

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Čepin

Karakteristike upale pluća u dječjoj dobi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Doriana Tješića-Drinkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

CAP – Upala pluća iz opće populacije (eng. *community-acquired pneumonia*)

CMV – Citomegalovirus

CRP – C-reaktivni protein

CT – Kompjuterizirana tomografija (eng. *computed tomography*)

HSV – Herpes simpleks virus

IL-1 – Interleukin-1

PCR – Lančana reakcija polimeraze (eng. *polymerase chaine reaction*)

RSV – Respiratorni sincicijski virus

RTG – Rendgen

TNF – Faktor nekroze tumora (eng. *tumor necrosis factor*)

UZV – Ultrazvuk

VZV – Varičela-zoster virus

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. EPIDEMIOLOGIJA	2
3. PATOGENEZA	4
4. PODJELA UPALA PLUĆA U DJECE	6
5. UPALA PLUĆA U OPĆOJ POPULACIJI	10
5.1. TIPIČNE BAKTERIJSKE UPALE PLUĆA	11
5.2. ATIPIČNE BAKTERIJSKE UPALE PLUĆA	11
5.3. VIRUSNE UPALE PLUĆA	12
6. BOLNIČKE (HOSPITALNE) UPALE PLUĆA	13
7. UPALE PLUĆA U DJECE S OSLABLJENOM IMUNOŠĆU	14
8. UPALE PLUĆA U NOVOROĐENAČKOJ DOBI	16
9. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI U DJECE S UPALOM PLUĆA	18
9.1. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA	18
9.2. LABORATORIJSKE PRETRAGE U DIJAGNOSTICI	21
10. LIJEČENJE DJECE S UPALOM PLUĆA	23
10.1. REZISTENCIJA PNEUMOKOKA NA ANTIMIKROBNE LIJEKOVE	28
11. PREVENCIJA	29
12. ZAKLJUČAK	30
13. ZAHVALE	31
14. LITERATURA	32
15. ŽIVOTOPIS	34

SAŽETAK

Karakteristike upale pluća u dječjoj dobi

Petra Čepin

Upala pluća jedna je od najčešćih teških infekcija u djece. Učestali je uzrok morbiditeta i hospitalizacija u razvijenim zemljama. Pojavljuje se u svim dobnim skupinama i uzrokovana je brojnim i različitim mikroorganizmima. U djece se upala pluća očituje različitim simptomima i kliničkim oblicima. Ispravnu i brzu etiološku dijagnostiku teško je postaviti jer klinički, laboratorijski i radiološki nalazi nisu u tom smislu specifični. Upravo zato se i liječenje oslanja na empiriju, temeljeno na poznavanju uzročnika u pojedinim dobnim skupinama, i na procjenu kliničke težine bolesti. Da bi se ujednačili dijagnostički i terapijski postupci, neke su zemlje izradile nacionalne smjernice.

Ključne riječi: upala pluća, uzročnici, dijagnostičke metode, liječenje

SUMMARY

Features of pneumonia in children

Petra Čepin

Pneumonia is one of the most common serious infections among children. It is a frequent cause of morbidity and hospitalization in developed countries. It occurs in all age groups and is caused by various microorganisms. Pneumonia in children presents with a variety of symptoms and clinical manifestations. It is difficult to make an exact and etiologic diagnosis because signs and symptoms of pneumonia are often nonspecific and laboratory and radiological findings widely vary. Therefore the management is mainly empirical, based on clinical suspicion of a particular offending agent depending on the child's age. In order to solve the problems of diagnosis and treatment of pneumonia in children, some countries have published official national guidelines.

Key words: pneumonia, pathogens, diagnostic methods, treatment

1. UVOD

Upala pluća (lat. *pneumonia*-) je infekcija plućnog parenhima uzrokovana različitim bakterijama, virusima, gljivama i parazitima. Zbog toga upala pluća nije jedna bolest nego skupina specifičnih infekcija, svaka s drugačijom epidemiologijom, patogenezom, kliničkom slikom, tijekom i prognozom.

