις 24-48 ώρες μετά. Μεγαλύτεροι περίοδοι διασποράς μπορεί να προκύψουν σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές και σε νεαρά παιδιά, ειδικά σε αυτά με πρώτη λοίμωξη, λόγω της σχετικής έλλειψης ανοσίας.(21-24)

## 5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία του παιδιού και προηγούμενη επαφή με τον ιό σε περασμένο έτος.

Τα κλασικά συμπτώματα της λοίμωξης περιλαμβάνουν αιφνίδια έναρξη πυρετού, κεφαλαλγία, μυαλγία και αίσθημα κακουχίας, συνοδευόμενη από τις εκδηλώσεις της

ασθένειας της αναπνευστικής οδού, όπως μη παραγωγικό βήχα, φαρυγγαλγία, και ρινίτιδα. Κλασικά χαρακτηριστικά μπορεί να απουσιάζουν σε παιδιά μικρότερης ηλικίας με λοίμωξη από τον ιό της γρίπης, καθώς μπορεί να μην είναι σε θέση να εκφράσουν τα συμπτώματά τους. Κατά τη στιγμή της προσέλευσής τους στον γιατρό τείνουν να έχουν υψηλότερο πυρετό, πυρετικούς σπασμούς, λιγότερο εμφανή αναπνευστικά ευρήματα, και γαστρεντερικές ενοχλήσεις (π.χ., ναυτία, έμετος, διάρροια, ανορεξία). Πολλές φορές εμφανίζουν μη ειδικά ευρήματα στα οποία περιλαμβάνονται η ταχύπνοια, η επιπεφυκίτιδα, η ρινική συμφόρηση και η τραχηλική λεμφαδενίτιδα. Μπορεί να έχουν όμως και ως μόνες εκδηλώσεις τον πυρετό και την κακουχία.

Σε μια προοπτική ομάδα 353 παιδιών ( $\leq 13$  ετών) με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη που αντιμετωπίστηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς, τα κλινικά χαρακτηριστικά κατά την αρχική παρουσίαση της νόσου περιλάμβαναν:[Πίνακας 1](25)

- Πυρετό σε ποσοστό 95% (50% με πυρετό  $> 39^{\circ}\text{C}$ )
- Βήχα σε ποσοστό 77%
- Ρινίτιδα σε ποσοστό 78%
- Πονοκέφαλο σε ποσοστό 26% (μεταξύ των παιδιών 3 έως 13 ετών)
- Μυαλγία σε ποσοστό 7 % (μεταξύ παιδιών ηλικίας 3 έως 13 ετών)

Το φάσμα των κλινικών ευρημάτων και η σοβαρότητα της λοίμωξης ποικίλει ανάλογα με τον υπότυπο του ιού της γρίπης. Για παράδειγμα, η λοίμωξη από τον υπότυπο Β τυπικά σχετίζεται περισσότερο με μυοσκελετικά ευρήματα απ' ό,τι η λοίμωξη από τον υπότυπο Α.(26-29) Ενώ οι υπότυποι Α (H1N1 και H3N2) έχουν συσχετιστεί με πιο σοβαρή νόσο απ' ό,τι άλλοι τύποι.(30-35) Σε άλλες μελέτες βέβαια δεν αναφέρεται καμία διαφοροποίηση στα κλινικά ευρήματα μεταξύ των υποτύπων, ειδικά σε παιδιά ηλικίας  $< 13$  ετών.(25, 36-38)

Σε ασθενείς με νόσο χωρίς επιπλοκές τα συμπτώματα συνήθως βελτιώνονται σταδιακά μετά από μία εβδομάδα περίπου (με ή χωρίς αντική θεραπεία).(37) Ωστόσο κάποια συμπτώματα, ειδικά ο βήχας, μπορεί να παραμείνουν και για περισσότερο χρονικό διάστημα κυρίως σε παιδιά μικρότερων ηλικιακών ομάδων. Σε μεγαλύτερα παιδιά αδυναμία και εύκολη κόπωση μπορεί να επιμένουν για πολλές εβδομάδες, κατάσταση που αναφέρεται ως “μεταγριπτική ασθένεια”.



*Πίνακας 1. Κλινικά σημεία και συμπτώματα γρίπης σε παιδιά.(25)*

Sign or symptom	Age group			All (n = 353)	P*
	<3 yr (n = 101)	3-6 yr (n = 160)	7-13 yr (n = 92)		
Fever $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	99 (98)	148 (93)	87 (95)	334 (95)	0.157
Fever $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	95 (94)	145 (91)	77 (84)	317 (90)	0.053
Fever $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$	60 (59)	82 (51)	36 (39)	178 (50)	0.018
Fever $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$	20 (20)	19 (12)	4 (4)	43 (12)	0.005
Rhinitis	87 (86)	120 (75)	67 (73)	274 (78)	0.048
Cough	79 (78)	119 (74)	74 (80)	272 (77)	0.516
Sore throat	NA	39 (24)	51 (55)	90 (36)	<0.001
Headache	NA	29 (18)	36 (39)	65 (26)	<0.001
Myalgia	NA	5 (3)	12 (13)	17 (7)	0.006
Gastrointestinal symptoms	6 (6)	16 (10)	9 (10)	31 (9)	0.489
Tonsillar exudates	1 (1)	5 (3)	4 (4)	10 (3)	ND
Impaired general condition	10 (10)	14 (9)	12 (13)	36 (10)	0.552
Expiratory wheezing	2 (2)	6 (4)	1 (1)	9 (3)	ND
Laryngitis	6 (6)	10 (6)	7 (8)	23 (7)	0.881
Conjunctivitis	7 (7)	12 (8)	12 (13)	31 (9)	0.241
Acute otitis media	19 (19)	17 (11)	1 (1)	37 (10)	<0.001
Pneumonia	2 (2)	3 (2)	0 (0)	5 (1)	ND
Maxillary sinusitis	0 (0)	4 (3)	2 (2)	6 (2)	ND

Data are number of (percent) cases.

NA: not applicable; ND: not done because of low frequencies.

\* P:  $\chi^2$  test.

## 6. ΕΠΠΛΟΚΕΣ

Η γρίπη σε κατά τα άλλα υγιή παιδιά είναι γενικά μια οξεία, αυτοπεριοριζόμενη και ανεπίπλεκτη ασθένεια. Ωστόσο πιο σοβαρή νόσος με ανάγκη νοσηλείας και σπανιότερα μοιραία έκβαση, είναι πιθανόν να προκύψει ιδιαίτερα σε παιδιά υψηλού ρίσκου.(39, 40)  
[Πίνακας 2]

**Πίνακας 2.** Ομάδες ατόμων με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών.(39, 40)

Παιδιά <5 ετών, αλλά ιδιαιτέρως < 2 ετών*
Ενήλικες ≥65 ετών
Άτομα με υποκείμενο νόσημα όπως: <ul style="list-style-type: none"><li>• Άσθμα</li><li>• Χρόνια Αναπνευστική Νόσος ( π.χ. Χρόνια αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και Κυστική Ίνωση</li><li>• Καρδιακή Νόσος ( Εκτός Υπέρτασης)</li><li>• Νεφροπάθειες</li><li>• Ηπατοπάθειες</li><li>• Αιματολογικές Διαταραχές (όπως Δρεπανοκυτταρική Αναιμία)</li><li>• Ενδοκρινολογικές Διαταραχές (όπως Σακχαρώδης Διαβήτης)</li><li>• Μεταβολικές διαταραχές ( κληρονομικές και μιτοχονδριακές διαταραχές)</li><li>• Νευρολογικές και Νευροαναπτυξιακές διαταραχές ( διαταραχές Κ.Ν.Σ. και περιφερικών νεύρων και μυών, όπως επιληψία, μυϊκή δυστροφία, εγκεφαλικό επεισόδιο, νοητική και αναπτυξιακή υστέρηση και τραυματισμός Σ.Σ.)</li></ul>
Ανοσοκαταστολή λόγω ασθένειας ή φαρμακευτικής αγωγής ( όπως HIV λοίμωξη, Καρκίνος ή χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών)
Γυναίκες σε εγκυμοσύνη ή λοχεία ( εντός 2 εβδομάδων από τον τοκετό)
Παιδιά και έφηβοι < 19 ετών σε μακροχρόνια αγωγή σε Ασπιρίνη
Άτομα με Νοσογόνο Παχυσαρκία ( ΔΜΣ ≥ 40 gk/m <sup>2</sup> )
Κάτοικοι γηροκομείων και άλλων ιδρυμάτων μακροχρόνιας νοσηλείας και φροντίδας

\* Στα μικρά παιδιά τα ποσοστά νοσηλείας και θνητότητας είναι υψηλότερα μεταξύ αυτών < 6 μηνών

Οι συχνότερες επιπλοκές είναι:

- Ωτίτιδα: η οξεία μέση ωτίτιδα επιπλέκει την πορεία της γρίπης σε 10-50% των παιδιών. (25, 41, 42) Ο τυπικός χρόνος έναρξης της ωτίτιδας είναι 3-4 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων γρίπης.

- Πνευμονία και άλλες επιπλοκές της αναπνευστικής οδού:

Πνευμονία: είναι μία πολύ σημαντική επιπλοκή της γρίπης και ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σε παιδιά χωρίς παθολογικό υπόβαθρο πνευμονία εμφανίζεται κυρίως σε ηλικίες < 2ετών. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη το 28% των παιδιών που νοσηλεύτηκαν λόγω γρίπης από το 2003 έως το 2010 είχαν πνευμονία. (43) Η πνευμονία από γρίπη είναι συνήθως ήπιας βαρύτητας και σύντομης διάρκειας. Ωστόσο, σε νοσηλευόμενα παιδιά, αυξάνει τον κίνδυνο βαριάς κλινικής πορείας. Η βακτηριακή επιμόλυνση με *Staphylococcus aureus* ή *Streptococcus pneumoniae* μπορεί να είναι ιδιαίτερος βαριά και αιφνιδίως μοιραία. Τα ακτινολογικά ευρήματα της πνευμονίας από γρίπη ποικίλουν. Σε μια ανασκόπηση 134 περιστατικών ακτινολογικά επιβεβαιωμένης πνευμονίας από γρίπη σε παιδιά < 4 ετών ανευρέθηκαν διάμεσα στοιχεία στο 50%, κυψελιδικά στο 25% και διάμεσα και κυψελιδικά στο υπόλοιπο 25% των περιστατικών. (44)

Άλλες επιπλοκές της αναπνευστικής οδού: Σ' αυτές περιλαμβάνονται ο παροξυσμός προϋπάρχουσας χρόνιας αναπνευστικής νόσου, και κυρίως άσθματος. Σε πληθυσμιακή μελέτη βρέθηκε ότι το 22% των παιδιών ηλικίας > 2 ετών που νοσηλεύτηκαν με γρίπη από το 2003-2010 ήταν λόγω παροξυσμού άσθματος, ενώ το 5% των παιδιών που νοσηλεύτηκαν με γρίπη ανεξαρτήτως ηλικίας ήταν λόγω αναπνευστικής κάμψης. (29) Άλλη επιπλοκή μπορεί να είναι η λαρυγγοτραχειίτιδα ή τραχειοβρογχίτιδα (croup), η οποία μάλιστα μπορεί να είναι εξαιρετικά σοβαρή και με κίνδυνο επιμόλυνσης (βακτηριακή τραχειίτιδα). (43, 45-47) Τέλος μια πολύ σπάνια επιπλοκή της γρίπης από το αναπνευστικό μπορεί να είναι η πλαστική βρογχίτιδα.

- Δευτεροπαθής βακτηριακή επιμόλυνση (π.χ. πνευμονία, βακτηραιμία) συνηθέστερα από *S.aureus* ή *S.pneumoniae* μπορεί να συμβεί σε παιδιά με ή και χωρίς παράγοντες κινδύνου και μπορεί να είναι εξαιρετικά σοβαρή και αιφνιδίως μοιραία. Η υποψία βακτηριακής επιμόλυνσης θα πρέπει να τεθεί σε παιδιά με γρίπη και απότομη υποτροπή του εμπυρέτου μία ή δύο εβδομάδες μετά τα συμπτώματα της γρίπης. (39) Στην ίδια πληθυσμιακή μελέτη βρέθηκε ότι η βακτηριακή επιμόλυνση συνυπήρχε στο 2% των παιδιών που νοσηλεύτηκαν με γρίπη το 2003-2010. (43) Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2016 για τη συχνότητα γρίπης και βακτηριακής επιμόλυνσης, το ποσοστό κυμαινόταν από 2% σε μελέτες που συμπεριλάμβαναν μικτό πληθυσμό

(επείγοντα, κλινικές) έως 26% σε νοσηλευόμενα παιδιά και έως 50% σε νοσηλευόμενα παιδιά σε εντατική μονάδα.(48) Ο *S.pneumoniae* ήταν υπεύθυνος για το 35% των επιμολύνσεων ενώ ο *S.aureus* ήταν υπεύθυνος για το 28%. Ο κίνδυνος πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας σχετιζόμενης με γρίπη θα μπορούσε να μειωθεί με κατάλληλη ανοσοποίηση έναντι του πνευμονιόκοκκου.

Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής επιμόλυνσης με *S.aureus* συμβαίνει σε άτομα χωρίς προηγούμενη παθολογία. Η επιμόλυνση με *S.aureus* ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) συνδέεται συνήθως με προηγούμενο ιστορικό MRSA είτε λόγω δερματικής λοίμωξης του ατόμου είτε λόγω επαφής με άλλο άτομο που είχε δερματική λοίμωξη με MRSA.(49) Τέλος, έχει περιγραφεί και τοξικό σύνδρομο που συνδέεται με *S.aureus* και γρίπη A και B.

