

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Vaikų gripo ypatumai
Peculiarities of Pediatric Influenza**

Studentė, grupė: **Gabija Vaikšnoraite** VI kursas, 15 gr.

Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas:

Klinikinės medicinos institutas, Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Sigita Petraitienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: gabija.vaiksnoraite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Tyrimo tikslas. Nustatyti laboratorinių rodiklių pokyčių ir klinikinių požymių reikšmę vaikų gripo diagnostikoje bei komplikacijų išsivystyme.

Tyrimo metodai. Prospektyviai išanalizuoti 120 vaikų, atvykusių dėl ūminių kvėpavimo takų infekcijos požymių, demografiniai, laboratoriniai ir klinikiniai duomenys. Duomenų analizei naudotos programos: Microsoft Excel ir SPSS v28.0.1.

Rezultatai. Gripo ir kitų sukėlėjų ūminės respiracinės infekcijos dažniausi simptomai – kosulys (69,2%), sloga (50,8%) ir karščiavimas (98,3%), dažnesnis gripo grupėje ($p<0,05$). Vaikams nuo 6 metų amžiaus, sergantiems gripu dažniau pasireiškė sloga, ryklės skausmas, vėmimas, hemoraginis bėrimas ($p<0,05$), jaunesniems vaikams - viduriavimas, pilvo skausmas, makulopapulinis bėrimas. Leukopenijos dažnis reikšmingai nesiskyrė patvirtinto ir nepatvirtinto gripo grupėse (atitinkamai stebėta 18,8%, 22,5%), tuo tarpu leukocitozė dažniau stebėta nepatvirtinto gripo grupėje lyginant su gripo grupe (32,5%, 12,5%, $p<0,05$). Limfopenija dažnesnė gripui nei kitų sukėlėjų ūminei respiracinei infekcijai (62,5%, 35%, $p<0,05$) ir 2-3 metų amžiaus gripo vaikams (52,4%, $p<0,05$). C-reaktyvinio baltymo kiekis <21 mg/l dažnesnis gripui, o >40 mg/l nepatvirtinto gripo grupėje (60%, 17,5%, $p<0,05$). Neinfekcinės komplikacijos dažnesnės gripo grupėje lyginant su nepatvirtinto gripo grupe (42,5%, 22,5%, $p<0,05$). Infekcinės gripo komplikacijos dažniau išsivystė vaikams, paskutinių 3 mėnesių laikotarpyje vartojusiems antibiotikus ($p<0,05$).

Išvados. Gripui labiau nei kitų sukėlėjų ūminei respiracinei infekcijai būdingas karščiavimas. Vyresniems vaikams, sergantiems gripu, labiau būdinga tipinė gripo simptomatika, jaunesniems - mažiau specifiniai gripo simptomai. Gripui yra būdingesnė limfopenija ir normalus C-reaktyvinio baltymo kiekis, kitų sukėlėjų ūminei respiracinei infekcijai - leukocitozė ir žymus C-reaktyvinio baltymo padidėjimas. Neinfekcinės komplikacijos dažnesnės sergant gripu. Infekcinės gripo komplikacijos dažnesnės vaikams, paskutinių 3 mėnesių laikotarpyje vartojusiems antibiotikus.

Raktiniai žodžiai. Vaikų gripas, bendras kraujo tyrimas, klinikiniai požymiai.

SUMMARY

Objectives. To determine the importance of changes in routine laboratory parameters and clinical signs in the diagnostic of pediatric influenza and development of complications.

Methods. A prospective study was conducted to analyse the demographic, laboratory and clinical data of 120 children, who were presented with the signs of acute respiratory tract infection. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and SPSS v28.01.

Results. The main symptoms of influenza and other acute respiratory tract infections were cough (69,2%), rhinitis (50,8%) and fever (98,3%), more frequent in influenza group ($p<0,05$). Children from 6 years old with influenza more often complained about vomiting, haemorrhagic rash, rhinitis, sore throat ($p<0,05$), while younger children suffered from diarrhoea, abdominal pain and maculopapular rash. Leukopenia in influenza positive and negative groups was observed at similar rate (18,8%, 22,5% respectively), while leucocytosis was more common in influenza negative group than influenza positive group (32,5%, 12,5%, $p<0,05$). Lymphopenia was more frequent in influenza positive group than influenza negative group (62,5%, 35%, $p<0,05$) and in influenza children aged 2-3 years (52,4%, $p<0,05$). C-reactive protein levels <21 mg/l were more frequent in children with influenza and >40 mg/l in influenza negative group (60%, 17,5%, $p<0,05$). Non-infectious complications were more frequent in children with influenza than in influenza negative group (42,5%, 22,5%, $p<0,05$). Secondary bacterial infection in influenza was more common in children who received antibiotics during the last three months ($p<0,05$).

Conclusions. Fever is more frequent for influenza than other acute respiratory tract infections. Younger children are more likely to have less specific flu symptoms, while older children - typical signs of influenza. Lymphopenia and normal C-reactive protein levels are more frequent for children with influenza, leukocytosis and significant levels of C-reactive protein – other acute respiratory tract infections. Non-infectious complications are more common with influenza. Secondary bacterial infection in influenza is more frequent in children who received antibiotics during the last three months.

Keywords. Pediatric influenza, complete blood count test, clinical signs.

Santrumpos: angl. – angliškai, CRB – C-reaktyvinis baltymas, kt. – kiti, liet. – lietuviškai, LMS - vidutinis limfocitų – monocitų santykis, LYM*PLT - limfocitų ir trombocitų reikšmių daugybos vidurkis, NLS - vidutinis neutrofilų – limfocitų santykis, Nr. - numeris, PGR - polimerazinės grandininės reakcijos tyrimas, SN – standartinis nuokrypis, ŪRI – ūminė respiracinė (kvėpavimo takų) infekcija, VRBTEK – Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas, VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, žr. – žiūrėti.

IVADAS

Gripas yra viena iš dažniausių ūminių kvėpavimo takų infekcijų vaikų amžiuje. Kiekvienais metais ši sezoninė infekcija yra susijusi su augančiu hospitalizacijos dažniu, dideliu sergamumu bei mirtingumu visame pasaulyje. Manoma, kad kasmet apie 90 milijonų vaikų iki 5 metų amžiaus serga gripu ir apytiksliai 28 000 vaikų iki 18 metų amžiaus miršta nuo su gripu susijusių apatinių kvėpavimo takų infekcijų visame pasaulyje, dauguma šių mirčių įvyksta jaunesniems nei 4 metų amžiaus vaikams (1,2). Literatūros duomenimis didesnė rizika susirgti gripu yra tarp jaunesnių vaikų, sergančių lėtinėmis ligomis ir imunosupresuotų pacientų, tačiau tiek sveikiems, tiek lėtinėmis ligomis sergantiems vaikams laiku neatpažinus ligos gali išsivystyti sunkios komplikacijos dėl paties viruso arba antrinės bakterinės infekcijos (3). Ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis (angl. *Centers for disease control and prevention*) vien tik Jungtinėse Amerikos Valstijose 2018-2019 metų gripo sezono metu buvo registruoti 39 000 vaikų hospitalizacijos atvejai ir 144 mirtys, sekančio 2019-2020 sezono metu, šie rodikliai išsaugo – 50 000 vaikų buvo hospitalizuoti ir 199 mirė (4,5). 2018-2019 metų gripo sezono metu Lietuvoje buvo užregistruoti 49 661 gripo atvejai, iš viso buvo hospitalizuoti 2 143 asmenys, daugiau nei pusę jų - 1 332 sudarė vaikai (6). Nors vaikų gripo klinikinis vaizdas yra panašus į suaugusiųjų, pacientai skundžiasi ūmiu karščiavimu, kosuliu, sloga, ryklės, galvos ir raumenų skausmais bei bendru negalavimu, tačiau vaikams, kitaip nei suaugusiems, dažnai pasireiškia ir virškinamojo trakto pažeidimo simptomai (7). PGR tyrimo metodu ir antigeno nustatymo testu galima greitai diagnozuoti gripo infekciją, tačiau šie tyrimai ne visada yra prieinami bei egzistuoja klaidingai neigiami rezultatai (8). Todėl yra svarbu atpažinti gripo infekciją ir atskirti ją nuo kitų ūmių respiracinių infekcijų remiantis laboratorinių tyrimų rezultatais, klinikiniais požymiais. Rekomenduojama kuo greičiau nuo simptomų atsiradimo pradžios taikyti gydymą neuraminidazės inhibitoriais, siekiant palengvinti simptomus, sutrumpinti ligos eigą ir išvengti gripo sukeltų komplikacijų.

Tyrimo tikslas: Palyginti 2018-2020 metais į tyrimą įtrauktų vaikų, sergančių gripu ir kitomis ŪRI, duomenis, nustatyti laboratorinių rodiklių pokyčių ir klinikinių požymių reikšmę vaikų gripo diagnostikoje bei komplikacijų išsivystyme.

Tyrimo uždaviniai:

1. Nustatyti sergamumo ŪRI dažnį priklausomai nuo vaikų lyties ir amžiaus.
2. Nustatyti vaikų su patvirtintu ir nepatvirtintu gripu hospitalizacijos ir komplikacijų dažnį.
3. Nustatyti vaikų, sergančių gripu, hospitalizacijos dažnį priklausomai nuo lyties, amžiaus, ligos paros, gripo tipo ir laboratorinių kraujo rodiklių pokyčių.

4. Nustatyti įvairaus amžiaus vaikų, sergančių gripu, būdingiausius klinikinius požymius, palyginti simptomų skirtumus su gripo nepatvirtinta grupe.
5. Nustatyti gripo infekcijai būdingus laboratorinių kraujo rodiklių pokyčius, palyginti su gripo nepatvirtinta grupe.
6. Nustatyti vaikų, sergančių gripu, komplikacijų dažnį priklausomai nuo vaikų amžiaus, sergamumo lėtinėmis ligomis, gripo tipo ir antibiotikų vartojimo.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

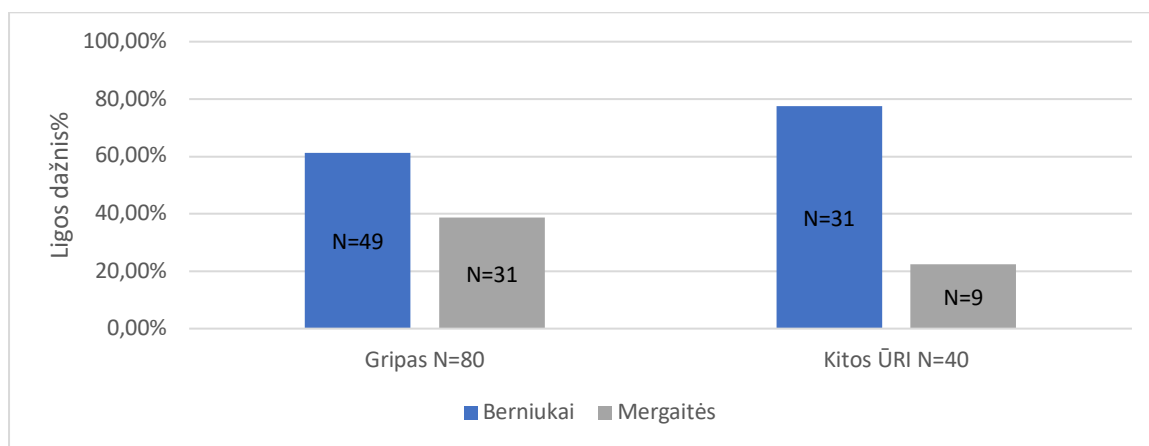
2018–2020 metais Vaikų ligoninėje, Vilniaus universiteto Santaros klinikų filiale (dabartiniuose – VUL SK Pediatrijos centras ir I priėmimo - skubios pagalbos poskyris) atliktas prospektinis tyrimas, kurio metu analizuoti vaikų, atvykusių dėl ūminių kvėpavimo sistemos infekcijos (ŪRI) požymių 2018 metų sausio – 2020 metų vasario mėnesiais ir atitikusių įtraukimo kriterijus, ligos duomenys. Tyrimui gautas VRBTEK leidimas Nr.158200-18/12-1081-578. Įtraukimo kriterijai: vaikas atvyko dėl ūminės kvėpavimo sistemos infekcijos požymių, buvo atliktas ištyrimas dėl galimo gripo ir buvo gautas abiejų tėvų sutikimas dalyvauti tyrime. Į tyrimą buvo įtraukta 120 pacientų. Taikant greito gripo antigeno nustatymo testą arba polimerazinės grandininės reakcijos tyrimo (PGR) metodą, 80 vaikų buvo patvirtinta gripo diagnozė, 40 vaikų – gripo nerasta, diagnozuotos kitos ligos. Surinkti vaikų demografiniai (lytis, amžius), klinikiniai (nusiskundimai, objektyvūs požymiai, ligos para, komplikacijų dažnis, informacija apie lėtines, persirgtas ligas ir vartotus antibiotikus, skiepus nuo gripo) ir laboratoriniai duomenys (bendro kraujo tyrimo rodikliai, C – reaktyvus baltymas (CRB)). Vykdyta statistinė analizė su nuasmenintais duomenimis. Analizuojant duomenis vaikai buvo suskirstyti į dvi grupes: pacientai, kuriems buvo patvirtintas gripas ir pacientai, kuriems gripas nebuvo patvirtintas (diagnozuotos kitos ŪRI). Taip pat vaikai buvo suskirstyti pagal amžių į penkias grupes: iki 2 metų - 39 (32,5%) , 2–3 metų - 34 (28,4%), 4-5 metų - 19 (15,8%), 6–12 metų - 23 (19,1%), >12 metų - 5 (4,2%).