2. EPIDEMIOLOGIJA

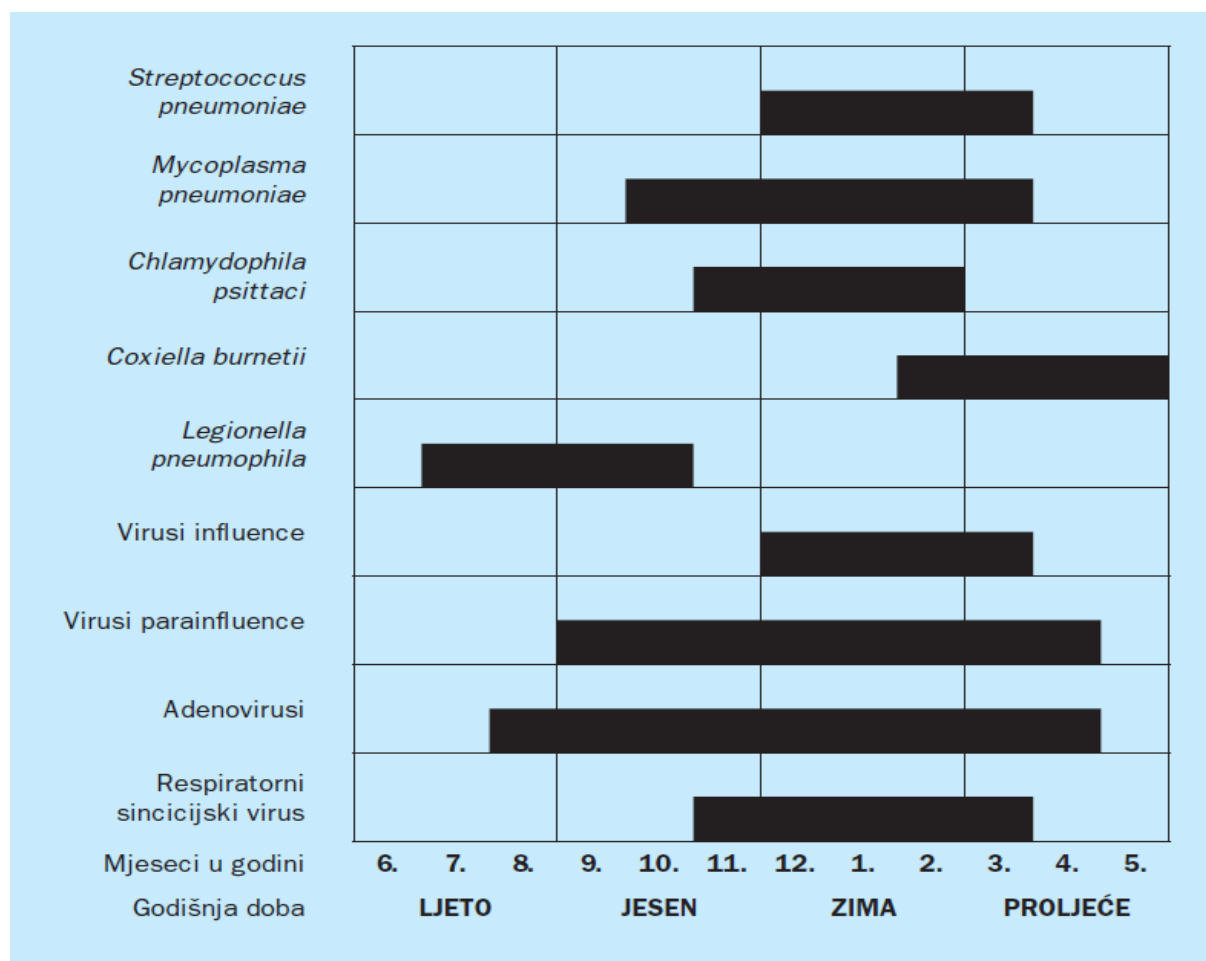
Upala pluća u djece važan je uzrok morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta. Incidencija u općoj populaciji je 1 do 1,5%, dok je kod djece češća. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da godišnje u razvijenim zemljama 1 od 20 djece oboli od upale pluća, a 1 - 4 na 1000 djece do 5 godina potrebno je hospitalizirati (Rudan 2008). Incidencija izvanbolničke upale pluća u Europi je 33 na 10 000 djece u dobi od 0 do 5 godina i 14.5 na 10 000 djece u dobi od 0 do 16 godina. Nešto niže incidencije zabilježene su kod bolničkih upala pluća; manje od 28.7 na 10 000 u dobi od 0 do 5 godina te manje od 12.2 na 10 000 djece u dobi od 0 do 16 (Harris et al. 2011). Incidencija upale pluća je veća u dječaka nego u djevojčica, u svim dobnim skupinama.

Više od 2 milijuna djece godišnje umire zbog upale pluća. Ovako visoka smrtnost odnosi se na zemlje u razvoju, dok su u razvijenim zemljama smrtni ishodi rijetki. Oko 19% svih smrti u djece do 5 godina uzrokovano je upalom pluća (Rudan 2008).

Čimbenici rizika koji mogu pogodovati nastanku upale pluća u djece su izostanak prirodne prehrane u dojenčadi, pothranjenost, niska porođajna težina ($\leq 2500\text{g}$), zagađenje zraka, pušenje roditelja, deficit cinka, te prateće bolesti kao što su astma, bronhopulmonalna displazija, cistična fibroza, prirođene srčane greške, gastroezofagealni refluks, prirođen ili stečen poremećaj imunskog sustava i neuromuskularne bolesti. Veći rizik za razvoj teške upale pluća imaju djeca mlađa od 5 godina (Harris et al. 2011).

Više od 90% upale pluća dječje dobi virusne su etiologije s najčešćom pojavnošću u zimskim i proljetnim mjesecima.

Epidemiološku sliku upotpunjuje sezonska raspodjela pojedinih uzročnika upale pluća (Slika 1).



Slika 1. Karakteristična sezonska raspodjela nekih uzročnika u nas. Prema: Kuzman, 2005.

3. PATOGENEZA

Mikroorganizmi – potencijalni uzročnici upale pluća mogu dospjeti do plućnog tkiva na više načina. To su: aspiracija, inhalacija aerosola, hematogena diseminacija, direktno iz okoline (per kontinuitatem) i transplacentarno.

Razni obrambeni mehanizmi, imunološki i neimunološki, djeluju na različitim dijelovima respiratornog sustava sprečavajući prodor mikroorganizama i potencijalnu infekciju pluća (Tablica 1).

Tablica 1. Obrambeni mehanizmi respiratornog sustava. Prema: Sandora i Sectish, 2011.

Mjesto	Mehanizam obrane
Nazofarinks	Mukocilijarni aparat Sekrecija IgA
Traheja/bronhi	Kašalj, epiglottički refleks Mukocilijarni aparat Sekrecija imunoglobulina (IgA, IgM, IgG)
Terminalni bronhioli/alveole	Alveolarni makrofagi Tekućina koja oblaže alveole (surfaktant, komplement, imunoglobulini, fibronektin) Citokini (IL-1, TNF) Polimorfonuklearni leukociti Stanična imunost

Dugotrajna izloženost kontaminiranom zraku i učestala aspiracija flore nazofarinksa čine pluća podložnim infekcijama. Hoće li se upala pluća razviti ili ne ovisi o odnosu virulentnosti i količini aspiriranih ili inhaliranih mikroorganizama koji dolaze u donji dišni sustav te o integritetu obrambenih mehanizama i imunosti domaćina.

Veličina udahnutih čestica neposredno utječe na mjesto nastanka infekcije u dišnom putu. Kapljične čestice veličine od 3 do 5 μ m zaustavljaju se na sluznici srednjih i

malih bronha, gdje mogu izazvati bronhitis te daljnjim širenjem upale na intersticij i alveole dovesti do bronhopneumonije. Čestice manje od 3 μ m dopiru do alveola i uzrokuju lobarnu upalu pluća (Meštrović 2011).

Virusna upala pluća obično je posljedica širenja infekcije uzduž dišnih putova. Praćena je direktnom ozljedom respiratornog epitela, a prateća opstrukcija dišnog puta nastaje zbog oticanja, pojačane sekrecije sluznice i prisutnog staničnog debrisa. Mali promjer dišnih putova u mlađe dojenčadi čini ih posebno osjetljivim na teške infekcije. Virusna infekcija respiratornog sustava narušava normalne fiziološke mehanizme obrane i može predisponirati razvoju sekundarne bakterijske upale pluća.