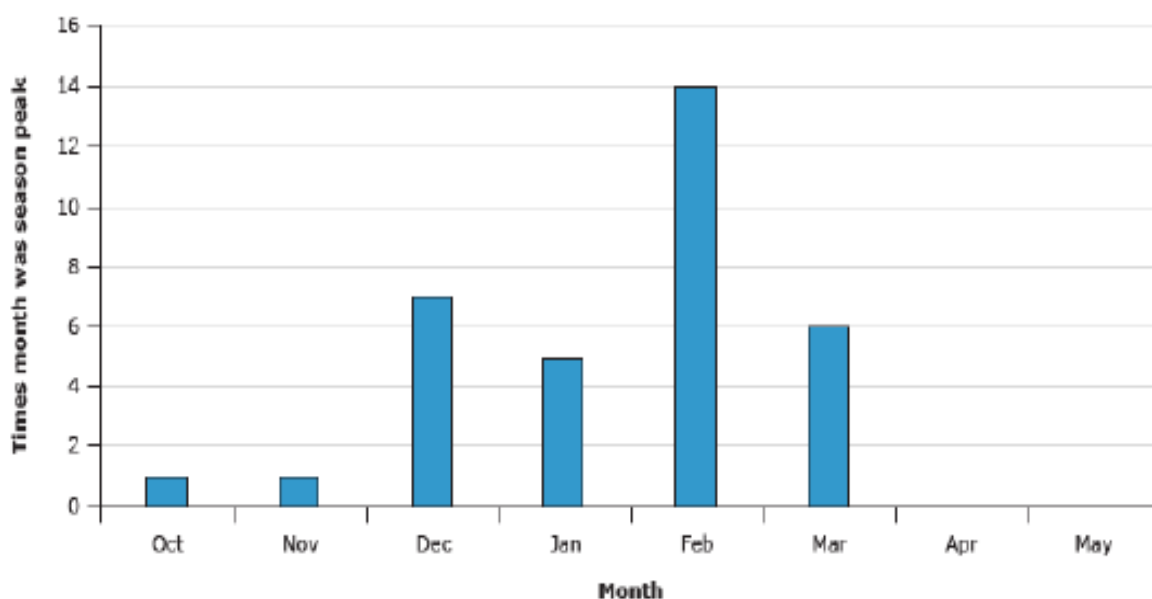
- Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ): Επιπλοκές της γρίπης από το ΚΝΣ είναι σπάνιες στα παιδιά. (50, 51) Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε μικρά παιδιά (<4 ετών) με προϋπάρχοντα νευρολογικά προβλήματα. Οι επιπλοκές αυτές περιλαμβάνουν πυρετικούς σπασμούς, άσηπτη μηνιγγίτιδα, οξεία παρεγκεφαλιδική αταξία, διάμεση μυελίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barre, οξεία νεκρωτική και μεταλοιμώδη εγκεφαλίτιδα (γνωστή και ως οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα), εγκεφαλοπάθεια και οξείες διαταραχές του επιπέδου συνείδησης. Τέλος το σύνδρομο Reye είναι πλέον σπάνιο με τη διακοπή της χρήσης ασπιρίνης στα παιδιά. (50, 52-57) Σε μία αναδρομική μελέτη 842 παιδιών με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη, η συχνότητα των νευρολογικών επιπλοκών ήταν 4,1 ανά 100000 ανθρωποέτη.(50) Οι σπασμοί ήταν το 77% των νευρολογικών επιπλοκών, η εγκεφαλοπάθεια το 11% και η μεταλοιμώδης εγκεφαλίτιδα το 3%.
- Μυοσκελετικό: Η οξεία μυοσίτιδα είναι μια σπάνια και σοβαρή επιπλοκή της γρίπης.(26, 58) Το χαρακτηριστικό είναι η έντονη ευαισθησία των προσβεβλημένων μυών, συχνότερα των γαστροκνημίων. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί και οίδημα της περιοχής, ενώ τα επίπεδα κρεατινικής φωσφατάσης (CPK) του ορού είναι χαρακτηριστικά αυξημένα. Έχει επίσης αναφερθεί μυοσφαιρινουρία σχετιζόμενη με νεφρική ανεπάρκεια.(27, 58) Η ήπια, παροδική μυοσίτιδα με ήπια αύξηση της CPK είναι πολύ συχνότερη από την κλασική οξεία μυοσίτιδα στα παιδιά με γρίπη και μάλιστα παρατηρείται συχνότερα στη γρίπη B.(26-29)
- Καρδιαγγειακό: Η μυοκαρδίτιδα και η περικαρδίτιδα σχετιζόμενες με γρίπη είναι σπάνιες στα παιδιά, αλλά μπορεί να είναι σοβαρές και επείγουσες καταστάσεις. Παρατηρούνται κυρίως με τον ιό της γρίπης A (H1N1).(59-61)

## 7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

### 7.A. ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ

Κατά τη διάρκεια της περιόδου γρίπης (Εικόνα 3), θα πρέπει να τίθεται η υποψία λοίμωξης με γρίπη (ανεξάρτητα από εμβολιασμό για γρίπη ή από προηγούμενη νόσηση από γρίπη την ίδια περίοδο) σε περίπτωση (39, 62):

- εμπύρετου βρέφους
- παιδιών με πυρετό και αιφνίδια έναρξη συμπτωμάτων από το αναπνευστικό (ακόμη και αν παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια νοσηλείας)
- παιδιών με πυρετό και έξαρση προϋπάρχουσας χρόνιας πνευμονικής νόσου (π.χ. άσθμα, κυστική ίνωση)
- παιδιών με εμπύρετη πνευμονία της κοινότητας
- παιδιών με εμπύρετο ( $\geq 37,8$  C) και βήχα, πονόλαιμο ή και τα δύο με απουσία άλλης γνωστής αιτίας



*Εικόνα 3. Αιχμή εμφάνισης του ιού της Γρίπης 1982-1983 έως 20014-2015 στις ΗΠΑ.(39)*

### 7.B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Εργαστηριακές εξετάσεις για τον ιό της γρίπης θα πρέπει να γίνονται όταν τα αποτελέσματα θα επηρεάσουν τις αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία, την προφύλαξη των επαφών, τα αποτελέσματα των άλλων διαγνωστικών εξετάσεων, ή τον έλεγχο των λοιμώξεων. Η

εργαστηριακή επιβεβαίωση της νόσου δεν πρέπει να καθυστερήσει την έναρξη της αντι-ικτής θεραπείας σε άτομα στα οποία ενδείκνυται η θεραπεία. Εργαστηριακή επιβεβαίωση λοίμωξης από τον ιό της γρίπης απαιτεί απομόνωση του ιού ή την ανίχνευση των ικών πρωτεϊνών ή RNA σε εκκρίσεις της αναπνευστικής οδού ή σε άλλα δείγματα. Η προσέγγιση των δοκιμών εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα δοκιμασιών και πόσο σύντομα απαιτούνται τα αποτελέσματα. Μοριακές δοκιμασίες (π.χ., αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, PCR) έχουν πλεονεκτήματα έναντι των τεστ ανίχνευσης αντιγόνου (π.χ., δοκιμασίες φθορίζοντος αντισώματος, ταχείες δοκιμές ανίχνευσης αντιγόνου), τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν αν ο μοριακός προσδιορισμός δεν είναι διαθέσιμος. Κατά τη διάρκεια των περιόδων αυξημένης δραστηριότητας της γρίπης, οι ασθενείς με δοκιμασίες ανίχνευσης αρνητικού αντιγόνου μπορεί να απαιτούν επιβεβαίωση με μοριακές αναλύσεις ή ιϊκή καλλιέργεια.

- **Μοριακές δοκιμασίες**

- RT-PCR: παρέχει το αποτέλεσμα μέσα σε 1 έως 8 ώρες και μπορεί να διακρίνει μεταξύ γρίπης A και B καθώς και μεταξύ των υποτύπων της A. Έχει ευαισθησία μεταξύ 86-100%.(63) Ωστόσο μπορεί να μην είναι διαθέσιμη μέθοδος σε όλες τις δομές υγείας.
- Ταχεία μοριακή δοκιμασία: παρέχει το αποτέλεσμα σε <20 λεπτά.(63) Μπορεί να διακρίνει μεταξύ γρίπης A και B αλλά όχι τους υποτύπους. Και σε αυτή τη δοκιμασία η ευαισθησία είναι 86-100% και είναι ευρέως διαθέσιμη. Σε μία μετα-ανάλυση 12 μελετών για τη γρήγορη μοριακή δοκιμασία σε παιδιά και ενήλικες, η ευαισθησία ήταν 92% για τη γρίπη A και 95% για τη γρίπη B και η ειδικότητα >99% και για της δύο.(64)  
Είναι σημαντικό να αναζητείται το ιστορικό αντιγριπικού εμβολιασμού σε παιδιά που υποβάλλονται σε PCR καθώς μπορεί να ανιχνευθούν τα στελέχη του ζώντος εξασθενημένου εμβολίου κατά την περίοδο ικής διασποράς (η αιχμή της είναι 2-3 ημέρες μετά τη χορήγηση, αλλά μπορεί να διαρκέσει και περισσότερες από 10 ημέρες).(65)

- **Δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνου**

Χρησιμοποιούνται εναλλακτικά στις μοριακές δοκιμασίες, αλλά επειδή έχουν χαμηλότερη ευαισθησία, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, ειδικά αυτά του άμεσου και έμμεσου ανοσοφθορισμού και των παραδοσιακών γρήγορων διαγνωστικών δοκιμασιών (rapid influenza diagnostic tests-RIDTs). Ένα αρνητικό αποτέλεσμα όταν ο επιπολασμός της γρίπης είναι υψηλός, δεν αποκλείει τη νόσο και μπορεί να απαιτεί δοκιμασία με PCR. Ένα θετικό αποτέλεσμα όταν ο επιπολασμός της

γρίπης είναι χαμηλός, είναι πιθανότερο να είναι ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Ένα θετικό αποτέλεσμα σε ασθενή που εκτίθεται σε χοίρους ή πτηνά μπορεί να σημαίνει ότι έχει ένα νέο στέλεχος γρίπης Α και όχι εποχιακή γρίπη ακόμα και όταν ο επιπολασμός της γρίπης είναι υψηλός.

- Άμεσος και έμμεσος ανοσοφθορισμός: παρέχουν αποτελέσματα σε 1-4 ώρες.(63, 65, 66) Διακρίνουν μεταξύ άλλων αναπνευστικών ιών και γρίπης Α και Β. Έχουν μέτρια ευαισθησία (70-100%), υψηλή ειδικότητα και γενικά αποδίδουν καλύτερα από τα RIDTs. Ωστόσο η απόδοσή τους εξαρτάται από την εμπειρία του εργαστηρίου και την ποιότητα του δείγματος. Αυτές οι δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιβεβαιώσουν τη γρίπη, αλλά όχι για να την αποκλείσουν.
- Ψηφιακές ανοσοδοκιμασίες (DIAs ή γρήγορες δοκιμασίες ανοσοχρωματογραφίας ανίχνευσης αντιγόνου): αυξάνουν την ακρίβεια των δοκιμασιών ανοσοφθορισμού μέσω ψηφιακής ανάλυσης, ώστε να μη χρειάζεται κάποιος τεχνικός να κοιτάει και να ερμηνεύει τα αποτελέσματα. Οι DIAs παρέχουν αποτελέσματα σε 10-15 λεπτά.(63, 66) Διακρίνουν μεταξύ γρίπης Α και Β. Είναι λιγότερο ευαίσθητες από τις μοριακές δοκιμασίες, αλλά περισσότερο ευαίσθητες από τα κλασσικά RIDTs.
- RIDTs: παρέχουν αποτελέσματα σε <15 λεπτά. Περιλαμβάνουν δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνου (ενζυμική ανοσοδοκιμασία) και ανίχνευσης νευραμινιδάσης. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιβεβαιώσουν τη γρίπη αλλά όχι για να την αποκλείσουν, ενώ είναι λιγότερο ευαίσθητες από όλες τις άλλες δοκιμασίες. Σε μία μετα-ανάλυση 94 μελετών για RIDTs και γρίπη Α και 30 μελετών για RIDTs και γρίπη Β σε παιδιά και ενήλικες η ευαισθησία ήταν 54% για γρίπη Α και 53% για γρίπη Β, ενώ η ειδικότητα ήταν >99% και για Α και για Β.(64) Η απόδοση των RIDTs ποικίλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, τη διάρκεια της νόσου, το είδος του δείγματος, τον επιπολασμό της γρίπης στην κοινότητα, τον τύπο του ιού και τη συγκέντρωση του ιού στο δείγμα.

### **7.Γ. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η διαφορική διάγνωση της γρίπης στα παιδιά περιλαμβάνει λοιμώξεις από άλλους αναπνευστικούς ιούς, όπως ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ο ιός της παραϊνφλουέντσας, ο ρινοϊός και οι εντεροϊοί. Υψηλός πυρετός, τα χαρακτηριστικά προηγούμενης ή ταυτόχρονης νόσου σε μέλη της οικογένειας και η ύπαρξη περιστατικών γρίπης στην κοινότητα αποτελούν χαρακτηριστικά που συνηγορούν προς τον ιό της γρίπης.

Περιλαμβάνει επίσης βακτηριακές και άλλες λοιμώξεις όπως:

- λοίμωξη από μυκόπλασμα ή χλαμύδια, που όμως έχουν μεγαλύτερη περίοδο επώασης και προκαλούν παρατεταμένη νόσο, και μη λοιμώδεις αιτίες συμπτωμάτων από το αναπνευστικό
- στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα που χαρακτηρίζεται από φαρυγγικό εξίδρωμα ή πετέχειες, λεμφαδενίτιδα και απουσία βήχα
- βακτηριακή σηψαιμία όπου μπορεί να εμφανιστεί πετεχειώδες ή κνιδωτικό εξάνθημα
- σύνδρομο τοξικού shock με χαρακτηριστικό εξάνθημα και υπόταση
- λοιμώξεις από ρικέτσιες που όμως εκτός από το εξάνθημα που παρουσιάζουν, εμφανίζονται και σε διαφορετική εποχή και προϋποθέτουν επαφή με έντομα

Γενικά οι μικροβιολογικές εξετάσεις ενδείκνυνται για να διακρίνουν τη γρίπη από αυτές τις καταστάσεις αν όντως η διαφορική διάγνωση θα επηρεάσει την αντιμετώπιση.

## 8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η γρίπη είναι συνήθως μια καλοήθης αυτοπεριοριζόμενη νόσος στα περισσότερα παιδιά και στους ενήλικες, ανεξαρτήτως αν δοθεί θεραπεία ή όχι. Ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει και σοβαρή νόσο έως και θάνατο, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, αλλά και σε υγιή άτομα. Η χορήγηση αντιικών φαρμάκων κοντά στην έναρξη της νόσου μπορεί να μειώσει τη διάρκεια των συμπτωμάτων και να προλάβει τη διασπορά του ιού. Μπορεί επίσης να είναι ευεργετική σε νοσηλευόμενους ασθενείς και σε ασθενείς με σοβαρή νόσο ακόμη και αν χορηγηθεί αργότερα στην πορεία της νόσου. Ιδανικά η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.(67)

Η απόφαση για τη χορήγηση αντιικών για θεραπεία ή προφύλαξη πρέπει να βασίζεται στη διάρκεια των συμπτωμάτων και στον κίνδυνο του ασθενούς για επιπλεγμένη νόσο. Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με γρίπη θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία, όπως και οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία και προφύλαξη. [Πίνακας 2](39, 40)

Δύο κατηγορίες αντιικά φάρμακα είναι διαθέσιμες για την πρόληψη και την θεραπεία της γρίπης σε παιδιά: οι αναστολείς νευραμινιδάσης και οι αναστολείς αδαμαντανίων (αναστολείς M2).(68, 69) Καμία από τις δύο κατηγορίες φαρμάκων δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενειών που προκαλούνται από άλλους ιούς του αναπνευστικού συστήματος.

Από το Σεπτέμβριο του 2009 πάνω από το 99% των κυκλοφορούντων στελεχών του ιού της γρίπης ήταν ευαίσθητα στους αναστολείς νευραμινιδάσης.(70-76) Ωστόσο, υπάρχουν υψηλά επίπεδα αντοχής στους αναστολείς αδαμαντανίων (αμανταδίνη και ριμανταδίνη) στα



κυκλοφορούντα στελέχη των τελευταίων χρόνων και δεν χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της γρίπης.