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant Microsoft Exel ir IBM SPSS Statistics for Mac v28.0.1 programinį paketą. Duomenų reikšmingumas tikrintas taikant Chi kvadrato kriterijų, statistiškai reikšmingas skirtumas laikytas, kai $p < 0,05$. Kokybiniai duomenys aprašyti dažniu, kiekybiniai – vidurkiu, standartiniu nuokrypiu, minimalia ir maksimalia reikšmėmis.

REZULTATAI

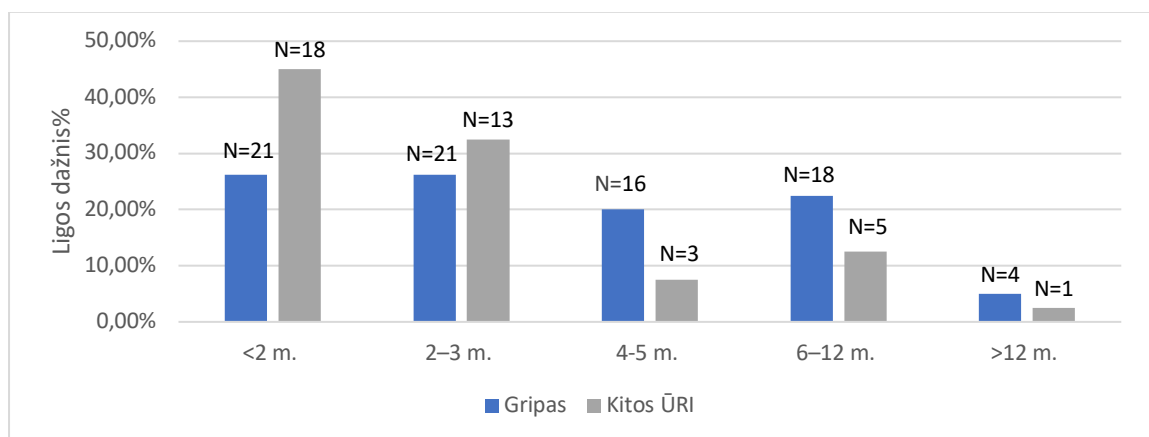
Demografiniai duomenys

Pasiskirstymas pagal lytį: iš 120 tiriamųjų - 80 (66,7%) berniukų ir 40 (33,3 %) mergaičių. Gripo grupėje (n=80) buvo 49 (61,3%) berniukai ir 31 (38,8%) mergaitė, ne gripo grupėje (n=40) – 31 (77,5%) berniukas ir 9 (22,5%) mergaitės. Bendrai berniukų sergamumas ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis buvo didesnis nei mergaičių, tačiau statistiškai nebuvo reikšmingas ($p>0,05$). Gripo ir kitų ŪRI dažnis tarp lyčių pateiktas 1 paveiksle (žr. 1 paveikslą).



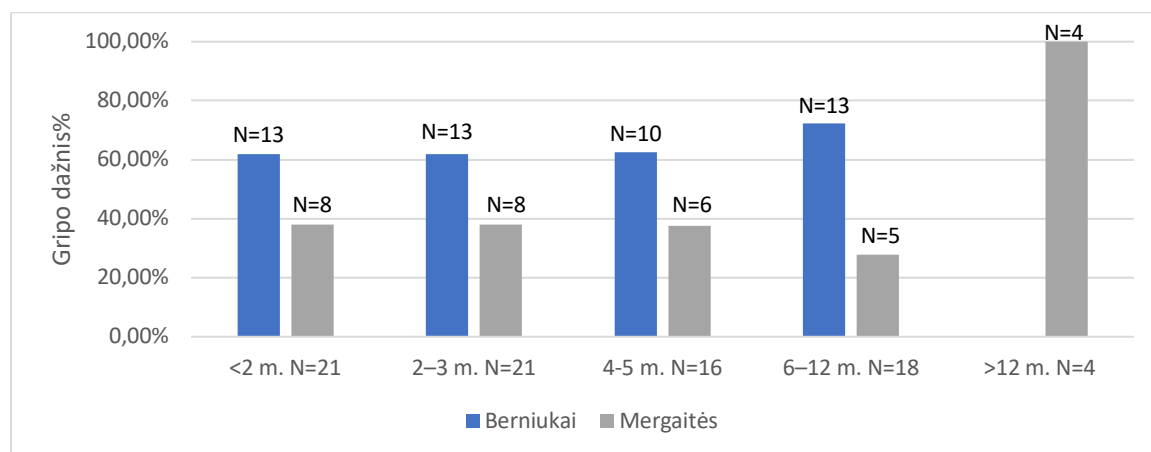
1 paveikslas. Gripo ir kitų ŪRI dažnis tarp lyčių.

Bendras vaikų amžiaus vidurkis $4,1\pm3,6$, atitinkamai gripo grupėje – $4,4\pm3,6$, ne gripo grupėje – $3,4\pm3,5$. Jauniausiojo vaiko amžius – 1 mėnuo ir 10 dienų, vyriausiojo – 17 metų ir mėnuo. Nors pagal amžių didžiąją gripo pacientų dalį sudarė jaunesni vaikai, iki 2 metų ir 2-3 metų amžiaus grupėse, atitinkamai 21 (26,3%) ir 21 (26,3%) (n=80) vaikas, tačiau lyginant su nepatvirtinto gripo grupe (kitomis ŪRI), sergamumas gripu buvo didesnis 4-5 metų, 6-12 metų, >12 metų amžiaus grupėse. Vaikai iki 4 metų amžiaus statistiškai reikšmingai dažniau sirgo kitomis ŪRI ($p=0,018$) nei gripu, o nuo 4 metų amžiaus statistiškai reikšmingai dažniau sirgo gripu ($p=0,008$) nei kitomis ŪRI. Vaikų sergamumo gripu ir kitomis ŪRI dažnis tarp amžiaus grupių pateiktas 2 paveiksle (žr. 2 paveikslą).

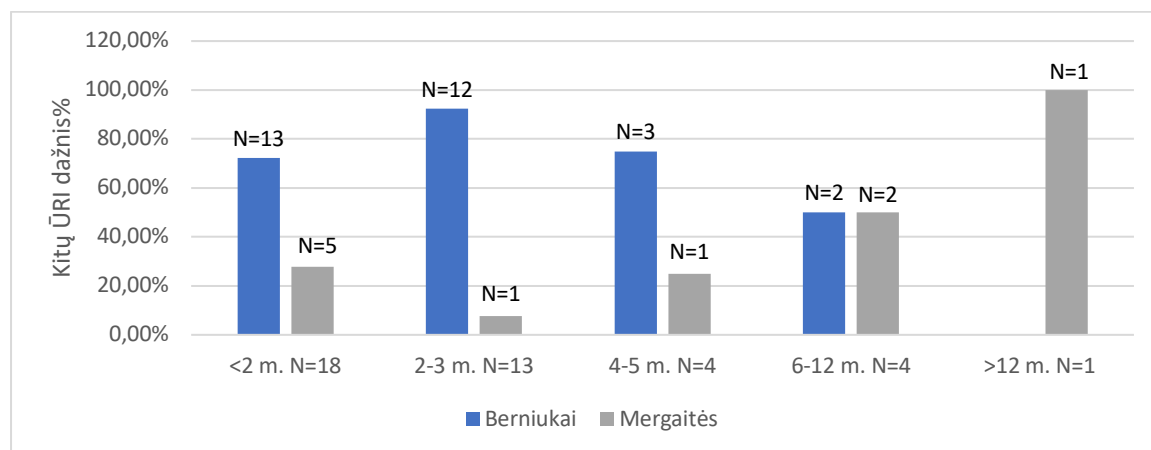


2 paveikslas. Sergamumo gripu ir kitomis ŪRI palyginimas tarp skirtingų amžiaus grupių.

Lyginant bendrai gripo ir kitų ŪRI dažnio pasiskirstymą tarp lyčių pagal amžiaus grupes, berniukų sergamumas buvo didesnis visose amžiaus grupėse ($p > 0,05$), išskyrus >12 metų amžiaus grupėje dominavo mergaitės ($p < 0,05$). Vaikų sergamumo gripu ir kitomis ŪRI dažnis tarp lyčių pagal amžiaus grupes pateiktas 3 ir 4 paveiksle (žr. 3 ir 4 paveikslą).



3 paveikslas. Gripo dažnis tarp lyčių pagal amžiaus grupes.



4 paveikslas. Kitų ŪRI dažnis tarp lyčių pagal amžiaus grupes.

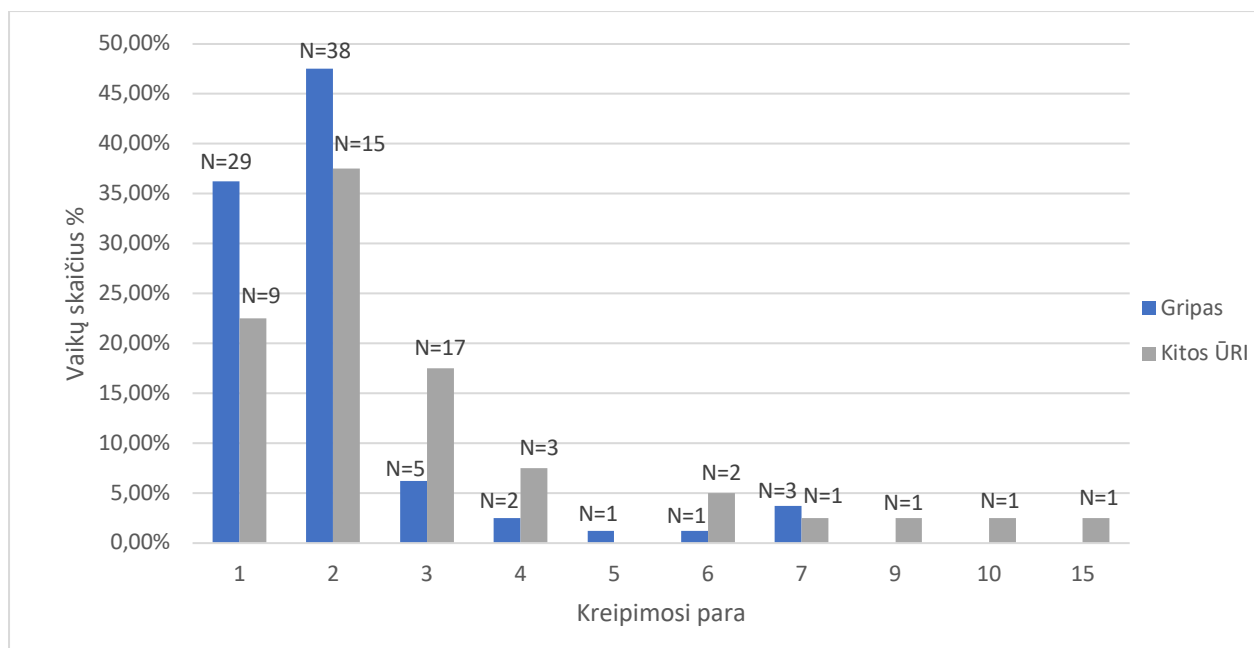
Didžiajai daliai gripo pacientų buvo nustatytas A tipo gripas - 79 (98,8%) vaikams, registruotas tik 1 (1,3%) B tipo gripo atvejis. Dėl šios priežasties priklausomybės tarp gripo tipo ir sergamumo gripu pagal lytį ir amžių nustatyti nepavyko. Iš bendros vaikų su patvirtinta gripo infekcija imties, 15 vaikų buvo nustatytas gripo potipis: 10 vaikų - A/H1N1(pdm09), 4 vaikams - A/H3N2 ir 1 vaikui - B/Victoria. Sergamumas A tipo gripo potipiu - H1N1(pdm09) buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis tarp berniukų ($p = 0,007$). Statistiškai reikšmingos priklausomybės tarp gripo potipio ir sergamumo gripu pagal amžių nenustatyta ($p > 0,05$).