4. PODJELA UPALE PLUĆA U DJECE

Postoje brojne podjele upale pluća u dječjoj dobi, no niti jedna još uvijek nije jedinstvena niti općeprihvaćena. Tablica 2. prikazuje razne podjele na osnovi kliničkih pokazatelja (Rožmanić 2007).

Prema uzročniku, upale pluća dijelimo na bakterijske, virusne, gljivične i parazitarne. Takva podjela je najpogodnija za etiološko liječenje. No, nema pouzdane, brze i jednostavne metode za etiološko razvrstavanje upale pluća. Zbog toga se kritičkom sintezom epidemioloških, kliničkih, radioloških i laboratorijskih nalaza nastoji pretpostaviti vjerojatni uzročnik i na taj način odrediti optimalno liječenje.

Pri postavljanju etiološke dijagnoze valja misliti i na dob djeteta – neki su uzročnici češće odgovorni za razvoj upale pluća u određenoj dobi djeteta (Tablica 3).

Tablica 2. Klinička podjela upala pluća u djece. Prema: Rožmanić, 2007.

Nastup i trajanje bolesti	<p>Akutna</p> <p>Recidivirajuća</p> <p style="padding-left: 20px;">Intraluminalna opstrukcija</p> <p style="padding-left: 20px;">Ekstraluminalna opstrukcija</p> <p style="padding-left: 20px;">Strukturalne anomalije</p> <p style="padding-left: 20px;">Aspiracija</p> <p style="padding-left: 20px;">Imunodeficijencije</p> <p style="padding-left: 20px;">Disfunkcija cilija</p> <p>Kronična</p>
Nastanak s vidljivim razlogom ili bez njega	<p>Primarna</p> <p>Sekundarna</p>
Rasprostranjenost upale pluća u plućnom parenhimu	<p>Lobarna</p> <p>Segmentalna</p> <p>Lobularna/bronhopneumonija</p> <p>Jednostrana/obostrana</p> <p>Multilobularna/multifokalna</p> <p>Konfluirajuća</p> <p>Migrirajuća</p>
Odnos kliničke slike i rendgenskog nalaza	<p>Alveolarna/tipična</p> <p>Intersticijska/atipična</p>
Uvjeti nastanka	<p>Aspiracijska</p> <p>Zastojna</p> <p>Kondicionirana</p> <p>Metastatska</p>
Nastanak komplikacija	<p>Pleuropneumonija</p> <p>Apscedirajuća</p> <p>Nekrotična/gangrenozna</p>

Tablica 3. Najčešći mikrobiološki uzročnici upale pluća u pojedinim dobnim skupinama. Prema: Sandora i Sectish, 2011.

Dobna skupina	Mikrobiološki uzročnik
Novorođenče	Beta hemolitički streptokok <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Dojenče	RSV Influenca i parainfluenca virusi Adenovirusi <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxela catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma vaginalis</i>
1- 5 godina	Influenca i parainfluenca virusi Adenovirusi <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Beta hemolitički streptokok
> od 5 godina	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Beta hemolitički streptokok <i>Haemophilus influenzae</i> Influenca virus Adenovirusi

Iz praktičnih razloga danas je najprihvaćenija podjela upale pluća ona koju je moguće postaviti već pri prvom kontaktu liječnika s bolesnikom - prema mjestu oboljenja (Rožmanić 2007). Prema tom kriteriju upale pluća dijelimo na:

1. Izvanbolničke upale pluća (upale pluća iz opće populacije)
2. Bolničke (hospitalne, nozokomijalne) upale pluća
3. Upale pluća u osoba s oslabljenom imunošću

5. UPALA PLUĆA U OPĆOJ POPULACIJI

Ovoj skupini pripadaju sve pneumonije nastale izvan bolnice, izuzev upale pluća u imunokompromitiranih osoba. U nas se još rabi naziv domicilna i izvanbolnička upala pluća, dok se u engleskoj literaturi redovito upotrebljava naziv „*community-acquired pneumonia*“ (CAP). Bolest je obično lakša od hospitalnih upala pluća, komplikacije su rjeđe, a smrtnost je u razvijenim zemljama rijetka.

CAP dijelimo na tipične i atipične. U Tablici 4 prikazani su najčešći uzročnici tih skupina.

Tablica 4. Najčešći uzročnici izvanbolničke upale pluća u djece. Prema: Harris et al., 2011.

Bakterije	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Moraxela catarrhalis</i>
Virusi	RSV Humani metapneumovirus Influenca A Parainfluenca 1-3 Rinovirusi Adenovirusi Rubela VZV CMV <i>Herpes simplex</i> Enterovirusi
Atipični organizmi	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>

5.1. TIPIČNE BAKTERIJSKE UPALE PLUĆA

Tipična klinička slika bakterijske upale pluća karakterizirana je naglim i burnim nastupom bolesti u prethodno zdravog djeteta. Nerijetko upali pluća prethodi kataralna upala gornjih dišnih putova. Prvi, tipični simptomi za upalu pluća, su vrućica, zimica, povraćanje, anoreksija, jaka prostriranost, klonulost, gubitak apetita i potrebe za tekućinom te distenzija trbuha i bolovi u truhu koji mogu imitirati akutni abdomen ili može biti uistinu istovremeno i prisutno akutno kirurško zbivanje (paralitički ileus, apendicitis). Stoga nije rijetko da je bolesnik prvo u opservaciji kirurga. U samom početku bolesti respiratorni simptomi mogu biti vrlo slabo zamjetni, prekriveni općim ili abdominalnim simptomima. Perkutorno nalazimo normalan plućni zvuk, skraćenje plućnog zvuka ili muklinu. Auskultacija pluća često je normalna, a u manje od polovine bolesnika čuju se lokalizirane krepitacije, fenomeni konsolidacije parenhima ili oslabljeno disanje. Groznica i tahipneja osjetljivi su ali slabo specifični znakovi, tj. imaju dobru negativnu prediktivnu vrijednost. Ako ih nema, malo je vjerojatno da se radi o bakterijskoj pneumoniji.