Η οσελταμιβίρη και η ζαναμιβίρη είναι οι πιο συχνά χορηγούμενοι αναστολείς νευραμινιδάσης, που εμποδίζουν την απελευθέρωση των νιρίονς από το κύτταρο ξενιστή. Οι αναστολείς νευραμινιδάσης είναι δραστικοί έναντι των ιών της γρίπης Α (συμπεριλαμβανομένου του πανδημικού στελέχους 2009-2010 H1N1) και τους ιούς της γρίπης Β. Οσελταμιβίρη και ζαναμιβίρη είναι διαθέσιμα για παιδιά και ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες. (63)

Η Οσελταμιβίρη έχει εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ιών της γρίπης Α και Β σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 2$  εβδομάδων. Σε νήπια άνω του έτους χρησιμοποιείται όταν ενδείκνυται τόσο ως θεραπεία όσο και ως προφύλαξη. Παρ' όλα αυτά μπορεί να χορηγηθεί ως προφύλαξη και σε μικρότερες ηλικίες, εφόσον κριθεί απαραίτητο. Η Οσελταμιβίρη χορηγείται από το στόμα. Το προϊόν είναι διαθέσιμο ως μια κάψουλα ή σαν σκόνη για το υγρό εναιώρημα. Η δόση και η διάρκεια του oseltamivir ποικίλλουν ανάλογα με το βάρος του παιδιού και την ένδειξη (π.χ. προφύλαξη ή θεραπεία).(67)

Η ζαναμιβίρη έχει εγκριθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες για την προφύλαξη της γρίπης σε παιδιά  $\geq 5$  ετών και τη θεραπεία της γρίπης σε άτομα  $\geq 7$  ετών. Η Ζαναμιβίρη είναι μια ξηρή σκόνη και χορηγείται με στοματική εισπνοή. Η δόση και η διάρκεια ποικίλλει ανάλογα με την ένδειξη. Δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό συριγμού ή υποκείμενης χρόνιας αναπνευστικής νόσου καθώς οι ασθενείς αυτοί είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βρογχόσπασμου και περιστασιακά μπορεί να έχει κάποια μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας.(67)

## **9. ΠΡΟΛΗΨΗ**

Ο αποτελεσματικότερος τρόπος πρόληψης είναι ο εμβολιασμός με το αντιγριπικό εμβόλιο, το οποίο, όταν χορηγηθεί σωστά και έγκαιρα, καλύπτει σε υψηλό ποσοστό και προφυλάσσει από τη μετάδοση του ιού της γρίπης συμβάλλοντας μεταξύ άλλων στην μείωση απουσιών από την εργασία, το σχολείο και κάθε άλλη κοινωνική εκδήλωση.

Όπως κάθε χρόνο και επειδή ο ιός της γρίπης μεταλλάσσεται σε διαφορετικούς υπο-ορότυπους, έτσι και για την περίοδο 2015-2016 και 2016-2017 η σύνθεση του αντιγριπικού εμβολίου περιέχει τα εγκεκριμένα στελέχη του ιού για τα τριδύνα μα εμβόλια (2Α και 1Β), σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO).(17, 63)

Επισημαίνεται ότι μέσω των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνισης που λειτουργούν διεθνώς, δεν έχουν καταγραφεί σοβαρές συστηματικές παρενέργειες του αντιγριπικού εμβολίου.

Στα παιδιά χορηγείται μέχρι την ηλικία των 3 ετών η μισή δόση του εμβολίου ενηλίκων. Μετά την ηλικία αυτή συνιστάται η χορήγηση ολόκληρης της δόσης του εμβολίου τύπου ενηλίκων.

Το αντιγριπικό εμβόλιο πρέπει να χορηγείται έγκαιρα και πριν την έναρξη της συνήθους περιόδου εμφάνισης της έξαρσης των κρουσμάτων γρίπης, δεδομένου ότι απαιτούνται περίπου 2 εβδομάδες για την επίτευξη ανοσολογικής απάντησης.

Ο αντιγριπικός εμβολιασμός συνιστάται σε όλα τα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 6 μηνών (εφόσον το επιθυμούν) σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού.

Είναι ιδιαίτερος σημαντικό ο αντιγριπικός εμβολιασμός να εφαρμόζεται σε άτομα (ενήλικες και παιδιά) που ανήκουν στις καλούμενες ομάδες αυξημένου κινδύνου, που είναι οι εξής σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού:(17)

1. Άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω
2. Παιδιά και ενήλικες που παρουσιάζουν έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω επιβαρυντικούς παράγοντες ή χρόνια νοσήματα:
  - α. Άσθμα ή άλλες χρόνιες πνευμονοπάθειες
  - β. Καρδιακή νόσο με σοβαρές αιμοδυναμικές διαταραχές
  - γ. Ανοσοκαταστολή (κληρονομική ή επίκτητη εξαιτίας νοσήματος ή θεραπείας).
  - δ. Μεταμόσχευση οργάνων
  - ε. Δρεπανοκυτταρική νόσο (και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες)
  - στ. Σακχαρώδη διαβήτη ή άλλο χρόνια μεταβολικό νόσημα
  - ζ. Χρόνια νεφροπάθεια
  - η. Νευρομυϊκά νοσήματα
3. Έγκυες γυναίκες ανεξαρτήτου ηλικίας κύησης.
4. Λεχωίδες
5. Θηλάζουσες
6. Άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος(BMI) μεγαλύτερης των 40 kg/m<sup>2</sup>
7. Παιδιά που παίρνουν ασπιρίνη μακροχρόνια (π.χ. νόσος Kawasaki, ρευματοειδής αρθρίτιδα και άλλα) για τον πιθανό ο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου Reye μετά από γρίπη

8. Άτομα που βρίσκονται σε στενή επαφή με παιδιά μικρότερα των 6 μηνών ή φροντίζουν άτομα με υποκείμενο νόσημα, τα οποία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από τη γρίπη.
9. Οι κλειστοί πληθυσμοί (προσωπικό και εσωτερικοί σπουδαστές γυμνασίων-λυκείων, στρατιωτικών και αστυνομικών σχολών, ειδικών σχολείων ή σχολών, τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων κ.ά.)
10. Εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και λοιποί εργαζόμενοι).

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ για την περίοδο 2015-2016 προτείνεται τα αντιγριπικά εμβόλια να περιέχουν 3 στελέχη:(77)

- A/California/7/2009 (H1N1) pdm09
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)
- B/Phuket/3073/2013

Για τα τετραδύναμα εμβόλια συστήνεται να περιέχουν τα ίδια 3 στελέχη και το B/Brisbane/60/2008 στέλεχος.

Για την περίοδο 2016-2017 προτείνεται τα αντιγριπικά εμβόλια να περιέχουν τα εξής 3 στελέχη:

- A/California/7/2009 (H1N1) pdm09
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008

Για τα τετραδύναμα εμβόλια συστήνεται να περιέχουν τα ίδια 3 στελέχη και το B/Phuket/3073/2013 στέλεχος (78)

Παρόλο που στη χώρα μας ο αντιγριπικός εμβολιασμός συστήνεται σε παιδιά ομάδων υψηλού κινδύνου, υπάρχουν χώρες (Η.Π.Α., Ηνωμένο Βασίλειο) όπου συστήνεται σε όλο τον παιδιατρικό πληθυσμό > 6 μηνών. Οι λόγοι που σε αυτές τις χώρες συστήνεται ο αντιγριπικός εμβολιασμός σε όλα τα παιδιά ανεξαρτήτως ομάδων υψηλού κινδύνου είναι:

- το 1/3 των παιδιών θα νοσήσουν ανά έτος
- καταγράφονται θάνατοι και στον παιδιατρικό πληθυσμό
- τα παιδιά αποτελούν τη βασική οδό μετάδοσης για τους ενήλικες (86)

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **1. ΣΚΟΠΟΣ- ΣΤΟΧΟΣ**

Ο σκοπός της μελέτης είναι:

1. Η καταγραφή των περιστατικών που νοσηλεύτηκαν λόγω γρίπης σε Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων Π. & Α. Κυριακού κατά την περίοδο 2015-2016 και 2016-2017 καθώς και τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά αυτών.
2. Η αποτύπωση της συχνότητας ενδονοσοκομειακής λοίμωξης με γρίπη και η διερεύνηση της αναγκαιότητας για λήψη καλύτερων μέτρων πρόληψης και προφύλαξης.
3. Η εκτίμηση των επιπλοκών της γρίπης και των μέτρων που μπορούν να ληφθούν για την πιο έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αυτών.

Η μελέτη αυτή έχει σαν στόχο να συνεισφέρει στην κατανόηση των χαρακτηριστικών που οδηγούν ασθενείς με γρίπη σε νοσηλεία, καθώς και στην αποτύπωση των συχνότερων επιπλοκών. Αναμένεται επίσης να συνεισφέρει στη διερεύνηση τυχόν αναγκαιότητας για περαιτέρω μέτρα πρόληψης της νόσου και των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων (π.χ. εκστρατείες ενημέρωσης για έγκαιρο εμβολιασμό και θέσπιση αυστηρών μέτρων υγιεινής σε δημόσιους χώρους και κυρίως σε νοσοκομεία). Τέλος, εκτιμάται ότι θα συμβάλλει στην ανάδειξη της ανάγκης για πρωιμότερη διάγνωση και έναρξη θεραπείας με σκοπό την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών (π.χ. άμεση και εύκολη πρόσβαση σε έγκυρες και γρήγορες διαγνωστικές εξετάσεις και εκστρατείες ενημέρωσης για πρόωμη αναγνώριση ύποπτου κρούσματος από γονείς ή ιατρικό προσωπικό).

## **2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **2.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που διεξήχθη βάσει στοιχείων που υπάρχουν στους ιατρικούς φακέλους των ασθενών με γρίπη στη Β' Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» για τα έτη 2015-2016 και 2016- 2017.

Τα δύο νοσοκομεία Παίδων της Αθήνας εξυπηρετούν τη μεγάλη πλειοψηφία του παιδιατρικού πληθυσμού της Αττικής, καθώς εφημερεύουν εναλλάξ κάθε μέρα. Στα πλαίσια της 24ωρης εφημερίας, κάθε μία από τις 3 Κλινικές του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» καλύπτουν κυλιόμενα διαφορετικές ώρες των επειγόντων με αποτέλεσμα να είναι τυχαιοποιημένο το δείγμα που νοσηλεύεται σε κάθε κλινική.

## 2.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης αποτελούν όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη στη Β' Παιδιατρική Κλινική κατά την περίοδο γρίπης 2015-2016 και 2016-2017.

Κατά την περίοδο από τον Οκτώβρη του 2015 έως τον Ιούνιο του 2016 και από τον Οκτώβριο 2016 έως και τον Ιούνιο 2017 έγινε αναζήτηση και συλλογή όλων των ιατρικών φακέλων ασθενών που διαγνώστηκαν με γρίπη. Συμπεριλαμβάνονται και αυτοί που αρχικά η αιτία εισόδου ήταν για άλλο λόγο. Η πρακτική της συγκεκριμένης κλινικής κατά τις περιόδους αυτές ήταν να διενεργεί διαγνωστικές δοκιμασίες γρίπης σε όλους τους ασθενείς που νοσηλεύονταν με εμπύρετο ή άλλη κλινική εικόνα ύποπτη για γρίπη.

Εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη θεωρήθηκε όταν ο ασθενής είχε θετική τουλάχιστον μία από τις διαγνωστικές δοκιμασίες που κατά κανόνα χρησιμοποιούνται στην κλινική:

- rapid influenza diagnostic tests-RIDTs για ανίχνευση αντιγόνου γρίπης:

Η δοκιμασία αυτή πραγματοποιούνται από τους ειδικευόμενους ιατρούς της κλινικής σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, κατά κανόνα κατά την εισαγωγή του ασθενούς στην Κλινική. Τα αποτελέσματα ερμηνεύονταν και καταγράφονταν από τους ίδιους ειδικευόμενους εντός 10-15 λεπτών.

- pool αναπνευστικών ιών- ανοσοχρωματογραφία και ανοσοφθορισμός για ομάδα αναπνευστικών ιών:

Το Influa A+B K-SeT (Coris BioConcept) αποτελεί μία ταχεία μέθοδο ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης για την ανίχνευση ξεχωριστά των ιών της γρίπης Α και Β σε δείγματα ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι ειδικών νουκλεοπρωτεϊνικών αντιγόνων κάθε τύπου. Το δείγμα αραιώνεται σε αναλογία 1:2 με το ρυθμιστικό διάλυμα της μεθόδου (200 μl εκπλύματος + 7 σταγόνες ρυθμιστικού διαλύματος) και ακολουθεί μεταφορά 100 μl του αραιωμένου δείγματος στην οπή δειγματοληψίας της κασέτας. Η ανάγνωση του αποτελέσματος γίνεται μετά από 15 λεπτά. Ελέγχονται τρεις περιοχές της κασέτας οι οποίες αντιστοιχούν στη γρίπη Α, τη γρίπη Β και τον θετικό μάρτυρα. Ο σχηματισμός εμφανούς κόκκινης-μωβ γραμμής στην αντίστοιχη περιοχή είναι ενδεικτικός θετικής αντίδρασης.

Για τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (IFA – Indirect Immunofluorescence Assay) χρησιμοποιήθηκε το IMAGEN Respiratory Screen (Oxoid). Το screening αντιδραστήριο της μεθόδου περιέχει ένα pool από μονοκλωνικά αντισώματα έναντι 6

διαφορετικών ιών: RSV, αδενοϊός, ιός γρίπης A και B, ιός παραϊνφλουένζας 1,2 και 3. Για τον ιό της γρίπης A τα μονοκλωνικά αντισώματα στο pool είναι ειδικά έναντι της νουκλεοπρωτεΐνης και της πρωτεΐνης στρώματος, ενώ για τον ιό της γρίπης B τα αντισώματα είναι ειδικά έναντι της νουκλεοπρωτεΐνης και της αιμοσυγκολλητίνης του ιού. Αρχικά 30 μl περίπου του ομογενοποιημένου δείγματος τοποθετούνται σε οπή αντικειμενοφόρου πλάκας και ξηραίνονται. Στη συνέχεια γίνεται μονιμοποίηση του δείγματος με εμβάπτιση της πλάκας σε διάλυμα ακετόνης για 10 λεπτά. Ακολουθεί προσθήκη στην οπή της δοκιμής 30 μl screening αντιδραστηρίου και επώαση 15 λεπτών σε θερμοκρασία 37°C (υδατόλουτρο). Μετά από πλύσιμο με ρυθμιστικό διάλυμα PBS και ξήρανση στον αέρα, σε δεύτερη φάση προστίθενται 30 μl αντι-αντισώματος σεσημασμένου με φθοριόχρωμα (FITC conjugate) και εκ νέου επώαση 15 λεπτών στο υδατόλουτρο. Ακολουθεί πλύσιμο της πλάκας, στέγνωμα, προσθήκη σταγόνας διαλύματος γλυκερόλης (mounting fluid), τοποθέτηση καλυπτρίδας και έλεγχος με το μικροσκόπιο φθορισμού. Η παρατήρηση πρασινωπού φθορισμού μέσα σε κυλινδρικά επιθήλια σε κόκκινο φόντο είναι ενδεικτική θετικού αποτελέσματος.