Lyginant 2018/2019 metų ir 2019/2020 metų gripo sezonus, pirmo sezono metu gripu sirgo 61 (76,3%), antro – 19 (23,8%) (n=80) vaikų. Vertinant pasiskirstymą pagal lytį, abiejų sezonų metu sergamumo gripu dažnis buvo didesnis tarp berniukų nei tarp mergaičių, pirmo – 35 (57,4%, n=61) berniukai, antro – 14 (73,7%, n=19) berniukų. Analizuojant sergamumo pasiskirstymą pagal amžiaus grupes, pirmo gripo sezono metu didžiausias sergamumas buvo vaikų iki 2 metų amžiaus grupėje – 17 (27,9%, n=61) vaikų, o antro 2-3 metų amžiaus grupėje – 7 (36,8%, n=19) vaikai. Statistiškai reikšmingos priklausomybės tarp gripo sezonų ir sergamumo gripu pagal lytį ir amžių nenustatyta ($p>0,05$).

Hospitalizacija

Vidutiniškai pacientai tiek sergantys gripu, tiek kitomis ŪRI į VULSK Vaikų ligoninės Vaikų priėmimo - skubios pagalbos poskyrį kreipėsi 1-3 ligos parą. Per pirmas 2 ligos paras dažniau kreipėsi vaikai, sergantys gripu nei kitomis ŪRI ($p=0,003$). Vaikų kreipimosi į Vaikų ligoninę para pagal susirgimą nurodyta 5 paveiksle (žr. 5 paveikslą). Dažniausiai per pirmas ligos paras į Vaikų ligoninę kreipėsi jaunesni vaikai, iki 4 metų amžiaus ($p>0,05$). Vieno paciento, kuriam buvo patvirtintas A tipo gripas, kreipimosi į Vaikų priėmimo skyrių para nežinoma.

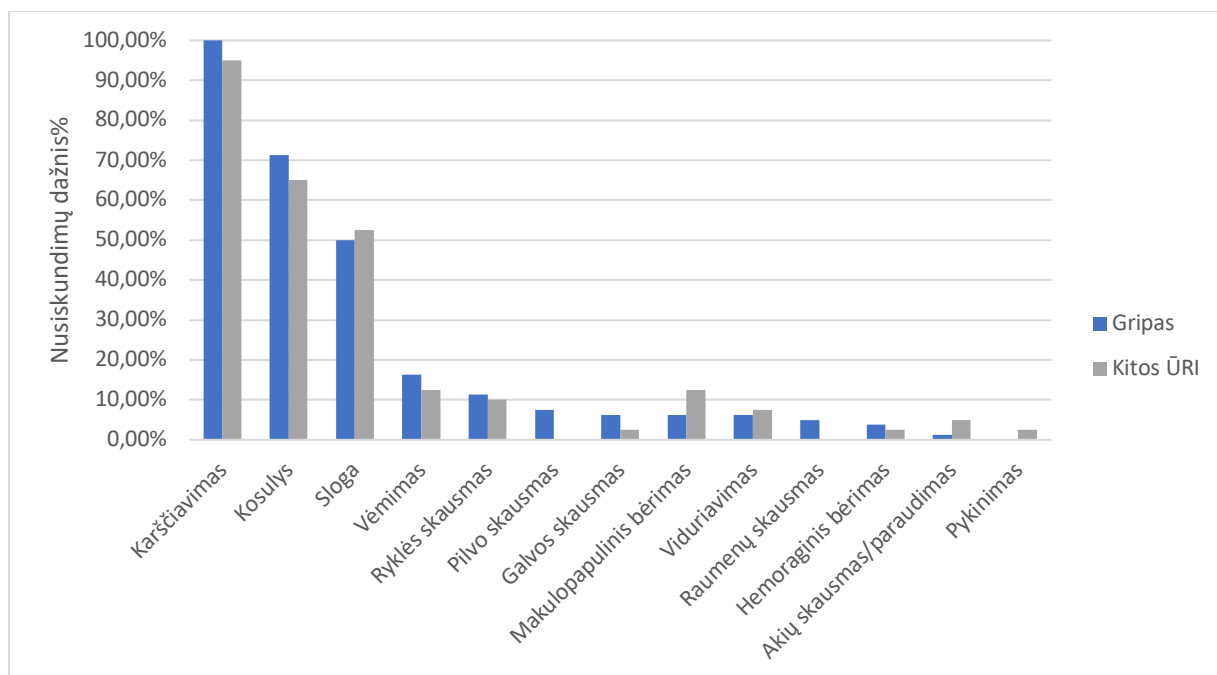
Iš viso hospitalizuoti 50 (41,7%, n=120) pacientų: 29 (36,3%, n=80) vaikai su patvirtinta gripo diagnoze ir 21 (52,5%, n=40) su kita ŪRI. Vertinant pasiskirstymą pagal lytį, berniukai su patvirtinta ir nepatvirtinta gripo diagnoze buvo hospitalizuoti dažniau nei mergaitės, atitinkamai 17 (58,62% n=29) ir 20 (95,24% n=21) ($p=0,005$). Iš visų tiriamųjų statistiškai reikšmingai dažniau buvo hospitalizuoti vaikai iki 4 metų amžiaus - 36 (72%, n=50) ($p<0,05$). Pacientų su patvirtintu gripu iki 2 metų, 2-3 metų, 4-5 metų, 6-12 metų, >12 metų amžiaus grupėse hospitalizuota atitinkamai 11 (37,9%), 9 (31,1%), 3 (10,3%), 5 (17,2%), 1 (3,5%) (n=29) vaikai. Lyginant pagal amžių ir susirgimo tipą, vaikai iki 4 metų amžiaus, sergantys gripu, statistiškai reikšmingai dažniau buvo hospitalizuoti nei sergantys kita ŪRI ($p<0,05$). Hospitalizuoti tik A tipo gripu sergantys gripo pacientai. Bendroje imtyje statistiškai patikimai dažniau hospitalizuoti vaikai, atvykę į ligoninės priėmimo skyrių po 3 ligos paros – 12 (80% iš visų vaikų atvykusių į priėmimo skyrių po 3 ligos paros) ($p=0,001$), gripo grupėje – 6 (85,7%) ($p=0,004$). Taip pat, gripo pacientai, kurių kraujo tyrimuose rasta neutrofilija - iš 13 vaikų hospitalizuota 7 (53,85%) ($p<0,05$), limfocitopenija – iš 50 vaikų hospitalizuoti 13 (26%) ($p<0,05$), padidėjęs CRB (>21 mg/l) - iš 12 vaikų hospitalizuota 9 (75%) ($p<0,05$), padidėjęs trombocitų skaičius - iš 3 vaikų hospitalizuoti 3 (100%) ($p<0,05$).



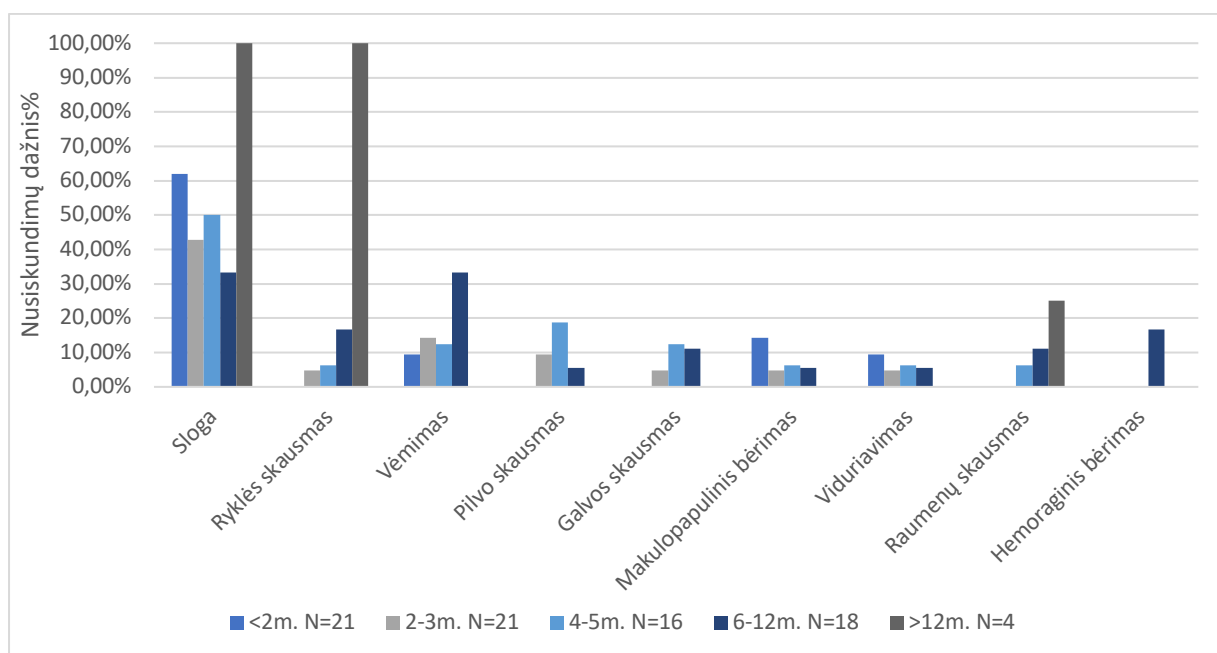
5 paveikslas. Vaikų, sergančių gripu ir kitomis ŪRI, kreipimosi į ligoninę para.