Najčešći uzročnik tipičnih bakterijskih upala pluća u djece je *Streptococcus pneumoniae*. U većini slučajeva dolazi do potpunog oporavka djece bez komplikacija, no moguće su i komplikacije u obliku pleuritisa/empijema, nekroze i plućnog apscesa. U splenektomirane djece, u djece s anemijom srpastih stanica i s imunosupresijom može doći do teške pneumokokne sepse, nerijetko sa smrtnim ishodom. Vrlo je često kliconoštvo i kolonizacija pa su mnoga djeca asimptomatski nosioci pneumokoka u gornjim dišnim putovima.

5.2. ATIPIČNE BAKTERIJSKE UPALE PLUĆA

Glavne karakteristike atipičnih bakterijskih upala pluća su sezonska raspodjela, sklonost epidemijom pojavljivanju te rijetke komplikacije i hospitalizacije. Češće se javljanju u starije djece, predškolske i školske dobi.

Atipične bakterijske upale pluća obično nastaju postepeno, tijekom 2 do 3 tjedna. Započinje pojavom općih simptoma kao što su vrućica, glavobolja, bol u mišićima, proljev i opća slabost. Daljim razvojem bolesti javljaju se respiratorni znakovi poput dispneje, boli u prsima, hunjavice, grlobolje, suhog kašalja i hripanja. Često je kašalj

vrlo učestao, gotovo neprekidan i iscrpljuje pacijenta. Auskultacijski nalaz je početno normalan, a kasnije se mogu naći hropci i bronhoopstrukcija, dok se rjeđe nađu krepitacije. Često je nalaz obostran ili započinje jednostrano, a potom zahvaća drugu stranu. Upala pluća uzrokovana atipičnim bakterijama uobičajeno se prezentira kao blaga bolest povoljne prognoze, kod koje je klinički tijek blaži nego u onih uzrokovanih pravim bakterijama.

Mycoplasma pneumoniae uzrokuje 40% svih pneumonija djece u dobi od 5 do 20 godina. Epidemije se javljaju svake 4 do 6 godina, a tipično započinju u jesen i traju više mjeseci. Osim tipičnih simptoma i znakova mogu se javiti znakovi koji upućuju na zahvaćenost drugih organskih sustava. To su hemoliza, različite pojave na koži, od blagog eritema do Stevens-Johansonova sindroma, serozni meningitis, paralize kranijalnih živaca, ataksija i artralgijske.

Atipičnu bakterijsku pneumoniju može uzrokovati i *Chlamydomphila pneumoniae*, koja uzrokuje 2-19% svih pneumonija dječje dobi. Zahvaća istu dobnu skupinu kao *Mycoplasma pneumoniae*.

5.3. VIRUSNE PNEUMONIJE

Virusne pneumonije većinom imaju blagi klinički tijek. Zapčinje infekcijom gornjih dišnih putova, rinitisom ili upalom grla te dolazi do postupnog nastupa kašlja. Težak oblik je rijedak i praćen je tahipnejom, tahikardijom, uvlačenjem interkostalnih prostora, hripanjem, mogućom cijanozom i pogoršanjem svijesti. Auskultacijski nalaz može biti normalan no obično se nalaze bilateralno krepitacije i pištanje. Jedan od najčešćih uzročnika ove skupine pneumonija je respiratorni sincicijski virus (RSV).

6. BOLNIČKE (HOSPITALNE) UPALE PLUĆA

Bolnička upala pluća je svaka upala nastala nakon najmanje 48 sati od prijema u bolnicu. Može biti rana ili kasna. Rana bolnička upala pluća nastaje unutar 96 sati od ulaska na bolnički odjel i vjerojatno je prouzročena vlastitim klicama s kojima je bolesnik došao u bolnicu. Kasna bolnička upala pluća nastaje nakon više od 96 sati boravka na bolničkom odjelu i obično je prouzročena intrahospitalnim klicama.

Najčešći uzročnici bolničkih upala pluća su aerobne gram-negativne bakterije, *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Osim bakterija i razni respiratorni virusi, posebno RSV, influenza A i adenovirusi mogu uzrokovati upalu pluća, često epidemijskih razmjera. Kod procjene o tome koji je uzročnik odgovoran za bolničku upalu pluća valja voditi računa i o tome je li bolesnik bio mehanički ventiliran ili ne. Kod djece koja su bila na respiratoru više od 48 sati (eng. *ventilator associated pneumonia*) najčešći uzročnici su pseudomonas, drugi gram-negativni bacili, gljivice (kandida) i zlatni stafilokok.

Rizični čimbenici za bolničke upale pluća su oslabljena imunost, teška osnovna bolest, prethodna uporaba antibiotika, povećani rizik aspiracije i strojna ventilacija. Upala pluća stečena u bolnici je vrlo važna intrahospitalna infekcija, zbog izrazito visokog mortaliteta i česte rezistencije uzročnika na uobičajene antibiotike.

7. UPALE PLUĆA U DJECE S OSLABLJENOM IMUNOŠĆU

U imunokompromitirane bolesnike pripadaju djeca s oslabljenom prirođenom ili stečenom imunošću, odnosno humoralnom i staničnom imunošću. Takvi bolesnici skloni su različitim infekcijama, među kojima je i upala pluća. U njih se upale pluća mogu pojaviti kao izvanbolničke ili bolničke infekcije. Sekundarna imunodeficijencija prati različite osnovne bolesti npr. limfom, leukemiju i druge zloćudne bolesti koje se liječe kemoterapijom. Rizična skupina su i sva djeca koja primaju imunosupresive, zbog transplantacije organa ili uzimaju visoke doze kortikosteroida, djeca s neutropenijom i djeca s infekcijom humanim virusom imunodeficijencije (HIV).

Najčešći uzročnici upale pluća u djece s oslabljenom imunošću navedeni su u Tablici 5. Upala pluća se prezentira uglavnom vrlo teškom kliničkom slikom, a rezultati liječenja su slabi.

Tablica 5. Najčešći uzročnici upale pluća u djece s oslabljenom imunošću. Prema: Rožmanić, 2007.