Σε απουσία επαρκών κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων το δείγμα θεωρείται ακατάλληλο και γίνεται έλεγχος με ανοσοχρωματογραφική μέθοδο. Σε απουσία φθορισμού, το δείγμα θεωρείται αρνητικό για τους ιούς γρίπης A και B.

Σε θετικό αποτέλεσμα ακολουθεί λεπτομερέστερος έλεγχος για την αναζήτηση του υπεύθυνου ιού. Ο έλεγχος αυτός έγινε με τη μέθοδο άμεσου ανοσοφθορισμού (DFA – Direct Immunofluorescence Assay) με το Respiratory viral screening & identification Mab (Vircell).

Η μέθοδος περιλαμβάνει ξεχωριστά αντιδραστήρια με μονοκλωνικά αντισώματα σεσημασμένα με φθοριόχρωμα (FITC conjugate) ξεχωριστά έναντι κάθε ενός από τους παραπάνω αναφερθέντες ιούς. Για τον ιό της γρίπης A τα αντισώματα του αντιδραστηρίου είναι ειδικά έναντι της νουκλεοπρωτεΐνης, ενώ για τον ιό της γρίπης B τα μονοκλωνικά αντισώματα στρέφονται έναντι της αιμοσυγκολλητίνης. Η εκτέλεση της δοκιμής είναι παρόμοια με τον IFA, αλλά γίνεται σε μία φάση με προσθήκη του FITC conjugate και επώαση για 30 λεπτά. Η ερμηνεία και αξιολόγηση του αποτελέσματος είναι ανάλογα με τον IFA. Τα αποτελέσματα του pool είναι συνήθως έτοιμα σε <24 ώρες εκτός περιπτώσεων που μεσολαβεί αργία ή Σαββατοκύριακο, όπου το ορολογικό εργαστήριο δε λειτουργεί.

Για την ανάλυσή τους, οι ειδικευόμενοι ιατροί του τμήματος έκαναν τη συλλογή ρινικού εκπλύματος από τον ασθενή σε περιπτώσεις που δεν υπήρχαν διαθέσιμα RIDTs, ή

αμφισβητούνταν τα αποτελέσματα αυτών, ή αν υπήρχε ζήτημα διαφοροδιάγνωσης μεταξύ των αναπνευστικών ιών. Στη συνέχεια το δείγμα αποστέλλεται στο εργαστήριο, όπου η ανίχνευση του ιού της γρίπης στα ρινοφαρυγγικά εκπλύματα έγινε με ανοσοχρωματογραφική μέθοδο ή με μέθοδο ανοσοφθορισμού. Το δείγμα μετά τη μεταφορά του στο εργαστήριο διατηρείται σε θερμοκρασία ψυγείου (2-8 °C) μέχρι την εξέτασή του. Πριν την εφαρμογή των μεθόδων προηγείται επαρκής ομογενοποίηση του δείγματος με φυσιολογικό ορό..

- PCR ( Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης):

Πραγματοποιούνταν όταν δεν υπήρχαν διαθέσιμα RIDTs, ή αμφισβητούνταν τα αποτελέσματα αυτών, όταν δε θα ήταν άμεσα τα αποτελέσματα ανίχνευσης αντιγόνων (με ανοσοχρωματογραφία και ανοσοφθορισμό) ή αμφισβητούνταν αυτά και όταν υπήρχε η δυνατότητα μεταφοράς του δείγματος από τους γονείς ώστε να είναι πιο έγκυρο το αποτέλεσμα. Για την PCR απαιτούνταν συλλογή ρινικού εκκρίματος και μεταφορά αυτού από τους γονείς στο Ινστιτούτο Παστέρ ή στο Ιολογικό Εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής Αθηνών. Τα αποτελέσματα ήταν διαθέσιμα σε λίγες ώρες έως και σε 4-5 ημέρες ανάλογα με τη λειτουργία του εργαστηρίου. Τα αποτελέσματα των εργαστηρίων αυτών δε συμπεριλάμβαναν ταυτοποιημένο υπότυπο γρίπης.

### **2.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΛΟΜΕΝΩΝ**

Η συλλογή των στοιχείων πραγματοποιήθηκε από ειδικευμένους ιατρούς της Κλινικής βάσει συγκεκριμένης φόρμας καταγραφής (Παράρτημα). Οι συγκεκριμένοι ιατροί είχαν εκπαιδευτεί στον τρόπο που συμπληρώνονται οι φάκελοι των ασθενών - κάποιοι από τους οποίους πιθανόν να ήταν συμπληρωμένοι και από τους ίδιους - ώστε να μην υπάρχουν παρερμηνείες ή απώλειες δεδομένων.

Η φόρμα καταγραφής δημιουργήθηκε λαμβάνοντας υπόψιν τα βιβλιογραφικά δεδομένα, τους σκοπούς και τα αναμενόμενα αποτελέσματα από τη συγκεκριμένη μελέτη, αλλά και τα δεδομένα που ούτως ή άλλως αναμενόταν να υπάρχουν σε κάθε φάκελο παιδιού που νοσηλευόταν, σύμφωνα με τους κανόνες λειτουργίας της Κλινικής.

### **2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Τα δεδομένα καταχωρήθηκαν σε Excell. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης έγινε με το στατιστικό πακέτο Stata version 14 software package (Stata Corporation).



Αρχικά πραγματοποιήθηκε η περιγραφική ανάλυση των δεδομένων και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος τυχόν διαφορών με το Fisher's exact test ή το Χ τετράγωνο τεστ (Chi square test). Στις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το t-τεστ για ανεξάρτητα δείγματα (Independent samples t-test). Όλα τα τεστ είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided), με επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0.05$ .

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Κατά τις περιόδους 2015-2016 και 2016-2017 που μελετήθηκαν, νοσηλεύτηκαν στην Κλινική 100 παιδιά στα οποία έγινε διάγνωση με ιό της γρίπης. Τα 44 ήταν από την πρώτη περίοδο (2015-2016) και τα 56 από την δεύτερη περίοδο (2016-2017).

Από το σύνολο των ασθενών τα περισσότερα ήταν αγόρια (62%) και κυρίως Ελληνικής καταγωγής (76%) [Πίνακας 1.]

Το μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα 5-9 ετών (40%), ενώ αρκετοί ήταν και οι ασθενείς <1 έτους (24%). [Πίνακας 3, Εικόνα 1-2] Φαίνεται επίσης ότι κατά την περίοδο 2016-2017 νοσηλεύτηκαν παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας. [Πίνακας 2]

**Πίνακας 1.** Ηλικιακός και φυλετικός διαχωρισμός ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.

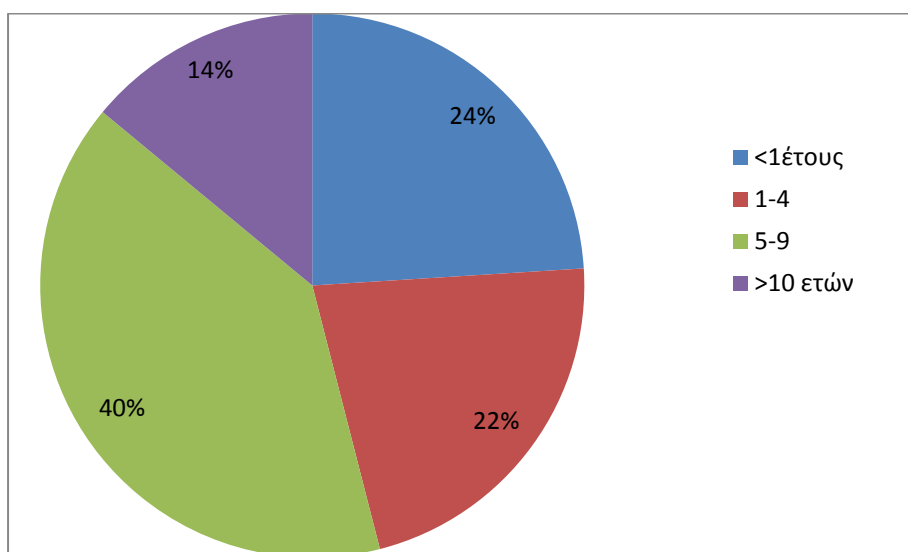
	Καταγωγή			Σύνολο
	Ελληνική	Άλλη	Πρόσφυγας	
<b>Αγόρια</b>	44	14	2	60
<b>Κορίτσια</b>	30	7	0	37
<b>Σύνολο</b>	74	21	2	97

**Πίνακας 2.** Ηλικιακά χαρακτηριστικά παιδιών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική κλινική με γρίπη τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.

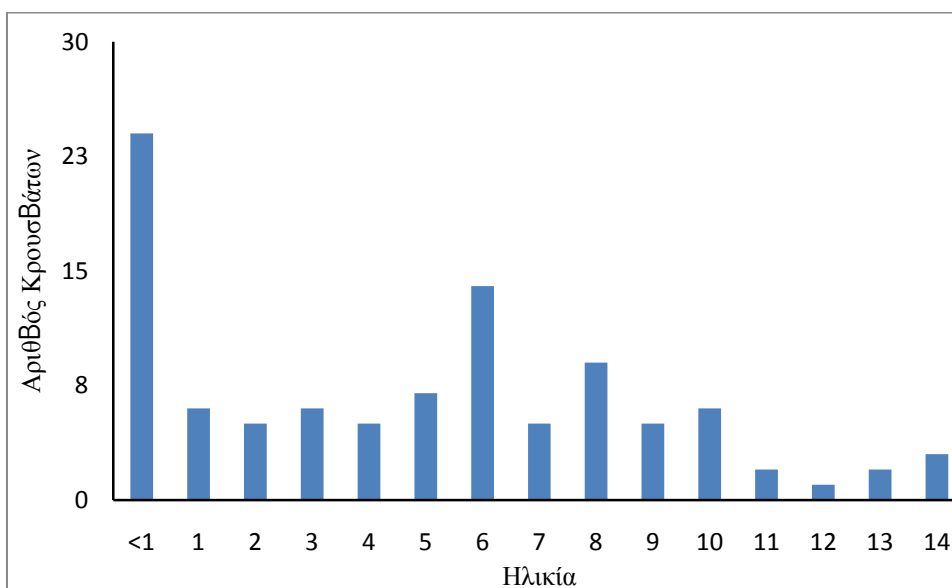
ΗΛΙΚΙΑ	2015-2016	2016-2017
<b>Διάμεση τιμή (IQR)</b>	3,3 (0,9-7,6)	6,4 (3-8,7)
<b>Μέση τιμή (SD)</b>	4,4 (3,7)	6,1(4,2)

**Πίνακας 3.** Ηλικιακές ομάδες μεταξύ των παιδιών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική με γρίπη τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.

Ηλικιακή ομάδα	N (%) N=100
<1έτους	24
1-4	22
5-9	40
>10 ετών	14

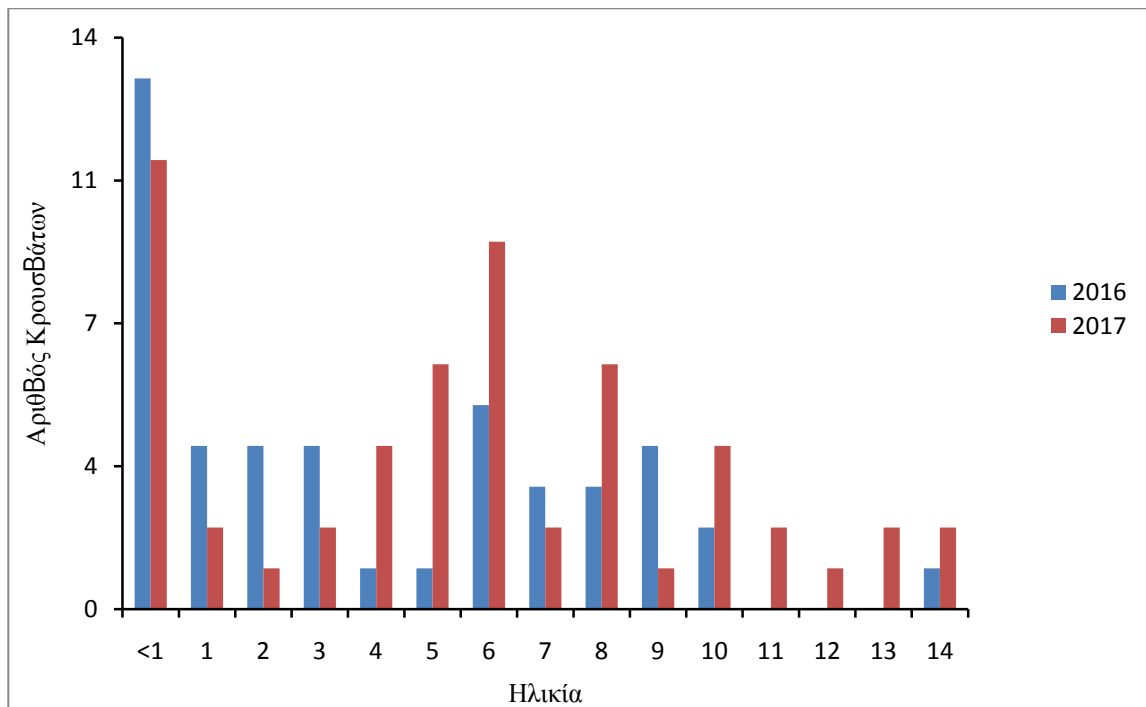


**Εικόνα 1.** Ηλικιακές ομάδες μεταξύ των παιδιών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική με γρίπη τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.



**Εικόνα 2.** Γράφημα με τις ηλικιακές ομάδες μεταξύ των παιδιών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική με γρίπη τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.