Klinikiniai požymiai

Simptomų pasiskirstymas tarp gripu ir kitomis ŪRI sergančių vaikų pateiktas 6 paveiksle (žr. 6 paveikslą). Skirtingose amžiaus grupėse tarp gripo pacientų kaip ir bendroje imtyje vyraavo trys dažniausi simptomai: karščiavimas 118 (98,3%, n=120) (vidutinė gripo pacientų temperatūra - 38,88°C, SN - 0,099, kitų ŪRI - 38,52°C, SN - 0,86), kosulys 83 (69,2%, n=120) ir sloga 61 (50,8%, n=120) vaikų. Lyginant nusiskundimų dažnį tarp gripo ir kitų ŪRI pacientų, karščiavimas buvo statistiškai patikimai dažnesnis patvirtinto gripo grupėje ($p < 0,05$). Kiti, simptomai, tokie kaip kosulys, vėmimas, pilvo, galvos ir raumenų skausmai buvo dažnesni tarp vaikų sergančių gripu, o makulopapulinis bėrimas, akių skausmas/paraudimas - sergančių kitomis ŪRI, tačiau statistiškai reikšmingos priklausomybės nerasta ($p > 0,05$). Gripo nusiskundimų dažnis pagal amžių pavaizduotas 7 paveiksle (žr. 7 paveikslą). Jaunesniems vaikams, iki 6 metų amžiaus, dažniau pasireiškė pilvo skausmas, viduriavimas bei makulopapulinis bėrimas. Vyresni vaikai, 6-12 metų amžiaus grupėje statistiškai reikšmingai dažniau skundėsi vėmimu ($p < 0,05$) ir hemoraginiu bėrimu ($p = 0,001$), o > 12 metų amžiaus grupėje - sloga ($p < 0,05$) ir ryklės skausmu ($p = 0,001$).



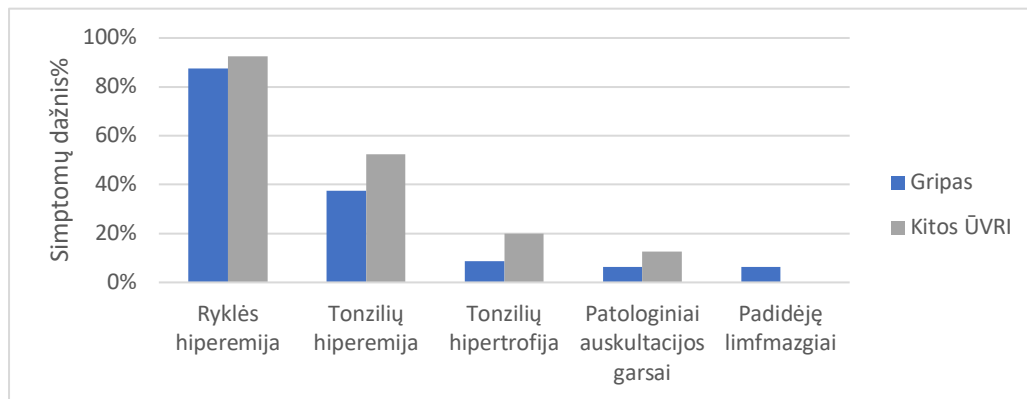
6 paveikslas. Nusiskundimų dažnis procentais tarp gripu ir kitomis ŪRI sergančių vaikų.



7 paveikslas. Gripo nusiskundimų dažnis tarp atskirų amžiaus grupių.

Atlikus objektyvių duomenų analizę, gripu sergantiems vaikams pakitimai ryklėje ir tonzilėse rasti atitinkamai 70 (87,5%, n=80) ir 33 (71,4%, n=80) vaikams. Patologiniai auskultacijos garsai buvo išklausomi 5 (6,3%, n=80) ir padidėję limfmazgiai apčiuopiami 5 (6,3%, n=80) vaikams, šie pakitimai registruoti tik pacientams, sergantiems A tipo gripu. Lyginant su vaikais, sergančiais kitomis ŪRI, pakitimai ryklėje rasti dažniau, o tonzilėse rečiau: ryklėje - 37 (92,5%, n=40), tonzilėse - 21 (52,5%, n=40) vaikui. Auskultuojant

pakitimai rasti 5 (12,5%, n=40) vaikams, o limfmazgių padidėjimas nebuvo registruotas nei vienam vaikui. Gripo ir kitų ŪRI objektyvių duomenų dažnis pavaizduotas 8 paveiksle (žr. 8 paveikslą). Statistiškai reikšmingų objektyvių klinikinių požymių skirtumų tarp pacientų sergančių gripu ir kita ŪRI nenustatyta ($p>0,05$). Gripu sergantiems vyresniems vaikams, 6-12 metų amžiaus grupėje statistiškai reikšmingai dažniau rastas limfmazgių padidėjimas ($p<0,05$).



8 paveikslas. Gripo ir kitų ŪRI objektyvių duomenų dažnis.

Laboratoriniai tyrimai

Vaikams, kurie atvyko į VULSK Vaikų ligoninės Vaikų priėmimo - skubios pagalbos poskyrį, įtariant ūminę kvėpavimo sistemos infekciją, buvo atliktas bendras kraujo tyrimas. Iš visų 120 vaikų tik 89 vaikams buvo atliktas CRB tyrimas. Kraujo rodiklių pokyčių dažnis pagal susirgimo tipą ir amžiaus grupes pateiktas pirmoje lentelėje (žr. 1 lentelę). Leukocitų skaičiaus sumažėjimas stebėtas 15 (18,8%, n=80) vaikų su patvirtintu gripu, statistiškai reikšmingai dažnesnis >12 metų amžiaus vaikams ($p=0,003$). Lyginant su nepatvirtinto gripo grupe, leukopenija stebėta panašiu dažniu - 9 (22,5%, n=40) atvejai. Leukocitozė aptikta 10 (12,5%) vaikų, sergančių gripu (tik A tipo gripo atvejai), tuo tarpu sergantiems kitomis ŪRI – 13 (32,5%) vaikų, statistiškai reikšmingai dažniau 2-3 metų amžiaus grupėje – 7 (53,8%) vaikams ($p<0,05$). Pacientams sergantiems kitomis ŪRI statistiškai reikšmingai dažniau kraujo tyrimuose buvo rasta leukocitozė, nei sergantiems A tipo gripu ($p<0,05$). Kiti gripo pacientų kraujo tyrimo rodiklių pokyčiai: neutrofilija ir limfopenija stebėtos, atitinkamai 13 (16,3%) vaikų ir 50 (62,5%) vaikų, abi statistiškai reikšmingai dažnesnės 2-3 metų amžiaus grupėje – 5 (23,8%) ($p<0,05$) ir 11 (52,4%) ($p<0,05$), monocitozė - 26 (32,5%) vaikams, statistiškai reikšmingai dažnesnė vaikams iki 2 metų amžiaus - 15 (71,4%) ($p=0,001$). Gripo pacientams statistiškai reikšmingai dažniau neutrofilija ($p=0,001$) ir limfopenija ($p=0,001$) buvo registruotos 1-3 ligos parą. Lyginant gripo ir kitų ŪRI pacientų kraujo tyrimo rodiklių pokyčius, A tipo gripo pacientams buvo statistiškai reikšmingai dažnesnė limfopenija

($p=0,006$) nei vaikams sergantiems kita ŪRI -14 (35%). Tuo tarpu nepatvirtinto grupėje buvo dažniau stebėta monocitozė (50%) ($p>0,05$), statistiškai reikšmingai dažnesnė 6-12 metų amžiaus grupėje ($p<0,05$). Trombocitopenija gripo grupėje stebėta 9 (11,3%) vaikams (tik A tipo gripo atvejai), o sergantiems kitomis ŪRI - 4 (10%) vaikams, statistiškai reikšmingai dažniau 4-5 metų amžiaus vaikams – 2 (50%) ($p=0,005$). Gripo grupėje hemoglobino sumažėjimas nustatytas 24 (30%) vaikams, statistiškai reikšmingai dažnesnis iki 2 metų amžiaus – 11 (52,4%) ($p=0,009$) atvejų. Vaikams, sergantiems kitomis ŪRI hemoglobino sumažėjimas rastas 13 (32,5%) vaikų. A tipo gripo pacientams statistiškai reikšmingai dažniau kraujo tyrime buvo rastas normalus arba labai nežymiai padidėjęs CRB kiekis (<21 mg/l) - 48 (60%) vaikams, lyginant su ŪRI pacientais ($p<0,05$). Labai žymus CRB padidėjimas (>40 mg/l) buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis kitoms ŪRI - 7 (17,5%), nei A tipo gripui ($p<0,05$). Ryšio tarp pakitimų bendrajame kraujo tyrime ir klinikinių požymių nenustatyta.

Mažesnis už 2 limfocitų – monocitų santykis dažniau suskaičiuotas gripo pacientams - 52 (65%) (A tipo gripo - 51 (64,6%)) nei kitų ŪRI – 18 (45%). Gripu sergančių vaikų vidutinis limfocitų – monocitų (LMS) ir neutrofilų – limfocitų (NLS) santykis buvo atitinkamai - 1,96 ir 4,76, A tipo gripu sergančių - 1,96 ir 4,79, o sergančių kitomis ŪRI – 2,84 ir 2,19. Limfocitų ir trombocitų reikšmių daugybos (LYM*PLT) vidurkis gripo pacientų buvo 472,33, A tipo gripo – 473,13 o kitų ŪRI – 961,72.

1 lentelė. Kraujo rodiklių pokyčių dažnis pagal amžiaus grupes ir susirgimo tipą.

Gripas												
Laboratoriniai rodikliai		<2 m. (N=21) (n=16)*		2-3 m. (N=21) (n=15)*		4-6 m. (N=16) (n=10)*		6-12 m. (N=18) (n=14)*		>12 m. (N=4) (n=2)*		p reikšmė
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Leukocitai	N	14	66,7	15	71,4	10	62,5	15	83,3	1	25	p < 0,05
	↑	3	14,3	5	23,8	2	12,5	0	0	0	0	
	↓	4	19,1	1	4,8	4	25	3	16,7	3	75	
Neutrofilai	N	9	42,9	15	71,4	9	56,3	13	72,2	1	25	p < 0,05
	↑	4	19,1	5	23,8	2	12,5	2	11,1	0	0	
	↓	8	38,1	1	4,8	5	31,3	3	16,7	3	75	
Limfocitai	N	10	47,6	10	47,6	4	25	4	22,2	1	25	p < 0,05
	↑	1	4,8	0	0	0	0	0	0	0	0	

	↓	10	47,6	11	52,4	12	75	14	77,8	3	75	
Monocitai	N	6	28,6	16	76,2	13	81,3	13	72,2	4	100	p < 0,05
	↑	15	71,4	4	19,1	2	12,5	5	27,8	0	0	
	↓	0	0	1	4,8	1	6,3	0	0	0	0	
Hemoglo- binas	N	9	42,9	18	85,7	11	68,8	14	77,8	3	75	p < 0,05
	↑	1	4,8	0	0	0	0	0	0	0	0	
	↓	11	52,4	3	14,3	5	31,3	4	22,2	1	25	
CRB	N	8	50	4	26,7	4	40	4	28,6	0	0	p > 0,05
	↑	8	50	11	73,3	6	60	10	71,4	2	100	
Trombo- cитай	N	19	90,5	20	95,2	12	75	15	83,3	2	50	p > 0,05
	↑	1	4,8	1	4,8	0	0	0	0	1	25	
	↓	1	4,8	0	0	4	25	3	16,7	1	25	
Gripas A												
Laboratorin- iai rodikliai		<2 m. (N=21) (n=16)*		2-3 m. (N=21) (n=15)*		4-6 m. (N=16) (n=10)*		6-12 m. (N=17) (n=13)*		>12 m. (N=4) (n=2)*		p reikšmė
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Leukoci- tai	N	14	66,7	15	71,4	10	62,5	14	82,4	1	25	p < 0,05
	↑	3	14,3	5	23,8	2	12,5	0	0	0	0	
	↓	4	19,1	1	4,8	4	25	3	17,6	3	75	
Neutrofi- lai	N	9	42,9	15	71,4	9	56,3	12	70,6	1	25	p < 0,05
	↑	4	19,1	5	23,8	2	12,5	2	11,8	0	0	
	↓	8	38,1	1	4,8	5	31,3	3	17,6	3	75	
Limfoci- tai	N	10	47,6	10	47,6	4	25	3	17,6	1	25	p < 0,05
	↑	1	4,8	0	0	0	0	0	0	0	0	
	↓	10	47,6	11	52,4	12	75	14	82,4	3	75	
Monocitai	N	6	28,6	16	76,2	13	81,3	13	76,5	4	100	p < 0,05
	↑	15	71,4	4	19,1	2	12,5	4	23,5	0	0	
	↓	0	0	1	4,8	1	6,3	0	0	0	0	
Hemoglo- binas	N	9	42,9	18	85,7	11	68,8	13	76,5	3	75	p < 0,05
	↑	1	4,8	0	0	0	0	0	0	0	0	
	↓	11	52,4	3	14,3	5	31,3	4	23,5	1	25	