BAKTERIJE	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium-intracelulare</i>
VIRUSI	CMV RSV HSV Parainfluenca Influenca Adenovirusi
GLJIVICE	<i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Histoplasmosis</i> <i>Cryptococcus neof.</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i>

8. UPALA PLUĆA U NOVOROĐENAČKOJ DOBI

U novorođenačkoj dobi upala pluća može nastati transplacentarnom infekcijom tijekom trudnoće (prirođene ili konatalne pneumonije), u perinatalnom razdoblju (upale pluća nastale neposredno prije ili tijekom samog poroda) ili postnatalno (upale pluća nastale poslije rođenja, u prvim danima ili tjednima života).

Transplacentarno nastale upale pluća uglavnom su dio općih infekcija kao što su CMV-infekcija, infekcija virusom rubeole, VZV-infekcija i druge. Od bakterijskih uzročnika to su *Treponema pallidum* i *Listeria monocytogenes*.

Perinatalno nastale upale pluća uzrokovane su mikroorganizmima iz kontaminirane plodne vode (kod prijevremenog puknuća plodovih ovoja) ili iz genitourinarnog sustava majke. Od virusa najčešći uzročnici su CMV i HSV a od bakterijskih streptokoki gupe B. Ostali, rjeđi uzročnici su klamidija, ureaplazma i kandida albicans.

Etiologija postnatalno stečenih upala pluća ovisi o tome je li infekcija nastala u bolnici ili se dijete inficiralo kod kuće. Uzročnici bolničkih infekcija najčešće su gram-negativne crijevne aerobne bakterije kao što su ešerihija i klepsijela te stafilokok aureus, stafilokok epidermidis i pseudomonas. Kod dugotrajnog intenzivnog bolničkog liječenja uzročnici mogu biti gljivice i respiratorni virusi. Rizik za nastanak hospitalne pneumonije je povećan kod nedonoščadi porođajne težine ispod 1500 grama, kod onih s razvojnim anomalijama te novorođenčadi koja su strojno ventilirana i intubirana. Uzročnici upale pluća nastale izvan bolnice najčešće su respiratorni virusi (RSV, parainfluenca, influenza, adenovirusi) ali i klamidija trahomatis, ureaplazma, hemofilusi i pneumokoki.

Rani znakovi i simptomi upale pluća u novorođenačkoj dobi najčešće su nespecifični i uključuju otežano hranjenje i slabo sisanje, letargiju, iritabilnost, cijanozu i termolabilnost. Napredovanjem infekcije i sve jačim zahvaćanjem pluća i respiracijske funkcije postaju očitiji znakovi dispneje, tahipneje, inspiracijske retrakcije, širenje nosnica, ritmičko klimanje glavom, stenjanje te fenomen ljuljačke tj. suprotnosmjerno gibanje toraksa i trbušne stijenke pri disanju. Auskultacijski nalaz je često uredan. Daljom progresijom bolesti javljaju se epizode apneje te hipoksijom uzrokovan poremećaj svijesti. Kod prematurusa znakovi progresivnog respiratornog

distresa mogu se nadovezati na akutni respiratorni distresni sindrom ili bronhopulmonalnu displaziju. Kod novorođenčadi koja su ventilirana za vrijeme infekcije najznačajniji znak infekcije može biti povećana potreba za dodatnom oksigenacijom. Tijek pneumonije u novorođenčeta može biti varijabilan. Prenatalno stečene upale pluća često završavaju intrauterinom smrću ili sepsom s teškom respiratornom simptomatologijom unutar 72 sata po rođenju.

9. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI U DJECE S UPALOM PLUĆA

Dijagnostički postupak za pneumoniju obuhvaća:

- a) kliničku evaluaciju, koja je opisana uz pojedine vrste upale pluća
- b) rendgensku obradu
- c) laboratorijsku obradu

9.1. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Osnovna uloga radioloških metoda (rendgen - RTG, ultrazvuk - UZV, kompjutorizirana tomografija - CT) je određivanje lokalizacije i rasprostranjenosti upalnog procesa, praćenje terapijskog odgovora, uočavanje komplikacija i eventualnih prirođenih anomalija koje mogu pogodovati recidivirajućim pneumonijama te pomoć kod izvođenja dijagnostičkih i terapijskih punkcija.

U bakterijske upale pluća na RTG slici pluća obično se vide izolirani lobarni ili segmentni infiltrati, odnosno alveolarna konsolidacija, a ponekad i slika bronhopneumonije.

Dob i imunološki odgovor djeteta uvelike utječu na RTG sliku pluća kod djece. U mlađeg dojenčeta može se prikazati diseminiranom nodularnom bronhopneumonijom, u predškolskog djeteta solitarnom žarišnom upalom pluća, a u školskog djeteta lobarnom upalom pluća (Slika 2). Pleuralni izljev je čest ali se klinički i rendgenski malo kada uoči.

Okrugla upala pluća (eng. *round pneumonia*) je radiološki fenomen koji podrazumijva upalnu konsolidaciju plućnog parenhima, zaobljenih rubova poput kruga oštro ocrтана od okolnog parenhima i često neoštarih rubova, obično je solitarna (Slika 3). Rijetko se dijagnosticira. Najčešće se javlja u djece od 3. do 5. godine života, uglavnom do 12. godine života. Etiologija je najčešće bakterijska, izuzetno rijetko virusna. U diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolaze apsces pluća, razvojne anomalije pluća, tumori, fibrom pleure, dijafragmalna hernija, gljivična infekcija i tuberkuloza.



Slika 2. Lobarna pneumonija s početnim izljevom (dokazan UZV-om) uzrokovana pneumokokom. Dječak u dobi od 7 godina. (slika s Odjela za pulmologiju, alergologiju i reumatologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb, uz dopuštenje objavljivanja)



Slika 3. Okrugla pneumonija kod djevojčice u dobi od 2.5 godine. (slika s Odjela za pulmologiju, alergologiju i reumatologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb, uz dopuštenje objavljivanja)

Kod virusne infekcije pluća infiltrati su najčešće bronhopneumonični dok su tipični intersticijski znatno rjeđi. Kod upale pluća uzrokovane mikoplazmom mogu se naći sve vrste infiltrata.