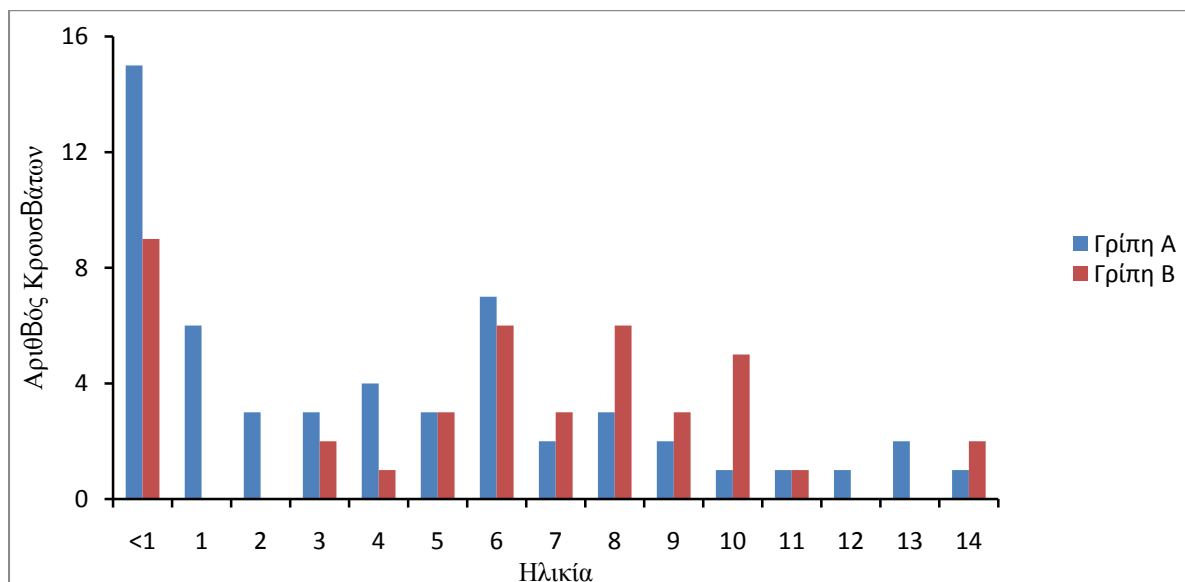
Η ηλικιακή κατανομή δεν είχε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των 2 ετών. (Εικόνα 3) Παρατηρήθηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικιακή κατανομή μεταξύ των δύο τύπων γρίπης, με τη γρίπη Β να προσβάλλει παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας. [Πίνακας 4](Εικόνα 4). P-value



*Εικόνα 3. Ηλικιακή κατανομή των κρουσμάτων μεταξύ των 2 περιόδων εποχιακής γρίπης παιδιών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017*

*Πίνακας 4. Σχέση ορότυπου γρίπης με ηλικία νοσούντων παιδιών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.*

ΗΛΙΚΙΑ	ΓΡΙΠΗ Α	ΓΡΙΠΗ Β	
Διάμεση τιμή (IQR)	3,9 (0,9-6,9)	7 (4-9,5)	
Μέση τιμή (SD)	4,6 (4)	6,6 (4)	<b>P- value: 0,013</b>



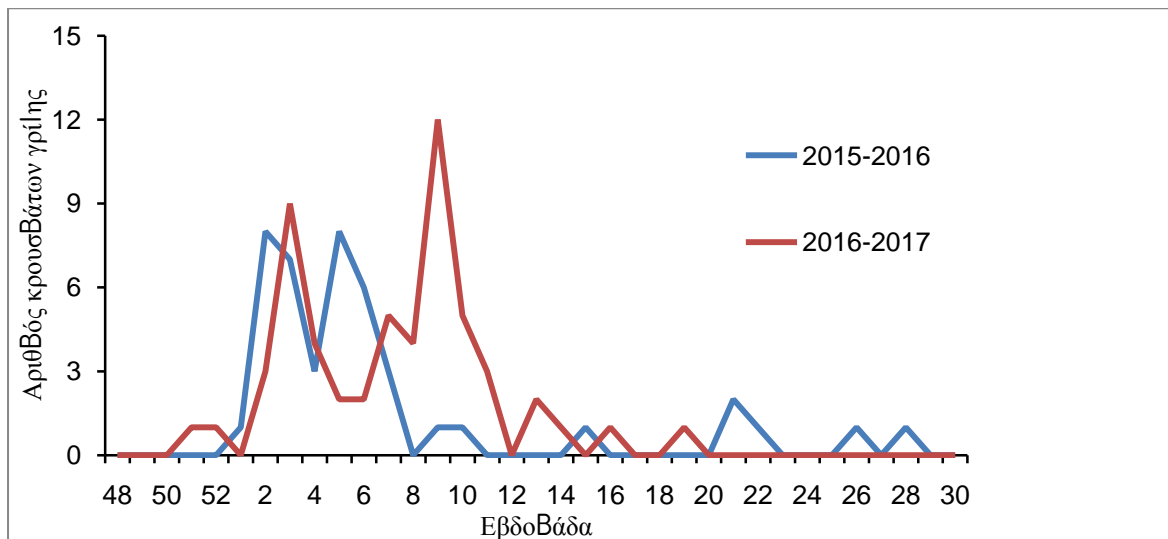
**Εικόνα 4.** Γράφημα σύγκρισης ορότυπου γρίπης με ηλικία παιδιών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.

Από τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη προέκυψε ότι ο τύπος Α κυριάρχησε την περίοδο 2015-2016, ενώ το 2016-2017 παρατηρήθηκαν περισσότερες νοσηλείες γρίπης Β. [Πίνακας 5]

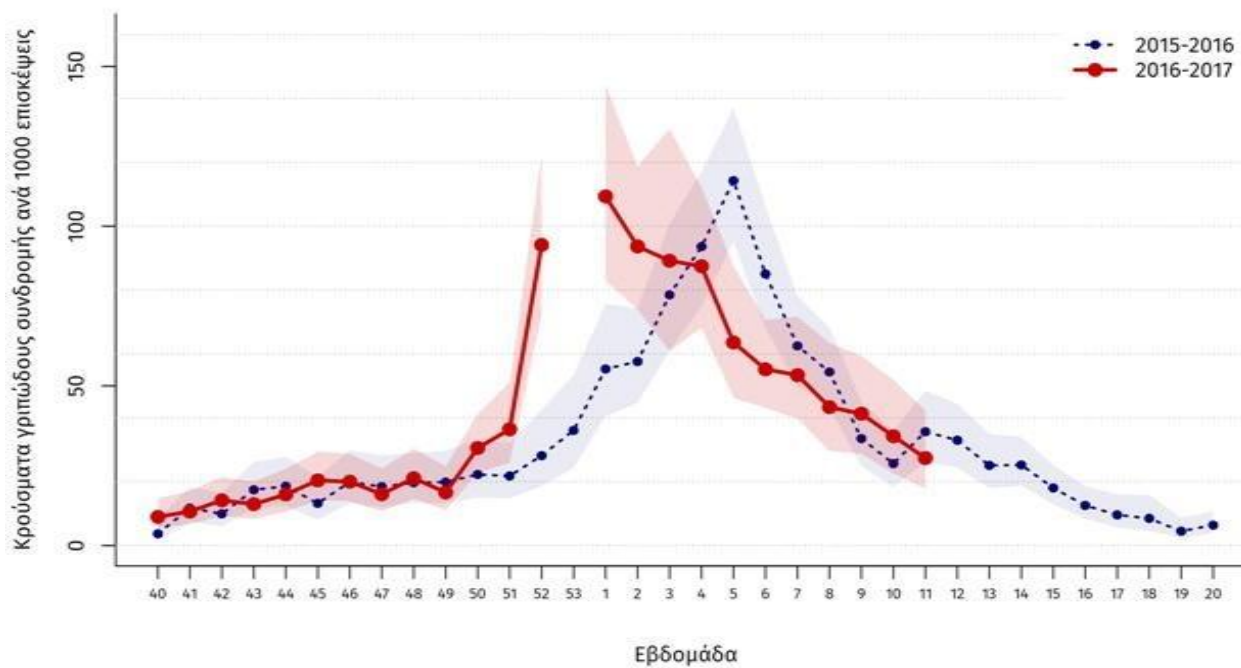
**Πίνακας 5.** Ποσοστό ορότυπου γρίπης ανά χρονική περίοδο παιδιών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.

ΤΥΠΟΣ ΓΡΙΠΗΣ	2015-2016	2016-2017
<b>A</b>	70,5%	41,1%
<b>B</b>	29,5%	58,9%

Φαίνεται επίσης ότι την περίοδο 2015-2016 τα κρούσματα γρίπης ξεκίνησαν λίγο αργότερα και εμφάνισαν αμέσως έξαρση, ενώ το 2016-2017 παρατηρήθηκαν 2 επιδημικά κύματα. (Εικόνα 5)



**Εικόνα 5.** Επιπολασμός γρίπης παιδιών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.



**Εικόνα 6.** Εκτίμηση αριθμού κρουσμάτων γριπώδους συνδρομής ανά 1000 επισκέψεις, κατά εβδομάδα. Σύνολο χώρας, περίοδοι γρίπης 2015-2016, 2016-2017(17)

Το βάρος σώματος ελέγχθηκε ανά ηλικία και σύμφωνα με τις καμπύλες αύξησης που χρησιμοποιούνται για τον Ελληνικό πληθυσμό. Παρατηρήθηκε ότι στις ηλικίες 11 - 13 ετών οι ασθενείς αντιστοιχούσαν σε καμπύλη > 90<sup>η</sup> ΕΘ, ανεξαρτήτως φύλου. [Πίνακας 6]

Οι ηλικίες των γονέων των ασθενών κυμαίνονταν από 27-51 ετών του πατέρα και από 22-43 ετών της μητέρας. [Πίνακας 7]

*Πίνακας 6. Μέση τιμή βάρους σώματος των ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.*

<b>Age</b>	<b>N = 100</b>	<b>Median weight (kg)</b> (Εύρος τιμών)	<b>Αντιστοιχία σε ΕΘ</b> <b>Αγόρια / Κορίτσια</b>
0	24	6.5 (5.3-8.3)	50η / 25η - 50η
1	6	10.1(9-10.8)	50η / 90η
2	5	14(13-14.2)	75η / 90η
3	6	16.4 (14.5-17.5)	75η - 90η / 90η
4	5	18 (16-21)	75η / 75η
5	7	21.5(17.8-24.5)	75η / 75η
6	14	24(20.5-33)	50η - 75η / 50η - 75η
7	5	31(29-36)	75η - 90η / 75η - 90η
8	9	30 (28.4-38.7)	50η / 50η - 75η
9	5	30 (30-32)	25η - 50η / 25η - 50η
10	6	36 (35-40)	50η / 50η
11	2	57.5 (44.9-70)	90η - 97η / 90η - 97η
12	1	68.5	97η / 97η
13	2	74.2 (73-75.3)	90η - 97η / >97η
14	3	42.25 (35-49.5)	3η - 10η / 3η - 10η

**Πίνακας 7. Ηλικία γονέων ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.**

<b>Ηλικιακή ομάδα</b>	<b>N (%) N=100</b>	<b>Διάμεση ηλικία Πατέρα (εύρος)</b>	<b>Διάμεση ηλικία μητέρας (εύρος)</b>
<b>&lt;1έτους</b>	24	32 (27-36)	31(22-37)
<b>1-4</b>	22	37.5 (34-44)	32 (30-39)
<b>5-9</b>	40	42(37-45)	38.5 (35-41)
<b>&gt;10 ετών</b>	14	50(40.5-51)	41 (40-43)

Κατά την εισαγωγή τους στην Κλινική οι ασθενείς παρουσίαζαν συμπτωματολογία 2-3 ημέρες (διάμεση τιμή) σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, εκτός από τους ασθενείς <1 έτους οι οποίοι προσκομίζονταν από την 1η ημέρα συμπτωμάτων. [Πίνακας 8]

**Πίνακας 8. Αναφορά έναρξης συμπτωμάτων με νοσηλεία και ηλικία ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017**

<b>Ηλικιακή ομάδα</b>	<b>N (%) N=100</b>	<b>Διάρκεια συμπτωμάτων προ εισαγωγής- Διάμεση τιμή σε μέρες</b>
<b>&lt;1έτους</b>	23	1 (0-4)
<b>1-4</b>	21	2 (0-4)
<b>5-9</b>	38	3 (2-4)
<b>&gt;10 ετών</b>	14	3 (1-4)
<b>Συνολικά</b>	96	2 (1-4)

Ως προς τον αντιγριπικό εμβολιασμό υπήρχε έλλειψη στοιχείων. Μόνο 1 ασθενής βρέθηκε επαρκώς εμβολιασμένος από τους 54 για τους οποίους είχαμε πληροφορίες (1,85%), ο οποίος μάλιστα είχε και υποκείμενο νόσημα. Συνολικά νοσηλεύτηκαν 18 ασθενείς με υποκείμενο νόσημα, 8 από τους οποίους δεν είχαν εμβολιαστεί, ενώ για τους υπόλοιπους 9 δεν είχαμε την πληροφορία. [Πίνακας 9-10]

Το 3% των περιστατικών ήταν ενδονοσοκομειακή λοίμωξη.[Πίνακας 11] Ως ενδονοσοκομειακή λοίμωξη ορίστηκε κάθε εργαστηριακά ταυτοποιημένη λοίμωξη με ιό της γρίπης που αναπτύχθηκε μετά από 48 ώρες από την παραμονή του παιδιού στο νοσοκομείο και η οποία δεν ήταν παρούσα κλινικά ή εργαστηριακά ή δεν ήταν σε στάδιο επώασης κατά την εισαγωγή του παιδιού στο νοσοκομείο.

Το 9% είχαν βεβαιωμένα θετικό περιβάλλον ιώσεως προ της εισαγωγής. [Πίνακας 12]

*Πίνακας 9. Στοιχεία εμβολιαστικής κάλυψης ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.*

Ηλικιακή ομάδα	ΑΝΤΙΓΡΙΠΠΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ		
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΑΓΝΩΣΤΟ
<1έτους	0	18	6
1-4	0	11	11
5-9	1	18	20
>10 ετών	0	6	8
<b>Συνολικά</b>	<b>1</b>	<b>53</b>	<b>45</b>

*Πίνακας 10. Στοιχεία εμβολιαστικής κάλυψης σε ομάδες παιδιών αυξημένου κινδύνου που νοσηλεύτηκαν λόγω γρίπης στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.*

Υποκείμενο νόσημα	ΑΝΤΙΓΡΙΠΠΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ		
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΑΓΝΩΣΤΟ
ΝΑΙ	1	8	9
ΟΧΙ	0	45	36
<b>Συνολικά</b>	<b>1</b>	<b>53</b>	<b>45</b>



**Πίνακας 11.** Ποσοστό με ενδονοσοκομειακή λοίμωξη από γρίπη ασθενών της Β' Παιδιατρικής Κλινικής τα έτη 2015-2016 και 2016-2017.

Ενδονοσοκομειακή λοίμωξη	N =100	%
ΝΑΙ	3	3
ΟΧΙ	96	96
Άγνωστο	1	1

**Πίνακας 12.** Ποσοστό ασθενών που νοσηλεύτηκαν λόγω γρίπης στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017 με οικογενειακό περιβάλλον ιώσεως.