CRB	N	8	50	4	26,7	4	40	4	30,8	0	0	p > 0,05
	↑	8	50	11	73,3	6	60	9	69,2	2	100	
Trombo- cитай	N	19	90,5	20	95,2	12	75	14	82,4	2	50	p > 0,05
	↑	1	4,8	1	4,8	0	0	0	0	1	25	
	↓	1	4,8	0	0	4	25	3	17,6	1	25	
Kitos ŪRI												
Laboratorin- iai rodikliai		<2 m. (N=18) (n=11)*		2-3 m. (N=13) (n=12)*		4-6 m. (N=4) (n=4)*		6-12 m. (N=4) (n=3)*		>12 m. (N=1) (n=1)*		p reikšmė
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Leukoci- tai	N	10	55,6	4	30,8	3	75	2	50	1	100	p < 0,05
	↑	3	16,7	7	53,8	0	0	1	25	0	0	
	↓	5	27,8	2	15,4	1	25	1	25	0	0	
Neutrofi- lai	N	7	38,9	4	30,8	1	25	0	0	0	0	p > 0,05
	↑	5	27,8	6	46,2	0	0	2	50	1	100	
	↓	6	33,3	3	23	3	75	2	50	0	0	
Limfoci- tai	N	13	72,2	8	61,5	1	25	0	0	1	100	p > 0,05
	↑	1	5,6	0	0	0	0	2	50	0	0	
	↓	4	22,2	5	38,5	3	75	2	50	0	0	
Monocitai	N	7	38,9	5	38,5	3	75	4	100	0	0	p < 0,05
	↑	11	61,1	7	53,8	1	25	0	0	1	100	
	↓	0	0	1	7,7	0	0	0	0	0	0	
Hemoglo- binas	N	12	66,7	8	61,5	2	50	4	100	0	0	p > 0,05
	↑	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100	
	↓	6	33,3	5	38,5	2	50	0	0	0	0	
CRB	N	7	63,6	4	33,3	2	50	0	0	1	100	p > 0,05
	↑	4	36,4	8	66,7	2	50	3	100	0	0	
Trombo- cитай	N	15	83,3	12	92,3	2	50	3	75	1	100	p < 0,05
	↑	2	11,1	1	7,7	0	0	0	0	0	0	
	↓	1	5,6	0	0	2	50	1	25	0	0	

**Vaikų skaičius, kuriems atliktas CRB tyrimas.*

Komplikacijos

Atvykus į Vaikų ligoninės priėmimo-skubios pagalbos poskyrį 47 (39,1%, n=120) vaikams buvo nustatytos komplikacijos, iš jų 35 (43,8%, n=80) vaikams su patvirtintu gripu ir 12 (30%, n=40) su kita ŪRI diagnoze. Gripo komplikacijos dažniausiai pasireiškė vaikams iki 5 metų amžiaus - 22 (62,9%) vaikams ($p>0,05$). Kitų ŪRI sukeltos komplikacijos buvo dažnesnės <2 metų vaikams – iš 19 vaikų 6 (31,6%) turėjo komplikacijų. Dažniausios gripo ir ŪRI komplikacijos pateiktos 2 lentelėje (žr. 2 lentelę). Bendrai „neinfekcinės“ komplikacijos stebėtos 44 (36,7%) vaikams, „infekcinės“ – 5 (4,2%), iš jų 2 (1,7%) vaikams stebėtos „infekcinės“ ir „neinfekcinės“ komplikacijos. Lyginant gripo ir kitų ŪRI komplikacijų dažnį, „neinfekcinių“ atvejų skaičius buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis sergant gripu ($p<0,05$), atitinkamai 34 (42,5%, n=80) ir 10 (25%, n=40). Tuo tarpu „infekcines“ komplikacijas dažniau turėjo pacientai sergantys kitomis ŪRI nei gripu, atitinkamai 3 (7,5%, n=40) ir 2 (2,5%, n=80). Komplikotos gripo eigos pasiskirstymas tarp lyčių buvo panašus – 20 (57,1%) berniukų ir 15 (42,9%) mergaičių. Gripo komplikacijos stebėtos tik pacientams sergantiems A tipo gripu.

2 lentelė. Dažniausios gripo ir kitų ŪRI komplikacijos.

Komplikacijos	Infekcinės	Neinfekcinės
Gripo komplikacijos	Pneumonija;	Rūgščių – šarmų pusiausvyros sutrikimai;
		Ūminis gerybinis miozitas;
		Krupas;
		Ūminis kvėpavimo nepakankamumas;
Kitų ŪRI komplikacijos	Otitas;	Rūgščių – šarmų pusiausvyros sutrikimai;
	Pneumonija;	

Bendrai gretutinių susirgimų turėjo 10 (8,3%, n=120) vaikų, iš jų 5 (50%) vaikams išsivystė komplikacijos. Gripo grupėje iš 8 (10%, n=80) vaikų, turėjusių gretutinių susirgimų, 4 (50%) vaikams pasireiškė komplikacijos – visos buvo „neinfekcinės“ kilmės. Tuo tarpu vaikams be lėtinių ligų gripas komplikavosi 31 (43,1%) vaikui: 29 vaikams stebėtos „neinfekcinės“, 1 vaikui - „infekcinė“ ir 1 vaikui - „infekcinė“ ir „neinfekcinė“ komplikacijos. Statistiškai reikšmingos priklausomybės tarp lėtinių ligų ir gripo komplikacijų išsivystymo dažnio nenustatyta ($p>0,05$). Gretutinių susirgimų turintiems vaikams „infekcinės“ komplikacijos buvo statistiškai reikšmingai dažnesnės sergant kita ŪRI, nei gripu ($p<0,05$).

Bendrai komplikacijos buvo dažnesnės vaikams, kurių bendrame kraujo tyrime buvo aptinkamas saikingai padidėjęs CRB kiekis (>21 mg/l) – 15 (32,6%, $n=120$) ($p<0,05$). Statistiškai reikšmingų duomenų tarp „infekcinių“ ir „neinfekcinių“ gripo komplikacijų ir kraujo tyrimo rodiklių pokyčių nerasta. Tuo tarpu žymus CRB padidėjimas (>40 mg/l) buvo statistiškai reikšmingai dažnesnis kitų ŪRI sukeltų „infekcinių“ komplikacijų metu – 3 (42,9% visų vaikų su >40 mg/l CRB) ($p=0,001$).

Paskutiniųjų 3 mėnesių laikotarpyje antibiotikus vartojo 4 (5%) vaikai, sergantys gripu. Iš jų „infekcinės“ komplikacijos stebėtos 2 (100%) vaikams. Statistiškai reikšmingai dažniau „infekcines“ komplikacijas turėjo vaikai, paskutiniųjų 3 mėnesių laikotarpyje vartoję antibiotikus nei jų nevartoję ($p=0,001$). Statistiškai reikšmingos priklausomybės tarp „neinfekcinių“ komplikacijų ir antibiotikus vartojusiųjų ir nevartojusiųjų vaikų grupių nenustatyta. Antibiotikus dažniausiai vartojo 6-7 metų amžiaus vaikai – 3 (75%).

Iš visų 120 tyrime dalyvavusių vaikų gripo vakcina buvo skiepytas tik 1 (0,8%) vaikas, kiti vaikai neskiepyti. Skiepytas vaikas buvo berniukas, 2 metų amžiaus. Vaikas gripu nesirgo, tačiau jam buvo nustatyta kita ŪRI, duomenyse nebuvo patikslinta kokios etiologijos. Šiam vaikui ligos komplikacijų nestebėta, tačiau dėl sunkesnės ligos eigos pacientas buvo hospitalizuotas.

Osetamivirą vartojo 70 (87,5%) vaikų, kuriems buvo patvirtintas gripas. Pakartotinai atvažiuavę į Vaikų ligoninės priėmimo - skubios pagalbos poskyrį buvo 2 pacientai (berniukai), kuriems buvo nustatytos „neinfekcinės“ gripo komplikacijos.

LITERATŪROS PAIEŠKA

Mokslinių publikacijų ieškota *Pubmed* duomenų bazėje. Paieškos laukelyje įvedus raktinius žodžius: *pediatric influenza* (liet. vaikų gripas), *complete blood count* (liet. bendras kraujo tyrimas) ir *clinical signs* (liet. klinikiniai požymiai) buvo rastos 107 publikacijos. Pasirinkus straipsnių publikavimo datą – paskutinieji 5 metai, bendrai publikacijų kiekis sumažėjo iki 23. Iš jų, tik 4 straipsniuose yra aprašomi vaikų gripui būdingi laboratorinių tyrimų pokyčiai ir klinikiniai požymiai (9–12). Darbe buvo pasiremta 49 publikacijomis, iš kurių 33 buvo publikuotos pastarųjų 5 metų laikotarpyje.

APTARIMAS

Vaikų gripas yra viena dažniausių kvėpavimo takų infekcijų, perduodama oro lašeliniu būdu. Gripo virusai yra labai užkrečiami ir gali sukelti ne tik sporadines ligas, bet ir sezonines epidemijas bei pasaulines pandemijas, pasireiškiančias ūmine karščiavimo liga, kurios sunkumo laipsnis varijuoja nuo lengvo nuovargio iki kvėpavimo nepakankamumo ir mirties. Pirmosios „Ispaniško“ gripo pandemijos metu (viruso H1N1 potipis) 1918 metais visame pasaulyje mirė apie 50–100 mln. žmonių, 3–5 % pasaulio gyventojų, o 2009 m. Argentinoje kilusi paskutinė „kiaulių gripo“ pandemija (H1N1) visame pasaulyje nusinešė apie 17 000 gyvybių (13,14). Ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis A (H1N1pdm09), A (H3N2) ir B tipo gripo virusai buvo pagrindinės cirkuliuojančios gripo padermės 2018-2020 metais, sukėlusios sezonines žmonių infekcijas (4,5). Paprastai vidutinio klimato zonose gripo sezonas prasideda ankstyvą rudenį, piką pasiekia vasario viduryje ir baigiasi kitų metų vėlyvą pavasarį. Vaikų gripas yra susijęs su augančiu hospitalizacijos dažniu, dideliu sergamumu bei mirtingumu visame pasaulyje. Nors vaikų gripo klinikinis vaizdas gali būti labai panašus į suaugusiųjų, tačiau yra unikalių vaikų sergamumo šia infekcija ypatumų, kuriuos svarbu atpažinti, be to, vaikai atlieka svarbų vaidmenį perduodant virusus bendruomenėje.

Gripo infekcijos dažnio pasiskirstymas pagal lytį vaikų amžiuje nėra plačiai ištirtas. Pasaulinė sveikatos organizacija praneša, kad išsivysčiusiose šalyse, pavyzdžiui Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Ispanijoje, vyriškos lyties pacientų sergamumo sezoniniu gripu dažnis yra didesnis nei moteriškosios (15). Taip pat, literatūroje nurodoma, kad vyriškos lyties pacientai dažniau serga sunkia sezoninio gripo liga iki brendimo, o moterys – po brendimo ir prieš menopauzę (16). Tačiau daugelio tyrimų metu šie rodikliai nėra analizuojami bei trūksta epidemiologinių duomenų iš besivystančių šalių, todėl išvadas apie sergamumo sezoniniu gripu dažnio skirtumus tarp lyčių daryti yra sunku. Šiame tyrime, vertinant 2018-2020 metais surinktus vaikų gripo ir kitų ŪRI duomenis, pastebėta, kad berniukų sergamumo dažnis buvo didesnis nei mergaičių.