Britanske smjernice ne preporučuju rutinski rendgenogram pluća kod djece sa simptomima i znakovima upale pluća koja se ne liječe u bolnici (Harris et al. 2011). Naime, brojna istraživanja pokazala su da je rentgenogram pluća male osjetljivosti u razlikovanju virusne od bakterijske upale pluća. Kod okrugle upale pluća, kolapsa i perzistentnih simptoma svakako treba razmisliti o RTG obradi.

UZV je zbog svoje neinvazivnosti i neškodljivosti preporučljiv kod djece kao vrlo korisna metoda naročito u dijagnostici komplikacija upale pluća poput pleuralnog izljeva, empijema te kod dijagnostičkih i terapijskih punkcija. Kod sumnje na pleuralni izljev uvijek je potrebno napraviti i ultrazvuk prsnog koša, koji u odnosu na rendgenogram bolje pokazuje količinu i karakteristike izljeva.

9.2. LABORATORIJSKE PRETRAGE U DIJAGNOSTICI

Hemokultura se mora učiniti u sve djece s parapneumotičnim izljevom/empijemom, kao i u svih sa suspektnom bakterijskom upalom pluća, unatoč veoma često negativnim rezultatima. Upale pluća s pozitivnim nalazom hemokulture mogu se naći u do 20% bolesnika.

Ako dijete može iskašljati sputum, što je rijetko, treba učiniti bakteriološku kulturu iskašljaja.

Testovi utvrđivanja imunosnog odgovora, serološke metode, od male su terapijske koristi zbog vremenske odložnosti interpretacije rezultata s obzirom na nužnost parnih seruma.

Lančana reakcija polimeraze (PCR) je brza metoda za identifikaciju genoma patogena. Uzorci koji se uzimaju za ovu metodu su: pleuralna tekućina, krv, obrisak ili ispirak nazofarinksa. Pokazalo se kako molekularna dijagnostika značajno povećava broj dokazanih bakterijemičnih upala pluća.

Svaki pleuralni izljev mora se obraditi mikrobiološki. Osim bakteriološke kulture, dobro je primijeniti i PCR kao veoma uspješnu metodu za dokazivanje brojnih bakterijskih patogena, osobito pneumokoka.

Reaktanti akutne upale: broj leukocita, apsolutni broj neutrofila, C-reaktivni protein (CRP), sedimentacija i prokalcitonin određuju se uvijek u nadi da će pomoći u razlučivanju virusne od bakterijske infekcije. Međutim, brojna istraživanja pokazuju da su nekorisni i zapravo ih ne bi trebalo rutinski određivati (Harris et al. 2011). S druge strane, u kliničkoj praksi učestalije mjerenje CRP-a i leukocita može pomoći u praćenju dinamike bolesti.

10. LIJEČENJE DJECE S UPALOM PLUĆA

Zbog nemogućnosti brzog i točnog određivanja infektivnog uzročnika upale pluća u djece sam uzročnik gotovo nikad nije poznat na početku liječenja. Zato se empirijski izbor antibiotika temelji na procjeni kliničkih, laboratorijskih i radioloških parametara zajedno s podacima o učestalosti pojedinih patogena u određenoj dobi djeteta. U rasuđivanju također nam mogu pomoći imunološki status djeteta i poznavanje lokalnih epidemioloških podataka.

Najčešći bakterijski uzročnik CAP u djece svih dobnih skupina je pneumokok. Zato je prvi izbor u liječenju djece s CAP za koju se pretpostavlja da je bakterijske etiologije peroralni amoksicilin. Amoksicilin djeluje na većinu uzročnika CAP, djeca ga dobro podnose a cijena je povoljna. Alternativni antibiotici za oralnu primjenu su ko-amoksiklav (preporučuje se kod upale pluća vezane uz influencu) te cefalosporini druge i treće generacije.

Makrolidni antibiotici (eritromicin, azitromicini, klaritromicin) preporučuju se u slučajevima kada klinička slika upućuje na atipične respiratorne patogene kao uzročnike upale pluća. Također, makrolidi se dodaju u terapiju ako se klinički, laboratorijski i radiografski ne može razlikovati virusna od bakterijske pneumonije ili ako nema odgovora na prvu liniju empirijske terapije.

Kod liječenja upala pluća važno je procijeniti težinu same bolesti (Tablica 7). Djecu s blagom do umjereno teškom pneumonijom možemo zbrinuti ambulantno dok će kod teže bolesti biti potrebna hospitalizacija. Osim procjene same težine bolesti postoje jasne indikacije kada je neophodno dijete uputiti na bolničko liječenje (Tablica 8).

Tablica 6. Peroralno liječenje antibioticima CAP u djece. Prema: Harris et al., 2011.

Dob djeteta	Tipična upala pluća	Atipična upala pluća
<5 godina	<ul style="list-style-type: none"> • amoksicilin 90 mg/kg/dan u 2 doze • alternativa: amoksiklav 90 mg/kg/dan u 2 doze 	<ul style="list-style-type: none"> • azitromicin 10 mg/kg/dan prvi dan, potom 5 mg/kg/dan jednom dnevno od 2. – 5. dana • alternativa: klaritromicin 15 mg/kg/dan u 2 doze 7 – 14 dana
≥5 godina	<ul style="list-style-type: none"> • amoksicilin kao gore do maks. 4 g/dan, ako se ne može razlikovati bakterijska od atipične dodati makrolid • alternativa: amoksiklav kao gore do maks 4 g/dan u 2 doze 	<ul style="list-style-type: none"> • azitromicin kao gore do maks. 500 mg/dan prvi dan i nakon toga 250 mg/dan od 2. – 5. dana • alternativa: klaritromicin 15 mg/kg/dan u 2 doze do maks. 1 g/dan, doksiciklin za djecu >7 godina

CAP - Upala pluća iz opće populacije (eng. community-acquired pneumonia)

Tablica 7. Procjena težine bolesti. Prema Harris et al., 2011.