Περιβάλλον ιώσεως	N = 100	%
ΝΑΙ	9	9
ΟΧΙ	34	34
Άγνωστο	57	57

### 3.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις της γρίπης μελετήθηκαν:

- πυρετός: θερμοκρασία σώματος > 38°C
- νευρολογική σημειολογία: σπασμοί, επεισόδια απώλειας αισθήσεων, υποτονία, ζάλη, κεφαλαλγία
- συμπτώματα από το αναπνευστικό: βήχας, ρινίτιδα, ακροαστικά ευρήματα
- συμπτώματα από το μυοσκελετικό: χωλότητα βάδισης, μυαλγίες
- συμπτώματα από το γαστρεντερικό: έμετοι, διάρροιες

Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν εμπύρετη νόσο (88%), ενώ ακολουθούσαν συμπτώματα από το αναπνευστικό (41%), από το μυοσκελετικό κυρίως με μυαλγίες ή χωλότητα βάδισης (34%), από το νευρικό (23%) και τέλος από το γαστρεντερικό (12%).[Πίνακας 13] Μελετήθηκαν επίσης τα συμπτώματα και ανά ηλικιακή ομάδα. [Πίνακας 14,15, 16, 17]

Στατιστικά σημαντική διαφορά παρουσίαζαν τα συμπτώματα από το μυοσκελετικό όσον αφορά στον υπότυπο της γρίπης με σαφή υπεροχή της γρίπης Β.[πίνακας 17] Όσον αφορά στην υπόλοιπη συμπτωματολογία δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των

υποτύπων. Η νευρολογική σημειολογία δεν ήταν ιδιαίτερα συχνή στα βρέφη και αυτό φαίνεται πως είναι στατιστικά σημαντικό. [πίνακας 15]

*Πίνακας 13. Συσχέτιση ορότυπου γρίπης και συμπτωματολογίας των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017*

<b>ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟ</b>	<b>Συνολικά</b>	<b>Γρίπη Α</b>	<b>Γρίπη Β</b>	<b>P-value</b>
<b>ΠΥΡΕΤΟΣ</b>	88 (88)	46 (85.2)	37 (90.2)	0.527
<b>ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ</b>	23 (23)	17 (31.5)	5 (12.2)	0.085
<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ</b>	41 (41)	22 (40.7)	18 (43.9)	0.757
<b>ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ</b>	34 (34)	10 (18.5)	23 (56.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>ΓΑΣΤΕΝΤΕΡΙΚΟ</b>	12 (12)	5 (9.3)	5 (12.2)	0.644

*Πίνακας 14. Συσχέτιση εμπύρετου και ηλικίας ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017*

<b>ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟ</b>	<b>ΠΥΡΕΤΟΣ N=100</b>	
	<b>ΝΑΙ</b>	<b>ΟΧΙ</b>
<b>&lt;1έτους</b>	20 (83.3%)	4
<b>1-4</b>	19 (86.4%)	3
<b>5-9</b>	37 (92,5%)	3
<b>&gt;10 ετών</b>	12 (85.7%)	2
<b>Συνολικά</b>	88	12
	P-value 0.709	

**Πίνακας 15.** Συσχέτιση νευρολογικής σημειολογίας και ηλικίας ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟ	ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ N=100	
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
<1έτους	1 (4.2%)	23
1-4	10 (45.5%)	12
5-9	6 (15%)	34
>10 ετών	6 (42.3%)	8
	<b>P-value=0.001</b>	

**Πίνακας 16.** Συσχέτιση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα με ηλικία ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟ	ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ N=100	
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
<1έτους	9 (37.5%)	15
1-4	14 (63.6%)	8
5-9	27 (67.5%)	13
>10 ετών	9 (64.3%)	5
	P-value = 0.105	

*Πίνακας 17. Συσχέτιση συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό με ηλικία ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017*

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟ	ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ N=100	
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
<1έτους	1(4.2%)	23
1-4	3(63.6%)	19
5-9	25 (67.5%)	15
>10 ετών	5 (64.3%)	9
	<b>P-value &lt; 0.001</b>	

*Πίνακας 18. Συσχέτιση συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα με ηλικία ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017*

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟ	ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ N=100	
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
<1έτους	3 (12.5%)	21
1-4	3(13.6%)	19
5-9	6 (15%)	34
>10 ετών	0(0%)	14
	P-value=0.510	

### **3.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ**

Για τη διάγνωση της γρίπης χρησιμοποιήθηκε περισσότερο η PCR, αρκετά τα rapid tests και λιγότερο το pool αναπνευστικών ιών, ενώ σε πολλά παιδιά η διάγνωση επιβεβαιώθηκε και με περισσότερους από έναν τρόπο. [πίνακας 19]

**Πίνακας 19.** Ποσοστά δοκιμασιών που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

Διαγνωστική δοκιμασία	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΔΕΝ ΕΓΙΝΕ
Rapid test*	43	20	37
pool αναπνευστικών ιών**	23	8	69
PCR***	51	1	48

\* ταχεία ανοσοχρωματογραφική μέθοδος, \*\*ανοσοχρωματογραφική μέθοδος ή μέθοδος ανοσοφθορισμού, \*\*\*αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης,

#### 3.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

Το 83% των ασθενών της μελέτης έλαβαν θεραπεία με οσελταμιβίρη, ωστόσο μόνο το 43,21% αυτών την έλαβε εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας μεταξύ αυτών που έλαβαν και αυτών που δεν έλαβαν θεραπεία. Παρατηρήθηκε μικρότερη μέση διάρκεια νοσηλείας σε αυτούς που έλαβαν τη θεραπεία εντός 48h, χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό (P-value: 0,571). Επιπλέον, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της χορήγησης θεραπείας με την μέση διάρκεια νοσηλείας ούτε με τον έλεγχο Rho Spearman = +0,03 : P-value: 0,780.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών που έλαβαν θεραπεία (εντός 48h και >48h) και της εμφάνισης επιπλοκών. (P-value: 0,114)

**Πίνακας 20.** Διάρκεια νοσηλείας και αντική θεραπεία σε ασθενείς με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

	Έλαβαν θεραπεία	Δεν έλαβαν θεραπεία
Διάμεση τιμή (IQR) ημέρες νοσηλείας	4 (3-6)	4 (2-5)

**Πίνακας 21.** Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας και χρόνου έναρξης αντιικής θεραπείας σε ασθενείς με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

Ημέρες νοσηλείας	Έλαβαν θεραπεία εντός 48h	Έλαβαν θεραπεία >48h	
Διάμεση τιμή (IQR)	4 (2-7)	4 (3-5)	
Μέση τιμή (SD)	5,7 (7,5)	9,4 (37)	P-value = 0,571

### 3.5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

55% των ασθενών εμφάνισαν επιπλοκές. Οι περισσότεροι εμφάνισαν μυοσίτιδα (58%), 27% εμφάνισαν βακτηριακή επιμόλυνση και 20% νευρολογικές επιπλοκές (κυρίως σπασμούς). 4 ασθενείς εμφάνισαν επιπλοκές σε περισσότερα του ενός συστήματα.

**Πίνακας 22.** Συσχέτιση της μυοσίτιδας ως επιπλοκή της γρίπης και τύπος γρίπης σε ασθενείς με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

Μυοσίτιδα	Γρίπη Α	Γρίπη Β
ΝΑΙ	9 (16.7)	23 (56.1%)
ΟΧΙ	45	18
	<b>P-value &lt;0.001</b>	
Διάμεση τιμή CPK	6003 (2122-14428)	5124(2230-7475)

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και εμφάνισης μυοσίτιδας. [Πίνακας 23] Τα μεγαλύτερα παιδιά είχαν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης μυοσίτιδας.

**Πίνακας 23.** Συσχέτιση της μυοσίτιδας ως επιπλοκή της γρίπης και ηλικίας σε ασθενείς με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

<b>ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ</b>	<b>N= 100 (%)</b>	
	<b>ΝΑΙ</b>	<b>ΟΧΙ</b>
<b>&lt;1έτους</b>	1 (4.2)	23
<b>1-4</b>	2 (9.1)	20
<b>5-9</b>	25 (62.5)	15
<b>&gt;10 ετών</b>	5 (35.7)	9
	<b>P-value &lt;0.001</b>	

Όλες οι ηλικίες φαίνεται πώς κινδυνεύουν εξίσου να εμφανίσουν βακτηριακή επιμόλυνση λόγω γρίπης. [Πίνακας 24] Η βακτηριακή επιμόλυνση καθορίστηκε κυρίως από την κλινική εικόνα του ασθενούς και όχι αποκλειστικά με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη διάγνωση.

**Πίνακας 24.** Συσχέτιση της βακτηριακής επιμόλυνσης ως επιπλοκή της γρίπης και της ηλικίας σε ασθενείς με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

<b>Βακτηριακή Επιμόλυνση</b>	<b>N= 100 (%)</b>	
	<b>ΝΑΙ</b>	<b>ΟΧΙ</b>
<b>&lt;1έτους</b>	7(29.2)	17
<b>1-4</b>	1(4.6)	21
<b>5-9</b>	6 (15)	34
<b>&gt;10 ετών</b>	1 (7.1)	13
	<b>P-value =0.096</b>	

Η βακτηριακή επιμόλυνση επίσης δε φαίνεται να σχετίζεται με τον τύπο της γρίπης από τον οποίο νοσεί ο ασθενής. [Πίνακας 25]

**Πίνακας 25.** Συσχέτιση της βακτηριακής επιμόλυνσης ως επιπλοκή της γρίπης και τον τύπο γρίπης σε ασθενείς με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

<b>Βακτηριακή Επιμόλυνση</b> <b>N= 100</b>	<b>Γρίπη Α</b>	<b>Γρίπη Β</b>
<b>ΝΑΙ</b>	8 (17.1)	7(14.8)
<b>ΟΧΙ</b>	46	34
	P-value = 0.765	

Τον ίδιο κίνδυνο φαίνεται να έχουν οι ασθενείς με γρίπη και ως προς την εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών, ανεξαρτήτως ηλικίας και ανεξαρτήτως τύπου. [Πίνακας 26, 27]

**Πίνακας 26.** Συσχέτιση της νευρολογικής σημειολογίας ως επιπλοκή της γρίπης και της ηλικίας σε ασθενείς με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

<b>ΚΝΣ</b> <b>N= 100 (%)</b>	<b>ΝΑΙ</b>	<b>ΟΧΙ</b>
<b>&lt;1έτους</b>	1(4.2)	23
<b>1-4</b>	5(22.7)	17
<b>5-9</b>	4 (10)	36
<b>&gt;10 ετών</b>	1 (7.1)	13
	P-value = 0.213	



**Πίνακας 27.** Συσχέτιση της νευρολογικής σημειολογίας ως επιπλοκή της γρίπης και του τύπου γρίπης σε ασθενείς με γρίπη που νοσηλεύτηκαν στη Β' Παιδιατρική Κλινική τα έτη 2015-2016 και 2016-2017

<b>ΚΝΣ N= 100 (%)</b>	<b>Γρίπη Α</b>	<b>Γρίπη Β</b>
<b>ΝΑΙ</b>	9(16.7)	2(4.9)
<b>ΟΧΙ</b>	45	39
	P-value = 0.075	

Κανένα παιδί δεν απεβίωσε, ωστόσο 4 ασθενείς νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παίδων (4% των νοσηλευόμενων ασθενών). Δύο παιδιά ταυτοποιήθηκαν με γρίπη Α και αντίστοιχα δύο με γρίπη Β. Ένα παιδί ήταν κάτω του ενός έτους, χωρίς υποκείμενο νόσημα, ενώ τα υπόλοιπα 3 ήταν μεταξύ 9 -10 ετών και είχαν υποκείμενο νόσημα. Επιπρόσθετα, οι 3 από αυτούς χρειάστηκαν αναπνευστική υποστήριξη και 2 ανέπτυξαν χρόνια νόσο λόγω εγκεφαλοπάθειας από τη γρίπη. Το βρέφος ηλικίας <1 έτους χωρίς υποκείμενο νόσημα ανέπτυξε οξεία νεκρωτική εγκεφαλίτιδα από γρίπη Α και το ένα κορίτσι 9 ετών με υποκείμενο μιτοχονδριακό νόσημα εμφάνισε εγκεφαλοπάθεια από γρίπη Β και μάλιστα συνεχίζει να νοσηλεύεται στην Κλινική σε φυτική κατάσταση. Όλοι είχαν λάβει αντιϊκή θεραπεία και μάλιστα οι 3 εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κανένα από αυτά τα 4 παιδιά δεν είχε εμβολιαστεί με αντιγριπικό εμβόλιο.

#### **4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Η μελέτη αποτελεί μια προσπάθεια καταγραφής των περιστατικών που νοσηλεύτηκαν λόγω γρίπης σε Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων Π. & Α. Κυριακού κατά την περίοδο 2015-2016 και 2016-2017 καθώς και τα χαρακτηριστικά αυτών. Επιπρόσθετα έγινε προσπάθεια αποτύπωσης της συχνότητας ενδονοσοκομειακής λοίμωξης με γρίπη και τη διερεύνηση της αναγκαιότητας για λήψη καλύτερων μέτρων πρόληψης και προφύλαξης, καθώς και την εκτίμηση των επιπλοκών της γρίπης και των μέτρων που μπορούν να ληφθούν για την πιο έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αυτών.

Οι περισσότεροι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με γρίπη και τις δύο χρονιές που μελετήθηκαν δεν είχαν κάποιο υποκείμενο νόσημα όπως και σ' άλλες παρόμοιες μελέτες

(79, 80). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 3,3 έτη (0,9-7,6) το 2015-2016 και τα 6,4 έτη (3-8,7) το 2016-2017, αρκετά μεγαλύτερη από άλλες παρόμοιες μελέτες.(79) Επίσης φάνηκε ότι η γρίπη Β προσβάλλει μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά. Η διάμεση τιμή ηλικίας ήταν τα 3,9 έτη για τη γρίπη Α και τα 7 έτη για τη γρίπη Β [Πίνακας 3].

Παρόμοια δεδομένα είχαν παρατηρηθεί και το 2012-2013, όπου στην ηλικιακή ομάδα 5-14 ετών το 75% των νοσούντων με γρίπη είχαν τον τύπο Β.(81)

Στη μελέτη μας φάνηκε ότι η γρίπη Α κυριάρχησε την περίοδο 2015-2016, γεγονός που συνάδει και με την επιδημιολογική επιτήρηση του ΚΕΕΛΠΝΟ για το γενικό πληθυσμό, σύμφωνα με την οποία το στέλεχος της γρίπης που επικράτησε ήταν ο ιός γρίπης τύπου Α σε ποσοστό 90,6%. Όσον αφορά τους υποτύπους, ταυτοποιήθηκε σχεδόν αποκλειστικά ο υπότυπος Α(H1N1)pdm09 (98,6%), επικρατώντας του Α(H3N2). Ο ιός γρίπης τύπου Β ταυτοποιήθηκε προς το τέλος της περιόδου, σε ποσοστό 9,4%. (17) Από τα δεδομένα στην υπόλοιπη Ευρώπη για το γενικό πληθυσμό, ο υπότυπος Α(H1N1) και ο τύπος Β επικράτησαν στην περίοδο 2015-2016.(82) Παρόμοια ήταν τα δεδομένα και από την Αμερική. Συνολικά επικράτησε ο τύπος Α αν και κυρίως ο υπότυπος Α(H3N2) από τον Οκτώβρη έως το Δεκέμβρη, ενώ ο τύπος Β ταυτοποιήθηκε συχνότερα από μέσα Απρίλη έως μέσα Μάη.(75)

Λίγο διαφορετικά ήταν τα δεδομένα για την περίοδο 2016-2017. Σύμφωνα με τη δική μας μελέτη 41,1% παιδιά που νοσηλεύτηκαν ταυτοποιήθηκαν με γρίπη Α και 58,9% με γρίπη Β, ενώ σύμφωνα με την ετήσια έκθεση του ΚΕΕΛΠΝΟ καταγράφηκαν 73.2% κρούσματα όλων των ηλικιών με τύπο Α και 26.8% τύπο Β.(17) Στην συγκεκριμένη περίοδο, σύμφωνα με το Κέντρο Εθνικών Λοιμώξεων, από τα στελέχη τύπου Α που τυποποιήθηκαν σε επίπεδο υποτύπου (99.9%) ανήκαν στον υπότυπο Α(H3N2) και μόλις (0.1%) στον υπότυπο Α(H1N1)pdm09. Στην Ευρώπη, στο γενικό πληθυσμό επικράτησε ο υπότυπος Α(H3N2), ο οποίος ταυτοποιήθηκε στο 76% όλων των δειγμάτων της περιόδου.(76) Ομοίως και στην Αμερική, στο γενικό πληθυσμό επικράτησε η γρίπη Α και συγκεκριμένα ο υπότυπος Α(H3N2). (63) Η διαφορά αυτή που είχαμε σε αυτήν την περίοδο εποχιακής γρίπης, ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι ο υπότυπος Β φαίνεται να είχε επιλοκές που έχρηζαν νοσηλεία και περαιτέρω αντιμετώπιση ιδίως στα παιδιά και ότι ο επικρατούν υπότυπος για αυτήν την περίοδο [Α(H3N2)] προσβάλλει περισσότερο τις μεγαλύτερες ηλικίες.