Vertinant gripo atvejų pasiskirstymą pagal amžiaus grupes, literatūroje pabrėžiama, kad šis dažnis priklauso nuo gripo tipo ir potipio (17–20). Studijos atliktos Kinijoje (2011-2019 metų gripo sezonai) ir 12-oje Europos sąjungos valstybių (2012-2013 metų gripo sezonas) nurodo, kad didžiausias sergamumas B tipo gripu stebimas vyresnių vaikų tarpe, 5-14 metų amžiaus (17,18). *Caini* ir kt. autorių atliktame tyrime, nagrinėjant 29 šalių gripo epidemiologinius duomenis (1999-2014 metų gripo sezonai) yra patvirtinama, kad B tipo gripu dažniau serga 5-17 metų amžiaus vaikai (20). Tuo tarpu A (H1N1) tipo gripu dažniau serga jaunesni vaikai, iki 2 metų amžiaus (19,20). Šiame tyrime didžiajai daliai pacientų buvo patvirtintas A tipo gripas ir didžiausias sergamumas stebėtas vaikams iki 4 metų amžiaus. Tai

galima paaiškinti tuo, kad jaunesni vaikai yra „imunologiškai“ nesaugi populiacija, labiau linkusi sirgti įvairiomis infekcijomis, tuo tarpu ir gripu, bei dažniau platina virusus bendruomenėse nei vyresni vaikai ar suaugusieji. Tačiau tik mažai daliai pacientų buvo nustatytas gripo potipis, todėl reiktų detalesnių tyrimų siekiant daryti tikslias išvadas.

Daugiau nei trečdalis (36,3%) vaikų sergančių gripu buvo hospitalizuoti į VUL SK Vaikų ligoninę 2018-2020 metais, dažniau iki 4 metų amžiaus. *Peltola* ir kt. autorių tyrime taip pat pastebėta, kad net 78% vaikų, sergančių gripu buvo hospitalizuoti iki 4 metų amžiaus (21). Šie ir kt. autorių tyrimų rezultatai parodo, kad jaunesni vaikai turi didesnę hospitalizacijos riziką (3,12). Kitų autorių tyrimų metu, kaip ir šio, dažniau buvo hospitalizuoti berniukai nei mergaitės, tačiau dėl mažo kiekio duomenų apie lyties įtaką hospitalizacijos dažniui tikslių išvadų daryti negalime, manoma, kad tai gali būti susiję su endokrinine - imunine organizmo sistema ir genetiniais aspektais (19,22).

Vertinant hospitalizacijos dažnį pagal gripo tipą, Katalonijos mokslininkai pastebėjo, kad net 79,4% hospitalizuotų vaikų turėjo patvirtintą A tipo gripo virusą (19). Taip pat *Mancinelli* kt. autorių tyrime didesnis dažnis hospitalizuotų pacientų turėjo A tipo gripą, tačiau pabrėžiama, kad ankstesnių metų tyrime šie rodikliai skyrėsi, hospitalizacijos rodiklis dėl B tipo gripo infekcijos buvo žymiai didesnis (23). Galima daryti prielaidą, kad šie rezultatai galėjo būti susiję su labiau išreikštais vaikų, sergančių A tipo gripu klinikiniais požymiais, tokiais kaip karščiavimas bei kvėpavimo takų simptomai. Nors šio tyrimo metu taip pat buvo hospitalizuoti tik vaikai sergantys A tipo gripu, tačiau dėl mažos pacientų imties reiktų detalesnių tyrimų. Be to, statistiškai reikšmingai dažniau buvo hospitalizuoti gripo pacientai po 3 ligos paros, su neutrofilija, limfocitopenija, padidėjusiu trombocitų skaičiumi ir CRB kiekiu.

Gripui yra būdingi tokie simptomai kaip ūmus karščiavimas, sloga, kosulys, ryklės, galvos ir raumenų skausmai (7). *Ozurecki* ir kt. autorių duomenimis, kaip ir šiame tyrime, pastebėta dažniausiai pasireiškiančių vaikų gripo simptomų triada - karščiavimas, kosulys ir sloga (24). Mažiau specifiniai gripo požymiai, tokie kaip kaklo limfmazgių padidėjimas bei gastrointestiniai simptomai – pilvo skausmas, vėmimas ir viduriavimas yra labiau būdingi vaikų gripui, suaugusiems jie pasireiškia retai (7,25). Nors literatūroje trūksta įrodymų apie gripo sukeltą tiesioginį virškinamojo trakto pažeidimą, šiame tyrime gastrointestiniai simptomai buvo būdingi įvairaus amžiaus vaikams, vėmimas buvo dažnesnis vyresniems vaikams, tuo tarpu pilvo skausmas ir viduriavimas – jaunesniems. Nagrinėjant kitų gripo simptomų pasiskirstymą pagal amžiaus grupes, jaunesni vaikai dažniau skundėsi

makulopapuliniu bėrimu, vyresni nei 6 metų amžiaus vaikai - hemoraginiu bėrimu, sloga ir ryklės skausmu.

Lyginant gripo ir kitų ŪRI simptomus, *Friendman* ir kt. autorių tyrimo duomenimis, karščiavimas, kosulys, galvos ir pilvo skausmai buvo dažnesni gripo grupėje (26). Šie rezultatai sutampa ir su šio tyrimo duomenimis, taip pat gripo pacientai dažniau skundėsi vėmimu ir raumenų skausmais. Manoma, kad kosulio ir karščiavimo bei kosulio, galvos ir ryklės skausmo simptomų deriniai per pirmas 48 valandas nuo simptomų atsiradimo pradžios gali padėti diferencijuoti gripo infekciją nuo kitų susirgimų (7).

Analizuojant gripo pacientų bendrą kraujo tyrimą, literatūroje nurodoma, kad gripui yra būdingas sumažėjęs arba normalus leukocitų kiekis (11,27). Viena studija, kurios metu buvo tirti leukocitų kiekio pokyčiai nustatė, kad jei bendrame kraujo tyrime stebima leukopenija gripo infekcijos tikimybė yra - 76%, tuo tarpu jei randamas padidėjęs leukocitų kiekis ši tikimybė sumažėja iki - 46% (28). Šio tyrimo metu leukopenija stebėta tik 18,8% gripo vaikų, panašus dažnis buvo ir kitų ŪRI grupėje, o normalus leukocitų kiekis rastas 68,8% gripo vaikų, ne gripo grupėje – 50%. Tuo tarpu leukocitozė buvo statistiškai reikšmingai dažniau rasta vaikams, sirgusiems kitomis ŪRI nei gripu.

Graikijoje 2009 m. atliktame tyrime, mokslininkai nustatė, kad limfopenija su monocitoze arba be jos gali būti traktuojama kaip potencialus žymuo A (H1N1) tipo gripo infekcijos diagnostikoje (29). Taip pat straipsnyje yra minimas kitas pagalbinis žymuo - sumažėjęs limfocitų - monocitų santykis (<2), kuris, manoma, turi didesnę diagnostinę vertę diagnozuojant gripą nei greitieji gripo nustatymo testai (29). Literatūroje trūksta daugiau duomenų apie monocitų skaičiaus vaidmenį gripo diagnostikoje bei šio tyrimo metu monocitozė buvo stebėta tik trečdaliui gripo pacientų, dažniau rasta vaikams su kita ŪRI diagnoze. Lyginant limfocitų - monocitų santykį (<2), vaikams su patvirtinta gripa infekcija buvo stebėta dažniau - 65%, o nepatvirtinta – 45%. Tačiau dėl santykinai nedidelio skirtumo bei mažos šio tyrimo imties ankstesnio straipsnio išvadas pagrįsti yra sunku. Plačiau nagrinėjant sumažėjusio limfocitų skaičiaus dažnį, galima pastebėti, kad šis rodiklis įvairių publikuotų tyrimų duomenimis yra dažnesnis vaikams sergantiems gripu lyginat su kitomis ligomis ar sveika kontroline grupe (9,30,31). Lyginant su šio tyrimo metu gautais rezultatais, limfopenija buvo rasta daugiau nei pusei vaikų su patvirtinta gripo infekcija (52,4%) ir buvo statistiškai reikšmingai dažnesnė gripui lyginant su kitų ŪRI grupe. Ankstesnėse studijose limfopenija nėra išskiriama kaip specifinis gripo diagnostinis rodiklis, tačiau tai gali būti naudojama kaip vienas iš gripo ir kitų ŪRI diferenciacijos kriterijų.

Gripu sirgusiems vaikams (imtyje didžiąją dalį sudarė A gripo atvejai) bendrame kraujo tyrime buvo dažniau rastas mažesnis vidutinis limfocitų - monocitų santykis (LMS) ir limfocitų*trombocitų vidurkis (LYM*PLT) bei didesnis trombocitų kiekis, neutrofilų – monocitų santykis (NMS) lyginant su kitą ŪRI diagnozę turėjusiais vaikais. *Yang Fei* ir kt. autorių atliktame tyrime buvo pastebėta, kad A tipo gripu sergančių vaikų LYM*PLT vidurkis buvo žymiai mažesnis lyginant su A tipo gripo neigiamų pacientų ir sveika kontroline grupe (32). Dar kelių autorių atlikti tyrimai nurodo, kad mažesnis vidutinis LMS ir didesnis NLS yra rodikliai labiau būdingi A tipo gripui, lyginant su gripo neigiama grupe (10,30). O pacientų, sergančių B tipo gripu NLS buvo reikšmingai mažesnis nei B gripo neigiamų pacientų (10). Taip pat keliose studijose trombocitų kiekio sumažėjimas išskiriamas kaip gripo infekcijai būdingas rodiklis bei palyginus tradicinius neutrofilų ir limfocitų rodiklius, NLS turėjo didesnę reikšmę diferencijuojant gripą nuo bakterinės infekcijos (30,33). Trombocitopenija, LYM*PLT, LMS ir NLS, kurie literatūroje yra retai tiriami, gali būti naudojami ankstyvai vaikų gripo diagnostikai ir diferencijacijai, tačiau vien šių verčių nepakanka galutinei gripo diagnozei patvirtinti.

CRB kiekio rodiklis gali būti naudojamas kaip potencialus indikatorius siekiant atskirti gripo infekciją nuo kitų susirgimų, įvertinti ligos sunkumą ir komplikacijų riziką (9). Vaikams, sirgusiems A tipo gripu 2018-2020 metais, dažniausiai aptiktas normalus arba labai nežymiai padidėjęs CRB kiekis (<21mg/l), o kitiems ŪRI susirgimams buvo būdingesnis labai žymus CRB padidėjimas (>40mg/l). Šie rezultatai sutampa su *Tekeli* ir kt. autorių atlikto tyrimo rezultatais (11). Nagrinėjant 2017-2019 metų vaikų gripo duomenis, pastebėta, kad vaikų sergančių gripu, CRB kiekis buvo mažesnis lyginant su gripo neigiama grupe (11). Tuo tarpu *Rystedt* ir kt. autorių atliktame tyrime nebuvo rasta jokio ryšio tarp CRB kiekio ir A tipo gripo, o padidėjęs CRB kiekis buvo susijęs su mažesne rizika sirgti B tipo gripu (34). Remiantis šiais radiniais, manoma, kad nėra tikslo atlikti CRB tyrimo vaikams, kurie atvyksta su į gripą panašiais simptomais, išskyrus atvejus, kai įtariama bakterinė pneumonija (34). Keletas kitų atliktų tyrimų pabrėžia, kad padidėjusi CRB koncentracija yra dažniau susijusi su sunkiu A tipo gripu arba su antrine bakterine infekcija (9,35). Taip pat, kad vaikų su bakterine infekcija CRB yra aukštesnis nei vaikų su A tipo gripu, o pacientų su A tipo gripu CRB aukštesnis nei sveikų vaikų (36).