	Blaga do srednje teška	Teška
Dojenčad i mala djeca	Temperatura <38.5°C Respiratorna frekvencija <50/min Blaga retrakcija prsnog koša Normalno hranjenje	Temperatura >38.5°C Respiratorna frekvencija <70/min Srednje do jako izražena retrakcija prsnog koša Širenje nosnica Cijanoza Čujno disanje Intermitentna apneja Odbijanje obroka Tahikardija* Znakovi dehidracije Vrijeme kapilarne reperfuzije ≥2s
Starija djeca	Temperatura <38.5°C Respiratorna frekvencija <50/min Blago otežano disanje Bez povraćanja	Temperatura >38.5°C Respiratorna frekvencija >50/min Otežano disanje Širenje nosnica Cijanoza Čujno disanje Tahikardija* Znakovi dehidracije Vrijeme kapilarne reperfuzije ≥2s

** vrijednosti variraju obzirom na dob i tjelesnu temperaturu*

Tablica 8. Indikacije za bolničko liječenje djece s pneumonijom. Prema Harris et al., 2011.

- dojenčad mlađa od 6 mjeseci
- respiratorni distres
- toksičan izgled
- hipoksemija
- apneja
- oslabljena prirođena ili stečena imunost
- dehidracija
- slab odgovor na oralne antibiotike
- odbijanje tekućine ili hrane
- pneumonija s komplikacijama
- nesuradljivost bolesnika/roditelja

Za hospitaliziranu djecu s težim oblicima upale pluća primjenjuju se intravenski antibiotici. Preporučuju se penicilin G, cefalosporini druge (cefuroksim) i treće generacije (ceftriakson) te vankomicin kod meticilin-rezistentnog stafilokoka i sojeva pneumokoka rezistentnih na većinu antibiotika. Uz antibiotsku terapiju važno je provoditi i druge potporne mjere koje uključuju uspostavu odgovarajuće respiracijske i cirkulacijske funkcije, ravnoteže elektrolita i glukoze, dostatnog kalorijskog unosa i vode, te održavanje termoregulacije. Nakon početne parenteralne primjene preporučuje se prijelaz na oralnu primjenu antibiotika (eng. *switch therapy*). Time se skraćuje boravak djeteta u bolnici, izbjegavaju bolničke infekcije i smanjuje cijena liječenja. Prijelaz na oralnu antibiotsku terapiju treba učiniti kada je u bolesnika došlo do jasnog kliničkog poboljšanja. To podrazumijeva značajno smanjenje kašlja i respiratornih teškoća, odsustvo vrućice u trajanju od barem 8 sati, normalizacija broja leukocita i zadovoljavajući oralni unos hrane i tekućine.

Antibiotska terapija kod nekompliciranih slučajeva pneumonije obično se provodi 7-10 dana a kod kompliciranih upala pluća 14 - 21 dan.

Tablica 9. Parenteralna antibiotska terapija u liječenju upala pluća u djece. Prema: Bradley et al., 2011.

Lijekovi	Doze
Penicilin G Smanjena osjetljivost na <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i>*	Novorođenčad: 75 000 - 200 000/kg/dan u 4 – 6 doza Djeca: 50 000 – 100 000/kg/dan u 4 – 6 doza *300 000 – 400 000/kg/dan: u 4 – 6 doza
Ceftriakson	Novorođenčad do 14 dana: 20 – 50 mg/kg u 1 dozi Djeca do 12 godina: 50 – 75 (80 - 100 teške!) mg/kg u 1 - 2 doze (maks. 2 g/dnevno)
Cefuroksim	40 - 100 mg /kg/dan u 3 doze
Vankomicin rezistencija na <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i>	Novorođenčad do 7 dana: početna doza 15 mg/kg, potom 10 mg/kg svakih 12 h Novorođenčad 14 – 28 dana: 10 mg/kg svakih 8 h Djeca: 40 - 60mg/kg/dan u 4 doze (maks. 2 g/dnevno)

U liječenju gram negativnih pneumonija koje se javljaju u bolesnika dojenačke dobi, imunokompromitiranih (osobito s neutropenijom) i onih s cističnom fibrozom primjenjuju se cefotaksim, ceftazidin, imipenem ili meropenem i ciprofloksacin. Ako se daju aminoglikozidi, obično za *Pseudomonas aeruginosa*, ne primjenjuju se samostalno već u kombinaciji s još jednim antibiotikom, obično ceftazidimom ili cefoperazinom.

Uzročnici aspiracijskih pneumonija su anaerobi. Liječe se klindamicinom ili penicilinom.

Kod pneumonija uzrokovanih virusom influence tipa A postoji mogućnost specifične terapije primjenom antivirusnih lijekova kao što su oseltamivir i zanamivir, a kod pneumonija uzrokovanih virusom zostera primjenjuje se aciklovir.

10.1. REZISTENCIJA PNEUMOKOKA NA ANTIMIKROBNE LIJEKOVE

Posljednja tri desetljeća pneumokok postaje sve manje osjetljiv na penicilin. Osim rezistencije na penicilin, pneumokok je razvio otpornost i na većinu drugih antibiotika ubrzo nakon njihove široke primjene: tetracikline, nove makrolide, starije kinolone i cefalosporine prve i druge generacije. Za središnju i istočnu Europu navodi se penicilino rezistentni sojevi u djece i do 40% od svi izolata. U Hrvatskoj 28% pneumokoka pokazuje umjerenu, a 2% visoku rezistenciju na penicilin, dok je na makrolide rezistentno 37% pneumokoka (Andrašević et al. 2012). Temeljem navedenog, u našoj je populaciji još uvijek prvi lijek izbora u liječenju pneumokoknih pneumonija penicilin, obzirom da su visoko rezistentni sojevi dokazani u oboljelih od nerespiratornih bolesti (meningitis). Kod umjerene rezistencije primjenjuju se visoke doze penicilina. Pneumokok je dobro osjetljiv na cefalosporine treće generacije.

11. PREVENCIJA

Infekcija sa *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* tipa B su među najčešćim uzročnicima CAP. Postoji mogućnost prevencije ovih infekcija imunizacijom. U Hrvatskoj se djeca cjepe protiv *Haemophilus influenzae* tipa B u sklopu kalendara obaveznog cijepljenja djece.