Στην μελέτη μας, δεν είχαμε καταγραφή ταυτοποίησης υποτύπου της γρίπης ακόμα και στις περιπτώσεις αποτελεσμάτων με PCR, καθώς δεν μας είχε αποσταλεί από το εκάστοτε αρμόδιο εργαστήριο.

Όσον αφορά στη χρονολογική κατανομή των κρουσμάτων, σύμφωνα με τη δική μας μελέτη για το 2015-2016 τα περισσότερα κρούσματα εμφανίστηκαν το Γενάρη και το Φλεβάρη, γεγονός που δεν απέχει πολύ και από την κατανομή στη μελέτη του ΚΕΕΛΠΝΟ.(εικόνα 5, 6). Από τα δεδομένα στην υπόλοιπη Ευρώπη, ο μεγαλύτερος αριθμός εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων παρατηρήθηκε το Μάρτη (εβδομάδα 11/2016).(75) Παρομοίως, στην Αμερική, για την ίδια περίοδο η εβδομάδα αιχμής για τη δραστηριότητα της γρίπης ήταν στο τέλος Μαρτίου, μια από τις πιο καθυστερημένες χρονικά αιχμές της γρίπης που έχουν καταγραφεί. (83)

Αρκετά διαφορετικές βρέθηκαν οι αντίστοιχες κατανομές για την περίοδο 2016-2017 (εικόνα 5,7), όπου σύμφωνα με το ΚΕΕΛΠΝΟ τα περισσότερα κρούσματα εμφανίστηκαν το Δεκέμβρη και το Γενάρη, ενώ στη δική μας μελέτη εμφανίστηκαν το Γενάρη και κυρίως το Μάρτη. Στην Ευρώπη η περίοδος αιχμής ήταν επίσης από τέλος Δεκέμβρη έως τέλος Γενάρη.(84) Για την ίδια περίοδο στις Η.Π.Α. δεν υπήρξε περίοδος αιχμής. Κρούσματα πάνω από το σύνηθες άρχισαν να εμφανίζονται από τέλος Δεκέμβρη και συνέχισαν έως τα μέσα Μάρτη.

Ωστόσο να επισημανθεί ότι εμείς μελετήσαμε την κατανομή μόνο σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν και μόνο στον παιδιατρικό πληθυσμό, οπότε δεν συμπεριλαμβάνονται κρούσματα που επιβεβαιώθηκαν με τη μέθοδο ανοσοχρωματογραφίας (quick test) στα επείγοντα ιατρεία και δεν χρειάστηκαν νοσηλεία.

Από την καταγραφή αυτή, διαπιστώθηκε ότι η εμβολιαστική κάλυψη ήταν πολύ χαμηλή, αν και τα στοιχεία της μελέτης ήταν ελλιπή. Ταιριάζουν όμως με στοιχεία από άλλες μελέτες όπου η εμβολιαστική κάλυψη με το αντιγριπικό εμβόλιο για τον τύπο H1N1 ήταν μόλις 0,2% (85) και ίσως θα ήταν χρήσιμο να γίνουν προσπάθειες καλύτερης ενημέρωσης για την αναγκαιότητα και την ασφάλεια του αντιγριπικού εμβολιασμού(86). Σύμφωνα με τα παγκόσμια δεδομένα εμβολιασμού των παιδιών, θα μπορούσε να γίνει προτεραιότητα δημοσίας υγείας η ενημέρωση, καθώς ο εμβολιασμός μπορεί να είναι σωτήριος και οικονομικά επωφελής. Τα παιδιά έχουν μεγάλα ποσοστά χρήσης των δομών υγείας και είναι και οι βασικές πηγές μετάδοσης της γρίπης (87).

Τα αντιγριπικά εμβόλια παρασκευάζονται κάθε χρονιά σύμφωνα με τα στελέχη που κυκλοφορούσαν κατά το προηγούμενο έτος. Όσο περισσότερο συμπίπτουν τα στελέχη του εμβολίου με τα κυκλοφορούντα στελέχη, τόσο πιο αποτελεσματική είναι η ανοσοποίηση.

Κάθε χρόνο τα αντιγριπικά εμβόλια που κυκλοφορούν στην Ελλάδα περιέχουν τα εγκεκριμένα στελέχη του ιού σύμφωνα με τη γνωμάτευση του Ελληνικού Οργανισμού

Φαρμάκων (ΕΟΦ), ο οποίος λαμβάνει υπόψιν τις συστάσεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ).

Για την περίοδο 2015-2016, το αντιγριπικό εμβόλιο που κυκλοφόρησε στην Ελλάδα περιείχε 3 στελέχη:

- A/California/7/2009 (H1N1) pdm09
- A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)
- B/Phuket/3073/2013

Για την περίοδο 2016-2017, το αντιγριπικό εμβόλιο που κυκλοφόρησε στην Ελλάδα περιείχε επίσης 3 στελέχη:

- A/California/7/2009 (H1N1) pdm09
- A/Perth/16/2009 (H3N2)
- B/Bresbane/60/2008

Η αποτελεσματικότητα του αντιγριπικού εμβολίου σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων στην Αμερική ήταν συνολικά 47% για όλες τις ηλικίες και τους τύπους γρίπης κατά την περίοδο 2015-2016 και 42% κατά την περίοδο 2016-2017. Συγκεκριμένα έναντι του Α(H1N1) ήταν 41% και 54% αντίστοιχα, ενώ έναντι του Β ήταν 55% και 56% αντίστοιχα ανά έτος. (88)

Φαίνεται επίσης ότι υπάρχει και ένα ποσοστό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων που ανέρχεται στο 3%. Ένας τρόπος εξάλειψης αυτού του φαινομένου είναι και η εμβολιαστική κάλυψη των εργαζομένων σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας. Οι εργαζόμενοι αυτοί βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για επαγγελματική έκθεση και νόσηση από γρίπη, ενώ φροντίζουν και ασθενείς ευαίσθητους, που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου για σοβαρή νόσηση από τη γρίπη, ενώ αποτελούν και σημαντική πηγή μετάδοσης της γρίπης προς τους ασθενείς τους. Η εμβολιαστική κάλυψη αυτών κατά την περίοδο 2015-2016 ήταν 10,9% για τα νοσοκομεία και 24,3% για τα Κέντρα Υγείας και τις Μονάδες Υγείας του Πρωτοβάθμιου Εθνικού Δικτύου Υγείας, ενώ λίγο καλύτερα ήταν τα ποσοστά για το 2016-2017 (18% και 34,6% αντίστοιχα)(17)

Η συμπτωματολογία που εμφάνισαν οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη μας φαίνεται ότι συμφωνεί και με άλλες μελέτες, όπου επίσης το επικρατέστερο σύμπτωμα ήταν ο πυρετός. Διαφέρει όμως ως προς τη συχνότητα των συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό σύστημα, που φαίνεται αυξημένη στη δική μας μελέτη.(79, 89) Φαίνεται δε να σχετίζεται και στατιστικά σημαντικά με τον τύπο γρίπης Β όπως παρατηρείται και σε άλλες μελέτες(90-93)και να εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, γεγονός που συνάδει με το δεδομένο ότι η γρίπη Β προσβάλλει παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας.

Σε αντίθεση με άλλες μελέτες (79), στη δική μας δεν προέκυψε διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας ή στην πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών σε ασθενείς που έλαβαν αντική θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν, ακόμη και όταν ελέγχθηκε για τους νοσηλεύομενους ασθενείς με γρίπη με έναρξη αγωγής εντός 48ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention CDC), τα αντικά φάρμακα για τη γρίπη μπορεί να κάνουν ηπιότερα τα συμπτώματα και μικρότερη τη διάρκεια νοσηλείας. Λειτουργούν καλύτερα εάν χορηγηθούν νωρίς (εντός 2 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων) και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ωτίτιδας και την ανάγκη χορήγησης αντιβιοτικών σε παιδιά ηλικίας 1-12 ετών. Τέλος η χρήση αντικών φαίνεται να μειώνει και τον κίνδυνο σοβαρότερων επιπλοκών, καθώς και τον κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας ή θανάτου.(67)

Έχει φανεί και από άλλες μελέτες ότι η έγκαιρη έναρξη θεραπείας (εντός 48ωρών) με αναστολείς της νευραμινιδάσης (π.χ. οσελταμιβίρη) βελτιώνει την επιβίωση.(94)

Όσον αφορά στις επιπλοκές, στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μεγάλο ποσοστό εμφάνισης μωστίτιδας (58%), που θεωρείται πιο σπάνια επιπλοκή σύμφωνα με άλλες μελέτες.(95, 96). Φαίνεται μάλιστα πώς υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση και με την ηλικία, καθώς παρατηρήθηκε να εμφανίζεται σε μεγαλύτερα παιδιά ενώ σημαντική συσχέτιση φάνηκε να είχε και με τον τύπο γρίπης, καθώς υπερείχε ο τύπος Β, αποτέλεσμα που προκύπτει και σε άλλες μελέτες(95) [Πίνακας 22, 23]

Μεγάλο ήταν και το ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών από το Κεντρικό Νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) με 20% των ασθενών της μελέτης να εμφανίζουν νευρολογικές επιπλοκές και κυρίως σπασμούς. Σε άλλες μελέτες το ποσοστό νευρολογικών επιπλοκών σε νοσηλεύομενους ασθενείς με γρίπη κυμαίνεται από 7,7% στη Γαλλία(97), 8,6% (50) στις ΗΠΑ έως 19% στην Ταϊβάν.(96)Σε αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκε συσχέτιση των νευρολογικών επιπλοκών με τη γρίπη Α. Στη δική μας μελέτη δεν αποδείχτηκε αντίστοιχη συσχέτιση. Ωστόσο, στο όριο του 10% και αν ήταν μεγαλύτερο το δείγμα ίσως αποδεικνυόταν συσχέτιση. [Πίνακας 27]

Επιπλέον, το 50% (2/4) των παιδιών με σοβαρή νόσο που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν λόγω εγκεφαλοπάθειας - εγκεφαλίτιδας και μάλιστα ένα περιστατικό δεν εμφάνιζε υποκείμενο νόσημα, ωστόσο ήταν βρέφος κάτω του έτους. Σε μια Γερμανική μελέτη φάνηκε ότι το 25% των ασθενών με γρίπη που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ ήταν επίσης λόγω εγκεφαλοπάθειας – εγκεφαλίτιδας.(98)

Οι βασικοί περιορισμοί της συγκεκριμένης μελέτης είναι ότι περιλαμβάνει ασθενείς μίας μόνο Παιδιατρικής Κλινικής από τις 3 κλινικές (Κρατικές - Πανεπιστημιακές) του Νοσοκομείου Παίδων Π.&Α. Κυριακού, με αποτέλεσμα η νοσηλεία και η θεραπεία να

γίνεται με συγκεκριμένα κριτήρια που μπορεί να δημιουργεί στατιστικά σφάλματα. Επιπλέον, ο συνολικός αριθμός των νοσηλευόμενων παιδιών με γρίπη δεν αποτελεί ικανό δείγμα ώστε να προκύπτουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, που σημαίνει ότι αν υπήρχε μεγαλύτερο δείγμα ή καταγραφή περισσότερων περιόδων εποχιακής γρίπης, να είχαμε περισσότερα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Τέλος, λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης υπάρχει ελλιπής καταγραφή σε κάποια δεδομένα.

Συνοψίζοντας, η γρίπη αποτελεί σημαντικό νόσημα που θεωρείται πρόβλημα δημόσιας υγείας. Προκαλεί σημαντικό αριθμό νοσηλειών με αρκετές επιπλοκές και στον παιδιατρικό πληθυσμό, ενώ δε λείπει και η πιθανότητα σοβαρής νόσου και χρόνιου προβλήματος λόγω γρίπης ακόμη και σε παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα. Αξιοσημείωτη είναι η συχνότητα εμφάνισης μυοσίτιδας, η οποία μάλιστα παρατηρείται κυρίως στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και σχετίζεται περισσότερο με τον ορότυπο γρίπης Β. Επομένως, θα έπρεπε ίσως να εκτιμηθεί καλύτερα η ανάγκη ανοσοποίησης με το τετραδύναμο αντιγριπικό εμβόλιο. Βάσει των δεδομένων της μελέτης και των βιβλιογραφικών δεδομένων, προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στην καλύτερη πρόληψη της γρίπης με την προσπάθεια αύξησης της εμβολιαστικής κάλυψης του γενικού παιδιατρικού πληθυσμού. Τέλος, θα πρέπει να υπάρξει μεγαλύτερη συμμόρφωση ως προς τον αντιγριπικό εμβολιασμό των επαγγελματιών υγείας για την κατά το δυνατόν εξάλειψη των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fox TG, Christenson JC. Influenza and parainfluenza viral infections in children. *Pediatr Rev.* 2014;35(6):217-27; quiz 28.
2. Kimberlin DW BM, Jackson MA, Long SS (Eds). *Influenza. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed. 2015:p.476.
3. Kimberlin DW BM, Jackson MA, Long SS (Eds). *American Academy of Pediatrics. Influenza. Red Book. 2015*(American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. ):476.
4. Λασκαράτος ΙΓ. *Ιστορία της Ιατρικής*. Πασχαλίδης ΙΕ, editor. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης; 2004.
5. Αντωνιάδης Αντώνιος ΚΣ, Λεγάκης Νικόλαος- Στέφανος, Μανιάτης Αντώνιος, Τσελεντης Ιωάννης. *Ιατρική Μικροβιολογία: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης*; 2005.
6. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science.* 1997;275(5307):1793-6.
7. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002;76(1):105-15.
8. Jhung MA, Swerdlow D, Olsen SJ, Jernigan D, Biggerstaff M, Kamimoto L, et al. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 1:S13-26.
9. Cox CM, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Finelli L. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) deaths among children--United States, 2009-2010. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 1:S69-74.
10. Gerard J. Tortora BRF, Christine L. *Case Microbiology, an Introduction*. 9th ed.
11. Salomon R, Webster RG. The influenza virus enigma. *Cell.* 2009;136(3):402-10.
12. Morens DM, Taubenberger JK. Understanding influenza backward. *JAMA.* 2009;302(6):679-80.
13. Gao R, Cao B, Hu Y, Feng Z, Wang D, Hu W, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1888-97.
14. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, Yusharmen, Hadisoedarsuno W, Purba W, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2186-94.
15. Belser JA, Maines TR, Tumpey TM, Katz JM. Influenza A virus transmission: contributing factors and clinical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12:e39.

16. Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog.* 2007;3(10):1470-6.
17. (ΚΕΕΛΠΝΟ) ΚΕΚπΝ. ΕΤΗΣΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΓΡΙΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 2015-2016. <http://www.keelpnogr>. 2016.
18. Bischoff WE, Reid T, Russell GB, Peters TR. Transocular entry of seasonal influenza-attenuated virus aerosols and the efficacy of n95 respirators, surgical masks, and eye protection in humans. *J Infect Dis.* 2011;204(2):193-9.
19. In: Larson EL, Liverman CT, editors. Preventing Transmission of Pandemic Influenza and Other Viral Respiratory Diseases: Personal Protective Equipment for Healthcare Personnel: Update 2010. Washington (DC)2011.
20. Pickering LK BC, Kimberlin DW, Long SS, eds. American Academy of Pediatrics. Influenza. Red Book.: 2012;2012(Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics):439–53.
21. Hall CB, Douglas RG, Jr. Nosocomial influenza infection as a cause of intercurrent fevers in infants. *Pediatrics.* 1975;55(5):673-7.
22. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenzae A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis.* 1995;172(5):1352-5.
23. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis.* 1981;144(5):433-41.
24. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2):214-24.
25. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpaa R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):372-5.
26. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, Chen CM, Lee CY, Lu CY, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37(2):95-8.
27. Hall CB, Douglas RG, Jr., Geiman JM, Meagher MP. Viral shedding patterns of children with influenza B infection. *J Infect Dis.* 1979;140(4):610-3.
28. Chi CY, Wang SM, Lin CC, Wang HC, Wang JR, Su IJ, et al. Clinical features of children infected with different strains of influenza B in southern Taiwan. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(7):640-5.



29. Mall S, Buchholz U, Tibussek D, Jurke A, An der Heiden M, Diedrich S, et al. A large outbreak of influenza B-associated benign acute childhood myositis in Germany, 2007/2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(8):e142-6.
30. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390(10095):697-708.
31. Jules A, Grijalva CG, Zhu Y, Talbot HK, Williams JV, Poehling KA, et al. Influenza-related hospitalization and ED visits in children less than 5 years: 2000-2011. *Pediatrics*. 2015;135(1):e66-74.
32. Louie JK, Gavali S, Acosta M, Samuel MC, Winter K, Jean C, et al. Children hospitalized with 2009 novel influenza A(H1N1) in California. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(11):1023-31.
33. Yung M, Slater A, Festa M, Williams G, Erickson S, Pettila V, et al. Pandemic H1N1 in children requiring intensive care in Australia and New Zealand during winter 2009. *Pediatrics*. 2011;127(1):e156-63.
34. Ekstrand JJ, Herbener A, Rawlings J, Turney B, Ampofo K, Korgenski EK, et al. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza. *Ann Neurol*. 2010;68(5):762-6.
35. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306(15):1659-68.
36. Silvennoinen H, Huusko T, Vuorinen T, Heikkinen T. Comparative Burden of Influenza A/H1N1, A/H3N2 and B Infections in Children Treated as Outpatients. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):1081-5.
37. Cohen JM, Silva ML, Caini S, Ciblak M, Mosnier A, Daviaud I, et al. Striking Similarities in the Presentation and Duration of Illness of Influenza A and B in the Community: A Study Based on Sentinel Surveillance Networks in France and Turkey, 2010-2012. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139431.
38. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136186.
39. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):1003-32.

40. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2017;66(2):1-20.
41. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpaa R, Vuorinen T, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis*. 2004;190(8):1369-73.
42. Henderson FW, Collier AM, Sanyal MA, Watkins JM, Fairclough DL, Clyde WA, Jr., et al. A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. *N Engl J Med*. 1982;306(23):1377-83.
43. Dawood FS, Chaves SS, Perez A, Reingold A, Meek J, Farley MM, et al. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010. *J Infect Dis*. 2014;209(5):686-94.
44. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):160-4.
45. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med*. 2006;355(1):31-40.
46. Rihkanen H, Ronkko E, Nieminen T, Komsu KL, Raty R, Saxen H, et al. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children. *J Pediatr*. 2008;152(5):661-5.
47. Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(1):76-8.
48. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394-403.
49. Centers for Disease C, Prevention. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza--Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(14):325-9.
50. Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, Heydon K, Licht DJ, Keren R, et al. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr*. 2007;150(3):306-10.
51. Wilking AN, Elliott E, Garcia MN, Murray KO, Munoz FM. Central nervous system manifestations in pediatric patients with influenza A H1N1 infection during the 2009 pandemic. *Pediatr Neurol*. 2014;51(3):370-6.

52. Britton PN, Blyth CC, Macartney K, Dale RC, Li-Kim-Moy J, Khandaker G, et al. The Spectrum and Burden of Influenza-Associated Neurological Disease in Children: Combined Encephalitis and Influenza Sentinel Site Surveillance from Australia 2013-2015. *Clin Infect Dis*. 2017.
53. Grose C. The puzzling picture of acute necrotizing encephalopathy after influenza A and B virus infection in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(3):253-4.
54. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. *Virus Res*. 2004;103(1-2):75-8.
55. Weitkamp JH, Spring MD, Brogan T, Moses H, Bloch KC, Wright PF. Influenza A virus-associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(3):259-63.
56. Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, MacGregor D, Tellier R, Heurter H, et al. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(5):390-5.
57. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, Iskander J, Shadomy SV, Weintraub E, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA*. 2004;292(20):2478-81.
58. Agyeman P, Duppenhaler A, Heining U, Aebi C. Influenza-associated myositis in children. *Infection*. 2004;32(4):199-203.
59. Rothberg MB, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Crit Care Med*. 2010;38(4 Suppl):e91-7.
60. Kumar K, Guirgis M, Zieroth S, Lo E, Menkis AH, Arora RC, et al. Influenza myocarditis and myositis: case presentation and review of the literature. *Can J Cardiol*. 2011;27(4):514-22.
61. Bratinesak A, El-Said HG, Bradley JS, Shayan K, Grossfeld PD, Cannavino CR. Fulminant myocarditis associated with pandemic H1N1 influenza A virus in children. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(9):928-9.
62. Most J, Weiss G. Consecutive Infections With Influenza A and B Virus in Children During the 2014-2015 Seasonal Influenza Epidemic. *J Infect Dis*. 2016;214(8):1139-41.
63. Committee On Infectious D. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017 - 2018. *Pediatrics*. 2017;140(4).
64. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse

- Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(6):394-409.
65. Lumley S, Atkinson C, Haque T. Respiratory PCR detects influenza after intranasal live-attenuated influenza vaccination. *Arch Dis Child.* 2014;99(3):301.
  66. Prevention CfDCa. Rapid diagnostic testing for influenza: Information for health care professionals. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm>. 2017.
  67. Centers for Disease Control and Prevention NCFIARDN. Children and Flu Antiviral Drugs. CDC. 2018.
  68. Excellence NIHaC. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza. Technology appraisal guidance. 200\*;nice.org.uk/guidance/ta168.
  69. Havers F, Flannery B, Clippard JR, Gaglani M, Zimmerman RK, Jackson LA, et al. Use of influenza antiviral medications among outpatients at high risk for influenza-associated complications during the 2013-2014 influenza season. *Clin Infect Dis.* 2015;60(11):1677-80.
  70. Centers for Disease C, Prevention. Update: influenza activity --- United States, October 3-December 11, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(50):1651-5.
  71. Centers for Disease C, Prevention. Update: influenza activity - United States, 2009-10 season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(29):901-8.
  72. Centers for Disease C, Prevention. Update: influenza activity - United States, 2011-12 season and composition of the 2012-13 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(22):414-20.
  73. Centers for Disease C, Prevention. Influenza activity--United States, 2012-13 season and composition of the 2013-14 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(23):473-9.
  74. Epperson S, Blanton L, Kniss K, Mustaquim D, Steffens C, Wallis T, et al. Influenza activity - United States, 2013-14 season and composition of the 2014-15 influenza vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(22):483-90.
  75. Russell K, Blanton L, Kniss K, Mustaquim D, Smith S, Cohen J, et al. Update: Influenza Activity--United States, October 4, 2015-February 6, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(6):146-53.
  76. Blanton L, Mustaquim D, Alabi N, Kniss K, Kramer N, Budd A, et al. Update: Influenza Activity - United States, October 2, 2016-February 4, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(6):159-66.

77. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(11):97-108.
78. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016;91(10):121-32.
79. Launes C, Garcia-Garcia JJ, Martinez-Planas A, Moraga F, Soldevila N, Astigarraga I, et al. Clinical features of influenza disease in admitted children during the first postpandemic season and risk factors for hospitalization: a multicentre Spanish experience. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(3):E157-62.
80. Coffin SE, Zaoutis TE, Rosenquist AB, Heydon K, Herrera G, Bridges CB, et al. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics.* 2007;119(4):740-8.
81. Beaute J, Zucs P, Korsun N, Bragstad K, Enouf V, Kossyvakis A, et al. Age-specific differences in influenza virus type and subtype distribution in the 2012/2013 season in 12 European countries. *Epidemiol Infect.* 2015;143(14):2950-8.
82. Control ECfDPa. Summary of the influenza 2015–2016 season in Europe. publication and Data of ecđc. 2016(Infectious disease and public health).
83. CDC. Summary of the 2015-2016 Influenza Season  
<https://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2015-2016.htm/2015-2016> [
84. Control ECfDPa. Summary of the influenza 2016–2017 season in Europe. Publication and Data of ecđc. 2017;01 Sep 2016 - 15 Apr 2017.
85. Παναγιωτόπουλος1 Τ, ΔΠ, ΔΣ, ΔΛ, , Γαβανά2 Μ, et al. ΕΚΘΕΣΗ, Εθνική μελέτη κατάστασης εμβολιασμού των παιδιών στην Ελλάδα, 2012. *ΚΕΕΛΠΝΟ.* 2012:41.
86. Dube E, Fannie D, Vladimir G, Julie BA, Chantal S, France L, et al. A(H1N1) pandemic influenza and its prevention by vaccination: paediatricians' opinions before and after the beginning of the vaccination campaign. *BMC Public Health.* 2011;11:128.
87. Nichol KL. Cost-effectiveness and socio-economic aspects of childhood influenza vaccination. *Vaccine.* 2011;29(43):7554-8.
88. Centers for Disease CaPC. Summary of the 2015-2016 Influenza Season. CDC. 2016.
89. Hardelid P, Verfuerden M, McMenamin J, Gilbert R. Risk factors for admission to hospital with laboratory-confirmed influenza in young children: birth cohort study. *Eur Respir J.* 2017;50(3).
90. Shang M, Blanton L, Brammer L, Olsen SJ, Fry AM. Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010-2016. *Pediatrics.* 2018;141(4).

91. Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics*. 2008;122(4):805-11.
92. Centers for Disease C, Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(33):1057-62.
93. Fowlkes A, Giorgi A, Erdman D, Temte J, Goodin K, Di Lonardo S, et al. Viruses associated with acute respiratory infections and influenza-like illness among outpatients from the Influenza Incidence Surveillance Project, 2010-2011. *J Infect Dis*. 2014;209(11):1715-25.
94. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1539-45.
95. Buss BF, Shinde VM, Safraneck TJ, Uyeki TM. Pediatric influenza-associated myositis - Nebraska, 2001-2007. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009;3(6):277-85.
96. Landau YE, Grisarso-Soen G, Reif S, Fattal-Valevski A. Pediatric Neurologic Complications Associated With Influenza A H1N1. *Pediatr Neurol*. 2011;44(1):47-51.
97. Frobert E, Sarret C, Billaud G, Gillet Y, Escuret V, Floret D, et al. Pediatric neurological complications associated with the A(H1N1)pdm09 influenza infection. *J Clin Virol*. 2011;52(4):307-13.
98. Streng A, Grote V, Liese JG. Severe influenza cases in paediatric intensive care units in Germany during the pre-pandemic seasons 2005 to 2008. *BMC Infect Dis*. 2011;11:233.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΦΟΡΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

A/A \_\_\_\_\_

A.M.	_____
ΗΜ.ΓΕΝΝΗΣΗΣ	_____
ΦΥΛΟ	<input type="checkbox"/> ♂ <input type="checkbox"/> ♀
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ <input type="checkbox"/> ΑΛΛΗ <input type="checkbox"/> ΠΡΟΣΦΥΓΑΣ <input type="checkbox"/>
ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ	_____
ΗΛΙΚΙΑ ΓΟΝΕΩΝ	ΠΑΤΕΡΑΣ _____ ΜΗΤΕΡΑ _____
ΗΜ.ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	_____
ΗΜ.ΕΞΑΓΩΓΗΣ	_____

ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ (HAI)	ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	
ΗΜ.ΕΝΑΡΞΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ	_____		
ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΟΣ	ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</li><li>• Σ.Δ</li><li>• ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ</li><li>• ΑΣΘΜΑ</li><li>• ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ</li><li>• ΑΛΛΟ _____</li></ul>		
ΑΝΤΙΓΡΙΠΠΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	Δ/Ξ <input type="checkbox"/>
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΙΩΣΗΣ	ΝΑΙ <input type="checkbox"/>	ΟΧΙ <input type="checkbox"/>	Δ/Ξ <input type="checkbox"/>

**ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΝ ΗΜ.ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ(ΣΕ ΗΑ/ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ)**

- -ΠΥΡΕΤΟΣ  \_\_\_\_\_
- -ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΕΙΟΛΟΓΙΑ  \_\_\_\_\_
- -ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ  ..... (SO2:— / Πνευμονία ;)
- -ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ  \_\_\_\_\_
- ΑΛΛΟ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ :**

- Quick test: + / - / δεν έγινε
- PCR: + / - / δεν έγινε ΗΜ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ \_\_\_\_\_
- Pool: + / - / δεν έγινε ΗΜ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ \_\_\_\_\_
- ΓΡΙΠΗ Α  ΓΡΙΠΗ Β  Δ.Ξ.

**ΑΝΤΙΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ** ΝΑΙ  ΟΧΙ  ΗΜ.ΕΝΑΡΞΗΣ: \_\_\_\_\_  
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ \_\_\_\_\_

**ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ** ΝΑΙ  ΟΧΙ

- A/B1 \_\_\_\_\_ ΗΜ.ΕΝΑΡΞΗΣ: \_\_\_\_\_ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ \_\_\_\_\_
- A/B2 \_\_\_\_\_ ΗΜ.ΕΝΑΡΞΗΣ: \_\_\_\_\_ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ \_\_\_\_\_

**ΕΚΒΑΣΗ**

- ΑΝΑΓΚΗ ΜΕΘ - ΠΟΣΕΣ ΗΜΕΡΕΣ \_\_\_\_\_ ΑΝΑΓΚΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ: ΝΑΙ / ΟΧΙ
- ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΕΠΙΜΟΛΥΝΣΗ \_\_\_\_\_
- ΟΞΕΙΑ ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ - CRP max: \_\_\_\_\_
- ΚΝΣ \_\_\_\_\_
- Σε περιπτώσεις ενδονοσοκομειακής λοίμωξης: ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΜΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ: \_\_\_\_\_
- ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΟΣ ΛΟΓΩ ΓΡΙΠΗΣ \_\_\_\_\_