Šio tyrimo metu gripo komplikacijos buvo stebėtos 43,8% vaikų su patvirtinta gripo infekcija. Švedijos mokslininkų atliktame tyrime gripo komplikacijų dažnis buvo panašus - 41% gripu užsikrėtusių vaikų patyrė bent vieną su gripu susijusią komplikaciją (37). Ligu kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, gripo komplikacijas dažniausiai patiria vaikai iki

5 metų amžiaus (38). Šie duomenis sutampa ir su šio tyrimo rezultatais, analizuojant 2018-2020 metų komplikuoto vaikų gripo duomenis. Gripo komplikacijos dažniau buvo stebėtos vaikams, kurie turėjo gretutinių susirgimų lyginant su jų neturėjusiais pacientais. Literatūroje ir kt. autorių duomenimis taip pat yra pabrėžiama, kad vaikams sergantiems gripu ir turintiems gretutinių lėtinių ligų, komplikacijos išsivysto dažniau (19).

Tyrimo metu tiek „infekcinės“, tiek „neinfekcinės“ komplikacijos buvo registruotos tik A tipo gripu sergantiems vaikams. Kitų autorių tyrimų duomenimis, vaikai, sergantys A tipo gripu dažnai patiria sunkesnes komplikacijas nei B tipo gripo pacientai (9). Iš tiesų, informacijos literatūroje apie sunkias su B tipo gripu susijusias komplikacijas yra nedaug, tačiau australų tyrime buvo pastebėta, kad vertinant paskutinių 10 metų gripo sezonus, B tipo gripas sukėlė didesnę vaikų sergamumą ir dažniau buvo siejamas su sunkesnių komplikacijų, tokių kaip ūminis inkstų nepakankamumas, rbdomiolize ir kardiovaskulinės sistemos sutrikimai, išsivystymu nei A tipo gripas (3). Taip pat buvo pastebėta, kad „neinfekcinės“ komplikacijos buvo statistiškai reikšmingai dažnesnės vaikams, sergantiems gripu, tuo tarpu „infekcinės“ – sergantiems kitomis ŪRI.

Literatūroje yra nurodoma, kad dažniausia ir svarbiausia vaikų gripo komplikacija yra antrinė bakterinė pneumonija, dažniausiai sukelta *Streptococcus pneumoniae* (39). Jungtinių Amerikos Valstijų, Europos ir Azijos valstybių duomenimis pneumonija serga 22–43 % vaikų, hospitalizuotų dėl gripo infekcijos (40,41). Zou ir kt. autorių atliktame tyrime, buvo pastebėta, kad vaikams, sergantiems B tipo gripu pneumonija išsivystė dažniau nei sergantiems A tipo gripu (9). Nors šiame tyrime tik dviem (2,5%) gripo pacientams išsivystė pneumonija, toks rezultatų skirtumas galėjo priklausyti nuo mažos šio tyrimo pacientų bei vaikų, sergančių B tipo gripu imties. Taip pat šio tyrimo metu „infekcinės“ gripo komplikacijos buvo statistiškai reikšmingai dažniau stebėtos vaikams paskutinių 3 mėnesių laikotarpyje vartojusiems antibiotikus nei jų nevartojusiems. Lenkijos mokslininkų tyrimo duomenimis, 58% vaikų, prieš patvirtinant gripo diagnozę, ambulatoriškai buvo skirti antibiotikai (42). Per didelis antibiotikų vartojimas dėl komplikuotos gripo diagnostikos sukelia didėjančią bakterijų rezistentiškumą (42).

Vertinant bendrojo kraujo tyrimo pokyčius ir komplikacijų išsivystymo riziką, keleto tyrimų duomenimis limfopenija, trombocitopenija ir žymiai padidėjęs CRB buvo dažniau susiję su vaikų komplikuoto gripo atvejais (9,24). Šio tyrimo metu statistiškai reikšmingų kraujo tyrimo rodiklių pokyčių tarp gripo komplikacijų nenustatyta, tačiau bendrai komplikacijos buvo dažnesnės vaikams, kuriems rastas CRB kiekio padidėjimas.

Šiame tyrime oseltamivirą vartojo 87,5% vaikų, kuriems buvo patvirtintas gripas. Jungtinės Karalystės mokslininkai pastebėjo, kad 2009-2010 metų gripo pandemijos metu, oseltamiviro vartojimas per pirmas 72 valandas nuo ligos simptomų atsiradimo pradžios sumažino vaikų gripo komplikacijų, įskaitant pneumonijos riziką (43). Ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, antivirusinį gydymą rekomenduojama skirti kuo greičiau bet kuriam hospitalizuotam, sergančiam sunkia, komplikuota liga ar turinčiam didesnę gripo komplikacijų riziką pacientui, kuriam yra įtariamas gripas, nelaukiant laboratorinio infekcijos patvirtinimo (44).

Skiepai nuo gripo išlieka veiksmingiausia gripo infekcijos prevencijos priemonė. Europos šalys, tokios kaip Austrija, Suomija, Latvija ir Slovakija, taiko įprastinę vakcinaciją nuo gripo visiems vaikams nuo 6–7 mėnesių. (45). Jungtinės Valstijos, Kanada ir Australija taip pat yra įtraukusios vakcinaciją nuo gripo nuo 6 mėnesių amžiaus (3,46,47). Jungtinių Valstijų, Kanados ir Olandijos mokslininkai 2020 metais įvertino, kad gripo vakcinos veiksmingumas užkertant kelią hospitalizavimui 6 mėnesių – 17 metų amžiaus vaikams buvo 57,5%, didžiausias veiksmingumas buvo prieš A(H1N1) gripo virusą - 74%, B tipo gripą – 50,9%, A(H3N3) – 40,8% (48). Šio tyrimo metu, iš visų dalyvavusių vaikų tik 1 pacientas buvo skiepytas gripo vakcina, kiti vaikai skiepyti nebuvo. Šis pacientas gripu nesirgo, jam buvo patvirtinta kita ŪRI, komplikacijų nestebėta, tačiau dėl sunkesnės ligos eigos pacientas buvo hospitalizuotas. Šiuo metu Lietuvoje rekomenduojama skiepyti nėščiąsias, 65 metų ir vyresnius asmenis, sergančius lėtinėmis ligomis, kuriems yra didelė gripo komplikacijų rizika (49). Tačiau tai neapima lėtinėmis ligomis nesergančių vaikų, ypač jaunesnių nei 2 metų amžiaus, kurie yra labiausiai pažeidžiami. Dėl šios priežasties, ateityje yra svarbu, kaip prevencine priemone nuo gripo, įtraukti gripo vakcinaciją vaikams nuo 6 mėnesių amžiaus į vaikų profilaktinių skiepimų programą.

IŠVADOS

1. Ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis dažniau sirgo berniukai. Patvirtinto gripo grupėje didžiąją dalį imties sudarė vaikai iki 4 metų amžiaus, tačiau lyginant sergamumą patvirtinto ir nepatvirtinto gripo grupėse, vaikai nuo 4 metų amžiaus statistiškai reikšmingai dažniau sirgo gripu, o jaunesni vaikai – kitų sukėlėjų ūmine respiracine infekcija.
2. Vaikai, sergantys kitų sukėlėjų ūmine respiracine infekcija hospitalizuoti dažniau nei sergantys gripu, tuo tarpu komplikacijos dažniau išsivystė gripo pacientams.

3. Dažniau hospitalizuoti gripu sergantys berniukai, A tipo gripu sergantys pacientai ir vaikai iki 4 metų amžiaus. Taip pat vaikai atvykę į Vaikų priėmimo skyrių po trečios ligos paros, ir tie, kurių bendrajame kraujo tyrime stebėta neutrofilija, limfocitopenija, padidėjęs C-reaktyvinio baltymo kiekis ir trombocitopenija.
4. Gripu sergantiems vyresniems, nuo 6 metų amžiaus vaikams statistiškai reikšmingai dažniau stebėta sloga, ryklės skausmas, vėmimas ir hemoraginis bėrimas. Palyginus simptomus patvirtinto ir nepatvirtinto gripo grupėse pastebėta, kad karščiavimas buvo dažnesnis gripo pacientams, kitų reikšmingų skirtumų nenustatyta.
5. Gripu sergantiems pacientams buvo statistiškai reikšmingai būdingesnė limfopenija ir normalus C-reaktyvinio baltymo kiekis, kitų sukėlėjų ūmine respiracine infekcija – leukocitozė ir žymus C-reaktyvinio baltymo kiekio padidėjimas.
6. Gripo komplikacijos dažniau išsivystė vaikams iki 5 metų amžiaus, sergantiems A tipo gripu ir turintiems gretutinių lėtinių susirgimų. Statistiškai reikšmingai dažniau „infekcines“ gripo komplikacijas turėjo vaikai, paskutinių 3 mėnesių laikotarpyje vartoję antibiotikus negu jų nevartoję.

PASIŪLYMAI

Dideli vaikų gripo sergamumo, hospitalizacijos ir komplikacijų rodikliai turi didelį socialinį ir ekonominį poveikį visuomenei dėl mokyklos ir darbo nelankymo, didesnių išlaidų vaistams ir sveikatos apsaugos išteklių naudojimo. Todėl yra svarbu laiku įtarti ir atpažinti gripo infekciją ir diferencijuoti ją nuo kitų ūmių kvėpavimo takų infekcijų bei kuo greičiau taikyti antivirusinį gydymą, siekiant išvengti komplikuotų ligos atvejų.

Nors šiuo metu gripo greitieji testai (antigeno nustatymo testas, greitas PGR testas) ir toliau išlieka auksiniu standartu gripo diagnostikoje, ankstyvas klinikinių požymių bei laboratorinių kraujo tyrimų rezultatų vertinimas galėtų padėti sveikatos priežiūros specialistams greičiau įtarti gripo infekciją. Vaikų gripui labiau nei kitoms ūminėms kvėpavimo takų infekcijoms yra būdingas karščiavimas. Taip pat yra svarbu atkreipti dėmesį į gripui mažiau specifinius simptomus, tokius kaip vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir bėrimai, kurie dažniau pasireiškia jaunesniems vaikams, tuo tarpu vyresni vaikai dažniau skųsis tipiniais gripo simptomais. Vertinant vaikų, sergančių gripu, laboratorinius kraujo tyrimus, limfopenija ir normalus C-reaktyvinio baltymo kiekis, šio tyrimo metu ir literatūros duomenimis, yra būdingesni gripui nei kitiems susirgimams. Taip pat literatūroje retai minami

trombocitų, LYM*PLT, LMS ir NLS rodiklių pokyčiai gali padėti anksti įtarti gripo infekciją ir diferencijuoti ją nuo kitų susirgimų.

Šiame tyrime buvo nustatyta, kad vaikai iki gripo diagnozės nustatymo 3 mėnesių laikotarpyje vartoję antibiotikus dažniau turėjo infekcinių komplikacijų. Todėl gydytojams reikėtų išsamiau surinkti vaikų anamnezę, atkreipti dėmesį į klinikinius požymius bei laboratorinių kraujo tyrimo rezultatus prieš skiriant antibakterinį gydymą siekiant išvengti bakterijų rezistentiškumo. Taip pat ypatingą dėmesį reikėtų skirti jaunesniems, iki 5 metų amžiaus vaikams ir turintiems gretutinių susirgimų, nes komplikacijų išsivystymo rizika yra didžiausia.

Veiksmingiausia gripo prevencijos priemonė išlieka skiepijimas, todėl sekant kitų valstybių pavyzdžiu, ir Lietuvoje gripo vakcinaciją vaikams nuo 6 mėnesių amžiaus reikėtų įtraukti į vaikų profilaktinių skiepų programą.