Za prevenciju pneumokokne infekcije koristi se 13-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (PCV13) koje sadrži antigene 13 serotipova pneumokoka: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A. Navedeni serotipovi odgovorni su za 90% invazivnih bolesti djece u Hrvatskoj (Kuzman 2013). Temeljna uloga konjugiranog pneumokoknog cjepiva je profilaksa invazivnih bolesti u djece mlađe od dvije godine, jer je incidencija upravo u toj dobnoj skupini višestruko veća nego u bilo kojoj drugoj dobnoj skupini. Mogu se cijepiti sva djeca, no na teret zdravstvenog osiguranja u Hrvatskoj se cijepi samo ugrožena populacija djece do 5. godine života, a to su djeca s kroničnim bolestima, imunodeficijencijom, srčanim greškama, likvorejom, kohlearnim implantatima. U većini europskih zemalja uvedeno je redovito cijepljenje konjugiranim pneumokonim cjepivom za svu djecu. Cijepljenjem samo rizičnih skupina ne smanjuje se globalno broj invazivnih pneumokoknih bolesti, a osobito nema učinka na broj drugih pneumokoknih bolesti niti se smanjuje kliconoštvo.

Gripa se često komplicira bakterijskom upalom pluća te se preporuča godišnje cijepljenje sve djece starije od 6 mjeseci.

Opće mjere prevencije predlažu često pranje ruku, dojenje, izbjegavanje kontakta s oboljelima, izbjegavanje izloženosti duhanskom dimu te pojačane higijenske mjere u dječjim kolektivima.

12. ZAKLJUČAK

Upala pluća jedna je od najčešćih teških infekcija u djece. Čest je uzrok morbiditeta i hospitalizacija u razvijenim zemljama. Uspješnost liječenja djece ovisi o ispravnom i pravodobnom prepoznavanju oboljelih. U djece se upala pluća očituje različitim simptomima i kliničkim oblicima. Teško je utvrditi točnu etiološku dijagnozu jer su simptomi i znakovi nespecifični, a laboratorijski i radiološki nalazi nekarakteristični. Zbog toga je liječenje praćeno raznim nedoumicama. Neke se od njih odnose na to kojem djetetu treba dati antibiotik, za kojim antibiotikom posegnuti, koliko dugo treba provoditi antimikrobnu terapiju te kada dijete treba liječiti u bolnici. U želji da se te nedoumice razriješe i svoj djeci oboljeloj od upale pluća pruži što brže i potpuno izlječenje, izrađuju se dijagnostičke i terapijske smjernice. Ovdje spomenute inozemne smjernice, britanske i američke, daju preporuke za postavljanje dijagnoze i optimalno liječenje djece s upalom pluća. One mogu biti dobar temelj za izradu nacionalnih smjernica pojedinih zemalja pa tako i Hrvatske. Nacionalne smjernice valja prilagoditi uvjetima i standardima dječje zdravstvene zaštite pojedine zemlje, epidemiološkoj situaciji i lokalnim podacima o osjetljivosti bakterija na antibiotike.

13. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci, poticaju i razumijevanju koje mi je postojano svjedočila tijekom mog školovanja.

Posebno zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Dorianu Tješiću-Drinkoviću na predloženoj temi, stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

14. LITERATURA

Ahel V, Rožmanić V (2005) Pneumonije dječje dobi. *Medicus* 14:91-98.

Andrašević Tambić A, Tambić T, Katalinić-Janković V, Payerl Pal M, Bukovski S, Šoprek S (2012) Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2011.g. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske.

Banac S (2014) Liječenje izvanbolničke upale pluća u djece. *Pediatr Croat* 58:54-58.

Bradarić N (2013) Racionalni odabir antibiotika u liječenju izvanbolničke upale pluća. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K (Ur.) *Prevenција i liječenje infekcija dišnog sustava*. Split: Jedinica za znanstveni rad KBC Split, 108-119.

Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT (2011) The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 53:25-76.

Čepin Bogović J (2013) Pleuropneumonije u djece. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K (Ur.) *Prevenција i liječenje infekcija dišnog sustava*. Split: Jedinica za znanstveni rad KBC Split, 124-133.

Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A (2011) British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 66:1-23.

Kuzman I (2005) Pneumonije: uzročnici i dijagnostika. *Medicus* 14:71-82.

Kuzman I (2005) Liječenje pneumonija: koliko su važne smjernice? *Medicus* 14:99-106.

Kuzman I (2010) Osobitosti akutnih respiratornih infekcija u starije djece i adolescenata. *Medicus* 19:41-49.

Kuzman I (2013) Mjesto i uloga pneumokoknog cjepiva u djece i odraslih osoba. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K (Ur.) Prevenirica i liječenje infekcija dišnog sustava. Split: Jedinica za znanstveni rad KBC Split, 22-30.

Meštrović J (2011) Upale pluća. U: Dessardo S, Novak M, Šarić D, Tešović G (Ur.) Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada, 241-249.

Rožmanić V, Ahel V, Banac S, Zubović I, Šaina G (2007) Pneumonije u djece. *Pediatr Croat* 51:23-31.

Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H (2008) Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 86:249-256.

Sandora TJ, Sectish TC (2011) Community-Acquired Pneumonia. U: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE (Ur.) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 1474-1479.

15. ŽIVOTOPIS

Petra Čepin

- Rođena 06. siječnja 1988. u Zagrebu
- 2006. maturirala s odličnim uspjehom na II. gimnaziji u Zagrebu
- Od 2006. studentica Medicinskog fakulteta u Zagrebu
- 2013. sudionik 2. međunarodne konferencije Saveza psihoterapijskih udruga Hrvatske, održane u Zagrebu, pod radnim nazivom 'Nijanse psihoterapije'
- Tijekom školovanja, počevši od 1999. godine, postojano i sustavno aktivna u odbojkaškom športu, i to kao igrač u nekoliko klubova, asistent trenera i samostalni trener te sudac nacionalnog ranga
- Od 2007. jedan od istaknutih aktivista u nevladinoj neprofitnoj udruzi 'Sineki', angažirana na svim važnijim projektima ostvarivanim uz potporu Grada Zagreba – Gradskog ureda za obrazovanje, kulturu i šport te Ministarstva socijalne politike i mladih