2018-2020 metais, kai buvo atliktas šis tyrimas, COVID-19 infekcijos sergamumo dažnis Lietuvoje buvo labai žemas, todėl nei vienam tyrime dalyvavusiam vaikui ši infekcija nebuvo nustatyta. Gripo ir COVID-19 virusai sukelia panašius simptomus, tokius kaip karščiavimas ir kosulys, ypač ankstyvosiose ligos stadijose, todėl yra svarbu atpažinti ir diferencijuoti šias infekcijas. Literatūroje dar trūksta tikslios informacijos apie klinikinių požymių ir laboratorinių kraujo rodiklių pokyčių reikšmę šių ligų diagnostikai bei šių ligų pasireiškimą kartu, todėl vaikams įtariant gripą yra svarbu atlikti tyrimą dėl COVID-19 infekcijos.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2011 Dec 3;378(9807):1917–30.
2. GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):69–89.
3. Teutsch SM, Zurynski YA, Nunez C, Lester-Smith D, Festa M, Booy R, et al. Ten Years of National Seasonal Surveillance for Severe Complications of Influenza in Australian Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Mar;40(3):191–8.
4. Estimated Flu-Related Illnesses, Medical visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States — 2018–2019 Flu Season | CDC [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2018-2019.html>
5. Estimated Flu-Related Illnesses, Medical visits, Hospitalizations, and Deaths in the United States — 2019–2020 Flu Season | CDC [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2019-2020.html>
6. Epidemiologine gripo analize 2018-2019 m.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 25]. Available from: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/gripas/2018_2019/Epidemiologine%20gripo%20analize%202018-2019%20m.pdf
7. Nayak J, Hoy G, Gordon A. Influenza in Children. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021 Jan 4;11(1):a038430.
8. Rapid Influenza Diagnostic Tests | CDC [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 25]. Available from: https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm
9. Zou S, Liu J, Yang Z, Xiao D, Cao D. SAA and CRP are potential indicators in distinction and severity assessment for children with influenza. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2021 Jul;108:357–62.
10. Temel H, Gündüz M, Tosun AI, Celebi M, Okur M. The Importance of Neutrophil/Lymphocyte and Lymphocyte/Monocyte Ratios in The Diagnosis of Influenza in Children. *Clin Lab*. 2021 Apr 1;67(4).
11. Tekeli A, Çağlar AA, Bodur İ, Öztürk B, Tuygun N, Karacan CD. Contribution of Rapid Influenza Antigen Test to Management of Febrile Young Infants without a Focus. *Arch Iran Med*. 2021 Nov 1;24(11):822–7.
12. Busson L, Bartiaux M, Brahim S, Konopnicki D, Dauby N, Gérard M, et al. Contribution of the FilmArray Respiratory Panel in the management of adult and pediatric patients attending the emergency room during 2015-2016 influenza epidemics: An interventional study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2019 Jun;83:32–9.

13. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jan;12(1):15–22.
14. Itolikar S, Nadkar MY. H1N1 Revisited After Six Years: Then and Now. *J Assoc Physicians India.* 2015 Apr;63(4):41–3.
15. World Health Organization. Sex, gender and influenza [Internet]. World Health Organization; 2010 [cited 2022 May 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44401>
16. Morgan R, Klein SL. The intersection of sex and gender in the treatment of influenza. *Curr Opin Virol.* 2019 Apr;35:35–41.
17. Wang Q, Zhang ML, Qin Y, Zheng JD, Zhao HT, Yang XK, et al. [Analysis on seasonality, age distribution of influenza B cases and matching degree of influenza B vaccine in China, 2011-2019]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 2020 Nov 10;41(11):1813–7.
18. BEAUTÉ 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 Oct;143(14):2950–8.
19. Jané M, Vidal MJ, Soldevila N, Romero A, Martínez A, Torner N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children hospitalized due to influenza A and B in the south of Europe, 2010–2016. *Sci Rep.* 2019 Sep 6;9(1):12853.
20. Caini S, Spreewenbergh P, Kuszniarz GF, Rudi JM, Owen R, Pennington K, et al. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014. *BMC Infect Dis.* 2018 Jun 8;18(1):269.
21. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B Virus Infections in Children. *Clin Infect Dis.* 2003 Feb 1;36(3):299–305.
22. Choi WI, Rho BH, Lee MY. Male predominance of pneumonia and hospitalization in pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection. *BMC Res Notes.* 2011 Sep 10;4:351.
23. Mancinelli L, Onori M, Concato C, Sorge R, Chiavelli S, Coltella L, et al. Clinical features of children hospitalized with influenza A and B infections during the 2012–2013 influenza season in Italy. *BMC Infect Dis.* 2016 Jan 8;16(1):6.
24. Ozsurekci Y, Aykac K, Bal F, Bayhan C, Basaranoglu ST, Alp A, et al. Outcome predictors of influenza for hospitalization and mortality in children. *J Med Virol.* 2021 Nov;93(11):6148–54.
25. Acar M, Sütçü M, Aktürk H, Törün SH, Uysalol M, Meşe S, et al. Clinical differences of influenza subspecies among hospitalized children. *Turk Pediatri Arsivi.* 2017 Mar;52(1):15–22.
26. Friedman MJ, Attia MW. Clinical Predictors of Influenza in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Apr 1;158(4):391–4.

27. Cheng Y, Zhao H, Song P, Zhang Z, Chen J, Zhou YH. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health*. 2019 Nov 1;12(6):878–83.
28. Ebell MH. Diagnosing and Treating Patients with Suspected Influenza. *Am Fam Physician*. 2005 Nov 1;72(9):1789.
29. Merikoulias G, Alexopoulos EC, Belezos T, Panagiotopoulou E, Jelastopulu Dr med. E. Lymphocyte to monocyte ratio as a screening tool for influenza. *PLoS Curr*. 2010 Mar 29;2:RRN1154.
30. Zhu R, Chen C, Wang Q, Zhang X, Lu C, Sun Y. Routine blood parameters are helpful for early identification of influenza infection in children. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 19;20(1):864.
31. Liao Y, Liu C, He W, Wang D. Study on the Value of Blood Biomarkers NLR and PLR in the Clinical Diagnosis of Influenza a Virus Infection in Children. *Clin Lab*. 2021 Nov 1;67(11).
32. Fei Y, Zhang H, Zhang C. The application of lymphocyte*platelet and mean platelet volume/platelet ratio in influenza A infection in children. *J Clin Lab Anal*. 2019 Nov;33(9):e22995.
33. Han Q, Wen X, Wang L, Han X, Shen Y, Cao J, et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(5):e23191.
34. Rystedt K, Harbin NJ, Lindbaek M, Radzeviciene R, Gunnarsson R, Eggertsen R, et al. Is C-reactive protein associated with influenza A or B in primary care patients with influenza-like illness? A cross-sectional study. *Scand J Prim Health Care*. 2020 Dec;38(4):447–53.
35. Hsing TY, Lu CY, Chang LY, Liu YC, Lin HC, Chen LL, et al. Clinical characteristics of influenza with or without *Streptococcus pneumoniae* co-infection in children. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2021 Jul 28;S0929-6646(21)00343-0.
36. Fu S, Zhang MM, Zhang L, Wu LF, Hu QL. The Value of Combined Serum Amyloid A Protein and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Testing in the Diagnosis and Treatment of Influenza A in Children. *Int J Gen Med*. 2021;14:3729–35.
37. Bennet R, Hamrin J, Wirgart BZ, Östlund MR, Örtqvist Å, Eriksson M. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden 1998–2014. *Vaccine*. 2016 Jun 14;34(28):3298–302.
38. 2019-20 Season's Pediatric Flu Deaths Tie High Mark Set During 2017-18 Season | CDC [Internet]. 2021 [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/2019-2020/2019-20-pediatric-flu-deaths.htm>
39. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 7;18(1):637.

40. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Nowell M, Reingold A, Gershman K, et al. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jul;29(7):585–90.
41. Gresh L, Kuan G, Sanchez N, Azziz-Baumgartner E, Ojeda S, Melendez M, et al. Burden of Influenza and Influenza-associated Pneumonia in the First Year of Life in a Prospective Cohort Study in Managua, Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Feb;35(2):152–6.
42. Nitsch-Osuch A, Gyrzduk E, Wardyn A, Życinska K, Brydak L. Antibiotic Prescription Practices Among Children with Influenza. *Adv Exp Med Biol*. 2016;905:25–31.
43. Lee JJ, Smith M, Bankhead C, Perera Salazar R, Kousoulis AA, Butler CC, et al. Oseltamivir and influenza-related complications in children: a retrospective cohort in primary care. *Eur Respir J*. 2020 Nov;56(5):1902246.
44. CDC. Influenza Antiviral Medications: Clinician Summary [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
45. Seasonal influenza vaccination strategies [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/vaccination-strategies>
46. Seasonal Flu Vaccines | CDC [Internet]. 2021 [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/flushot.htm>
47. Canada PHA of. Canadian Immunization Guide Chapter on influenza and statement on seasonal influenza vaccine for 2021–2022 [Internet]. 2021 [cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/canadian-immunization-guide-statement-seasonal-influenza-vaccine-2021-2022.html>
48. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Dapaah-Afriyie C, van Aalst R, Chit A, et al. Influenza vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalization in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020 Mar 23;38(14):2893–903.
49. Gripas [Internet]. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/visuomenes-sveikatos-prieziura/uzkreiciamuju-ligu-valdymas/gripas>

PRIEDAI

1 priedas. VRBTEK leidimas atlikti biomedicininį tyrimą.



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS *sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO*

Biomedicininio tyrimo „Vaikų gripas“
pagrindinei tyrėjai Sigitai Petraitienei

2020-10-27 Nr. 2020-LP-64

PRITARIMAS BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 158200-18/12-1081-578 pakeitimas Nr. 1

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininiu tyrimu „Vaikų gripas“ (leidimas Nr. 158200-18/12-1081-578, išduotas 2018 12 04 d.) susijusių dokumentų pakeitimus nusprendė, kad pakeitimai **atitinka** LR biomedicininių tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytus biomedicininių tyrimų etikos reikalavimus. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- įtraukiamas papildomas kitas tyrimą atliekantis asmuo – Gabija Vaikšnoraite;
- dėl karantino sąlygų, kad būtų siekiant įgyvendinant saugumo priemonės, taikomos alternatyvios sutikimo gavimo galimybės karantino laikotarpiu, pateikiama raštu ar nuotolinio ryšio priemonėmis, ir gaunant žodinį sutikimą, kuris vėliau turėtų būti patvirtintas elektroniniu laišku. Toks sutikimo gavimas turėtų būti dokumentuotas bei patvirtintas įprasta sutikimo gavimo procedūra, kai tik tai bus įmanoma ir tiriamieji galės toliau lankytis tyrimo centruose.

Pirmininkas

prof. dr. (HP) Saulius Vosylus

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT- 03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

2 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą.



VILNIAUS UNIVERSITETAS
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

**LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**

2018-12-04 Nr.158200-18/12-1081-578

Tyrimo pavadinimas:

Vaikų gripas

Protokolo Nr.: 1
Versija: V-2
Data: 2018 11 28

Informuoto asmens sutikimo forma: 2
2018 11 28
2 (vaikui nuo 12 metų)
2018 11 28

Pagrindinis tyrėjas: **Sigita Petraitytė**

Ištaigos pavadinimas: Vaikų ligoninė,
Adresas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas
Santariškių g. 7, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2022 12 30**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2018/12), vykusio 2018 m. gruodžio 4 d. sprendimu.

Pirmininkas



prof. dr. (HP) Saulius Vosylis

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mfvu.lt
www.mf.vu.lt/lt/content/vrbtek/naujienos

3 priedas. VU MF Studentų mokslinės veiklos konferencijos dalyvio pažymėjimas.



**Vilniaus
universitetas**



PAŽYMĖJIMAS

Pažymime, kad

Gabija Vaikšnoraite

dalyvavo 2021 m. LXXIII – joje VU MF Studentų mokslinės veiklos konferencijoje ir
pristatė darbą

**„KLINIKINIAI POŽYMAI IR LABORATORINIŲ
TYRIMŲ RADINIAI ĮTAKOJANTYS VAIKŲ GRIPO
BEI KITŲ ŪMINIŲ VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ
INFEKCIJŲ KOMPLIKACIJŲ DAŽNĮ“**

(darbo vadovas (-ė): Doc. Sigita Petraitienė)

Dr. Sigita Burokienė
Pediatrijos ir neonatologijos grupės
Mokslinė vadovė

**2021 m.
VILNIUS**